REVISTA ESPAÑOLA

Endocrinología Pediátrica

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2022; 13 (Suppl 2)



Proceedings of the Spanish Pediatric Endocrinology Meeting 2022

Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones

Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

®Publicación de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

www.seep.es/revista

Premios Revista Española de Endocrinología Pediátrica 2022

FUNDACIÓN SEEP

Premios *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* de la FSEEP

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

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

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

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

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

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

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

8. La entrega de los premios se realizará en el 44º Congreso de la FSEEP, que se celebrará del 11 al 13 de mayo de 2022.

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

10. La participación en la convocatoria de los Premios implica la aceptación de las bases, así como el fallo inapelable del jurado.

REVISTA ESPAÑOLA

Endocrinología Pediátrica

Publicación de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Miembro de la Asociación Española de Pediatría (A.E.P.)

JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidencia
Itxaso Rica Echevarría

Secretaría general
Marta Ferrer Lozano

Tesorería
Francisco Javier Arroyo Díez

Vocales
Roque Cardona Hernández
Paloma Cabanas Rodríguez
José Mª Gómez Vida

44 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidenta
Isolina Riaño Galán

Vicepresidenta
Cristina Rodríguez Dehli

Secretaria
Belén Huidobro Fernández

Vocales
Lara Gloria González García
Regina Labra Álvarez
Begoña Mayoral González
Alba Megido Armada
Juan Pérez Gordón
Carlos Pérez Méndez
María Teresa Pérez Menéndez

COMITÉ DE HONOR

Alcalde de la Ciudad de Oviedo
Alfredo Canteli Fernández

Consejero de Salud del Principado de Asturias
Pablo Ignacio Fernández Muñiz

Presidente del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Asturias
Luis Antuña Montes

Rector de la Universidad de Oviedo
Ignacio Villaverde Menéndez

Decano Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Oviedo
José Antonio Vega Álvarez

Directora gerente del Servicio de Salud del Principado de Asturias
María Concepción Saavedra Rielo

Gerente del HUCA y del Área Sanitaria IV del SESPA
Luis Hevia Panizo

Director del Área de Gestión Clínica de Pediatría del Hospital Universitario Central de Asturias
Corsino Rey Galán

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidenta
Itxaso Rica Echevarría

Vocales
Fco. Javier Arroyo Díez
Paloma Cabanas Rodríguez
Roque Cardona Hernández
Marta Ferrer Lozano
José Mª Gómez Vida
Isolina Riaño Galán

COMITÉ EDITORIAL

Directora
Lidia Castro Feijóo

Directores asociados
Laura Audí Parera
Diego De Sotto Esteban
Concepción Fernández Ramos
José Mª Gómez Vida
Alfonso Lechuga Sancho
Leandro Soriano Guillén

PULSO ediciones

Secretaría editorial
seep@seep.es

Normas de publicación:
www.seep.es

© 2022 SEEP

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

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

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

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

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

© 2022 Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Publicado por Pulso ediciones, S.L. Todos los derechos reservados.

sumario

Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones

Proceedings of the Spanish Pediatric Endocrinology Meeting 2022

Revista Española de Endocrinología Pediátrica

Volumen 13
Suplemento Congreso SEEP
Mayo 2022

44 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

11 - 13 de mayo de 2022
Oviedo

Editorial

44 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica....6
44 Meeting of the Spanish Society of Pediatric Endocrinology
Isolina Riaño-Galán

Conferencias

Compuestos orgánicos persistentes y salud....8
Persistent organic compounds and health
Adonina Tardón

Nuevos aspectos en la pubertad y la adolescencia en la diabetes *mellitus* de tipo 1. ¿Está siguiendo la diabetes *mellitus* de tipo 1 los pasos de la diabetes *mellitus* de tipo 2?....15
New aspects in type 1 diabetes in puberty and adolescence. Is T1D following the steps of type 2?
Ethel Codner

Obesidades monogénicas en la infancia: hacia una medicina de precisión....23
Monogenic obesities in infancy: Towards a precision medicine
Gabriel Á. Martos-Moreno, Jesús Argente

Mesa Redonda. Patología adrenal

Interpretación de los parámetros bioquímicos de función suprarrenal en edades pediátricas....33
Interpretation of adrenal function biochemical parameters in paediatrics
Laura Audí Parera

Síndrome de Cushing en remisión: del cortisol al paciente....52
Cushing's syndrome in remission: from cortisol to the patient
Nuria Valdés Gallego

Genetic disorders of primary adrenal insufficiency beyond CAH....59
Trastornos genéticos de la insuficiencia suprarrenal primaria más allá de la HSC
Christa E. Flück

Mesa Redonda. Metabolismo mineral y hueso

How to take care of bone health in children and adolescents at risk....69
Cómo cuidar la salud ósea de los niños y adolescentes de riesgo
Anne-Sophie Lambert, Agnès Linglart

Hipercalcemia: del genotipo al fenotipo....74
Hypercalcaemia: from genotype to phenotype
Gema Grau Bolado, Alejandro García Castaño, Amaia Vela Desojo, Itxaso Rica

Enfermedad metabólica ósea del prematuro....80
Metabolic bone disease in preterm infants
Silvia Marín

Encuentro con el Experto

Quistes pituitarios y otros hallazgos en niños y adolescentes. ¿Son realmente incidentales?....88
Pituitary cysts and other findings in children and adolescents: Are they really incidental?
Élida Vázquez Méndez

Displasias esqueléticas en endocrinología pediátrica: perspectiva clínica y genética....96
Skeletal dysplasias in paediatric endocrinology: a clinical and genetic perspective
Karen E. Heath, Lucía Sentchordi Montané

sumario

Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones

Proceedings of the Spanish Pediatric Endocrinology Meeting 2022

Revista Española de Endocrinología Pediátrica

Volumen 13
Suplemento Congreso SEEP
Mayo 2022

44 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

11 - 13 de mayo de 2022
Oviedo

Retos en la transformación digital de la endocrinología: las 15 palancas de la *e-healths* 107
Challenges in the digital transformation of endocrinology: the 15 levers of e-health
Manuel Alonso Coto
Utilidad de la genética en la endocrinología pediátrica 108
The usefulness of genetics in paediatric endocrinology
Lourdes Loidi Fernández de Trocóniz

Resúmenes

Comunicaciones orales. Premios FSEEP 115
Comunicaciones orales 123
Pósteres. Premios FSEEP 146
Pósteres 153

Índice de autores 311

Índice

Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones

Proceedings of the Spanish Pediatric Endocrinology Meeting 2022

Revista Española de Endocrinología Pediátrica

Volumen 13
Suplemento Congreso SEEP
Mayo 2022

44 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

11 - 13 de mayo de 2022
Oviedo

Pág.	Sesión	Fecha	Nº Orden
	Conferencias		
8	Inaugural. Compuestos orgánicos persistentes y salud.	11-mayo-22	1
15	Plenaria. Nuevos aspectos en la pubertad y la adolescencia en la diabetes *mellitus* de tipo 1. ¿Está siguiendo la diabetes *mellitus* de tipo 1 los pasos de la diabetes *mellitus* de tipo 2?	12-mayo-22	1
23	Clausura. Obesidades monogénicas en la infancia: hacia una medicina de precisión.	13-mayo-22	1
	Mesa Redonda. Patología adrenal		
33	Interpretación de los parámetros bioquímicos de función suprarrenal en edades pediátricas.	12-mayo-22	1
52	Síndrome de Cushing en remisión: del cortisol al paciente.	12-mayo-22	2
59	Genetic disorders of primary adrenal insufficiency beyond CAH.	12-mayo-22	3
	Mesa Redonda. Metabolismo mineral y hueso		
69	How to take care of bone health in children and adolescents at risk.	13-mayo-22	1
74	Hipercalcemia: del genotipo al fenotipo.	13-mayo-22	2
80	Enfermedad metabólica ósea del prematuro.	13-mayo-22	3
	Encuentro con el Experto		
88	Quistes pituitarios y otros hallazgos en niños y adolescentes. ¿Son realmente incidentales?	12-mayo-22	1
96	Displasias esqueléticas en endocrinología pediátrica: perspectiva clínica y genética.	12-mayo-22	2
107	Retos en la transformación digital de la endocrinología: las 15 palancas de la *e-health*.	13-mayo-22	1
108	Utilidad de la genética en la endocrinología pediátrica.	13-mayo-22	2
	Comunicaciones Orales		
115	Premios FSEEP	12-mayo-22	1-8
123	Genética	12/13-mayo-22	9,19
124	Diabetes/Páncreas endocrino	12/13-mayo-22	10,12-14
125	Misceláneas	12/13-mayo-22	11
129	Suprarrenales	12/13-mayo-22	15,16
131	Hipotálamo-Hipófisis	12/13-mayo-22	17
132	Crecimiento	12/13-mayo-22	18
134	Metabolismo y Nutrición	12/13-mayo-22	20-24
138	Paratiroides - Metabolismo Óseo	12/13-mayo-22	25
139	Tiroides	12/13-mayo-22	26-29
142	Gónadas - Pubertad	12/13-mayo-22	30-32

Índice

Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones

Proceedings of the Spanish Pediatric Endocrinology Meeting 2022

Revista Española de Endocrinología Pediátrica

Volumen 13
Suplemento Congreso SEEP
Mayo 2022

44 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

11 - 13 de mayo de 2022
Oviedo

Pág.	Sesión	Fecha	Nº Orden
	Pósteres		
146	Premios FSEEP	12-mayo-22	33-40
153	Gónadas - Pubertad	12/13-mayo-22	41-51,179-186
162	ADS	12/13-mayo-22	52-54
165	Tiroides	12/13-mayo-22	55-68,203-207
176	Diabetes - Páncreas endocrino	12/13-mayo-22	69-82, 111-121,134-142,152-160-194
189	Suprarrenales	12/13-mayo-22	83-94
200	Misceláneas	12/13-mayo-22	95-96,122-124,209-210
202	Hipotálamo-Hipófisis	12/13-mayo-22	97-106
210	Paratiroides - Metabolismo Óseo	12/13-mayo-22	107-108,143-151,195-202
212	Displasias óseas	12/13-mayo-22	109-110
225	Crecimiento	12/13-mayo-22	125-133,219-225
257	Metabolismo y nutrición	12/13-mayo-22	161-169,211-218
263	Genética	12/13-mayo-22	170-178
294	Ética	12/13-mayo-22	208

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2022; 13 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.736

44 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

44 Meeting of the Spanish Society of Pediatric Endocrinology

Isolina Riaño-Galán

AGC de Pediatría, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. IUOPA-Departamento de Medicina-ISPA, Universidad de Oviedo. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

El 44.º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) nos da la oportunidad de reencontrarnos después de tres años, dado que la situación generada por la pandemia de COVID-19 obligó a celebrar los dos últimos congresos de forma virtual. Oviedo, del 10 al 13 de mayo de 2022, es el punto de encuentro para aprender juntos, compartir experiencias e impulsar proyectos de colaboración, y también para cultivar nuestra amistad.

El lema del congreso, '**Hacia una atención integral, innovadora y sostenible**', refleja nuestro deseo de seguir impulsando una endocrinología pediátrica y del adolescente que incorpore los nuevos avances científicos y tecnológicos desde una mirada global del niño y su familia, sin olvidar la importancia del equilibrio con el entorno en que nace y crece. La superespecialización no debe llevar a la fragmentación, no debemos perder la visión integral del paciente. Siempre tenemos que estar abiertos a la innovación, a avanzar en el conocimiento. Tal y como señalaba Margarita Salas, referente indiscutible de la ciencia en España, '*la ciencia es el conocimiento de todo lo que nos rodea, hay gente que piensa que la ciencia es dogma, sin embargo, no lo es [...] en ciencia no hay dogmas. Una hace experimentos, obtiene resultados, interpreta esos resultados del modo más preciso posible, pero puede venir dentro de un año, de dos, de 10, alguien que contradice los resultados que tú has interpretado […]. En la experimentación normal […] hay que ser humilde y tomarse los resultados y las conclusiones de los resultados con cierto cuidado*'. Y, en el momento actual, ya no es posible no tener en cuenta la sostenibilidad y el respeto del medio ambiente.

En este suplemento de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* se presenta la actividad científica del congreso: tres conferencias plenarias, dos mesas redondas y cuatro sesiones con el experto. En ellas se recoge la rica experiencia y el conocimiento de 15 líderes nacionales e internacionales en sus respectivas áreas de conocimiento. Los temas tratados incluyen la contaminación y los disruptores endocrinos, y se pone el foco en la relación entre la salud y el medio que nos rodea y el incremento de enfermedades en ambientes no saludables, lo cual confirma la influencia del código postal; las novedades en el desarrollo puberal y la función gonadal en pacientes con diabetes de tipo 1; los avances en la obesidad, uno de los motivos de consulta más frecuentes en la práctica clínica en endocrinología pediátrica en nuestro medio, con el descubrimiento de pacientes con obesidades de etiología monogénica. La patología suprarrenal y las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, temas elegidos para las dos mesas redondas, tratan sobre patologías no muy prevalentes, y de ahí su extraordinario interés para mejorar su tratamiento en la práctica clínica. Los cuatro encuentros con el experto nos permiten profundizar en las displasias esqueléticas desde la perspectiva genética y clínica, cómo interpretar los hallazgos de los estudios de imagen del área hipotalámico-hipofisaria, la utilidad de la genética en la endocrinología pediátrica y los retos de la transformación digital. Las 225 comunicaciones presentadas son un exponente de la vitalidad y la actividad investigadora de la SEEP. Además, 11 simposios satélites completan la actividad científica. Todo ello constituye el legado científico del 44.º Congreso de la SEEP.

La pandemia de COVID-19 (y la sinrazón de la invasión de Ucrania) nos ha mostrado cómo nuestro mundo puede cambiar de forma dramática y rápida. Los profundos desafíos científicos y éticos en la salud y la asistencia social que hemos vivido tendrán repercusión para las decisiones políticas a más largo plazo y a nivel de salud pública global. Se ha puesto de manifiesto la importancia de la inversión en ciencia y en investigación, pero también que la bioética es parte esencial e imprescindible de la medicina. Sin duda, la SEEP ha demostrado su capacidad de gestión del

cambio, desde una actitud proactiva, adaptándose a los nuevos entornos. Llegó un tiempo nuevo, conocido con el eufemismo de 'nueva normalidad'. La reanudación de la normalidad previa indicaría un fracaso para aprender. En estos largos meses han cambiado nuestra forma de relacionarnos y, querámoslo o no, la forma de ejercer nuestra profesión.

Las crisis nos pueden servir para discernir lo trascendente de lo accesorio, lo esencial de lo superficial. La crisis, sin duda, ha tenido gran repercusión en la asistencia clínica a nuestros pacientes. Es obligado hacer balance, aunque sólo sea parcial, de las lecciones aprendidas. Es preciso reconocer que la búsqueda de caminos nuevos requiere la participación, y que no existen soluciones únicas para problemas complejos en esta realidad difusa y dinámica donde la incertidumbre sigue presente. La formación continuada no ha sido ajena a estos cambios.

Puede ser una oportunidad para repensar nuestro modelo de ejercer la endocrinología pediátrica. Tendremos que ser capaces de innovar y buscar nuevas fórmulas, aprovechando las posibilidades que nos brindan las nuevas tecnologías de la información y la comunicación para continuar avanzando en la atención de calidad a nuestros pacientes sin perder la calidez, desde la investigación responsable y traslacional, promoviendo la formación continuada en endocrinología pediátrica y del adolescente. En este mismo congreso, aunque hemos recuperado la ansiada presencialidad, con todos sus aspectos positivos, se ha incorporado la posibilidad de visualizarlo en diferido, sin duda, una oportunidad valiosa para todos los que no hayan podido asistir presencialmente.

Quiero mostrar mi gratitud a todos los miembros de la junta directiva y del comité organizador, a ponentes y moderadores, a todos los participantes, a las casas comerciales, al comité editorial de esta revista y a la secretaria técnica, todos contribuyen al éxito de este congreso; congreso que ha sido posible por el esfuerzo y la constancia de muchas personas, que han sido capaces de superar las muchas dificultades externas vividas en los últimos tiempos. Pero, sobre todo, expresa la perseverancia, es decir, ese combate interior de cada uno consigo mismo y de todos los días para mantener en el tiempo el compromiso con la palabra dada, con la propia vocación, con la excelencia. Porque, en palabras de Aristóteles, somos lo que hacemos día a día, de modo que la excelencia no es un acto, sino un hábito.

El congreso celebrado en la ciudad de Oviedo, la Vetusta de Clarín, tramo del Camino de Santiago e impulsora de los premios Princesa de Asturias, referencia universal que reconocen los mejores frutos del talento humano, es una invitación a seguir adelante con ilusión y responsabilidad para mejorar la atención a nuestros pacientes desde una visión integral, innovadora y sostenible. Gracias.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2022; 13 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.732

Compuestos orgánicos persistentes y salud

Persistent organic compounds and health

Adonina Tardón

Investigadora principal Cohorte INMA, Asturias
Catedrática y directora del Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Oviedo
IUOPA-ISPA, Oviedo, Spain
CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain

Salud ambiental

La salud y el medio que nos rodea están íntimamente relacionados, ya que son muchos y diversos los factores que nos rodean e influyen sobre el organismo. El aire que respiramos, el agua que bebemos, el entorno de trabajo o el interior de los edificios tienen una gran implicación en nuestro bienestar y nuestra salud. La salud ambiental está relacionada con todos los factores físicos, químicos y biológicos externos de una persona, es decir, que engloba factores ambientales que podrían incidir en la salud y se basa en la prevención de las enfermedades y en la creación de ambientes propicios para la salud. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que un 24% de la carga mundial de morbilidad y un 23% de la mortalidad son atribuibles a factores medioambientales. Respecto a la población mundial, esta cifra supone 12,6 millones de muertes cada año, y se distribuye de manera desigual alrededor del planeta. Las condiciones de cada zona (sanitarias, industriales, económicas, sociales, etc.) y las circunstancias en las que viven las personas tienen una gran influencia en la manera en la que el medio ambiente afecta a la población. En Europa se estima que 1,4 millones de muertes al año se deben a causas relacionadas con el medio ambiente [(1)].

La exposición a sustancias químicas peligrosas constituye una preocupación capital. La población puede estar expuesta a una amplia gama de productos químicos en su vida cotidiana a través del aire y el agua contaminados, los productos de consumo y la dieta. Las propiedades de determinados productos químicos peligrosos causan su persistencia en el medio ambiente y la bioacumulación en la cadena alimentaria, lo que significa que habrá un lapso de tiempo considerable antes de que las reducciones de emisiones se traduzcan en una exposición reducida. Además, el volumen y la gama de sustancias químicas utilizadas en la actualidad y el crecimiento constante de la producción química sugieren que seguirá aumentando la exposición humana y medioambiental. Esto plantea dudas sobre los efectos para la salud de la exposición a mezclas de sustancias químicas a lo largo de nuestra vida, en particular durante las etapas de la vida vulnerable, como la infancia, el embarazo y la vejez [(2)].

Los contaminantes orgánicos persistentes (COP), conocidos internacionalmente por su acrónimo inglés POPs (*Persistent Organic Pollutants*), son sustancias químicas que suponen una amenaza para la salud humana y el medio ambiente de todo el planeta, debido a que permanecen en el medio ambiente, al ser resistentes a la degradación, son bioacumulables, se incorporan en los tejidos de los seres vivos, pudiendo aumentar de concentración según se sube a niveles más altos de la cadena trófica, son tóxicas para la salud humana y el medio ambiente, y tienen potencial para transportarse a larga distancia, pudiendo llegar a regiones en las que nunca se han producido o utilizado.

El Convenio sobre la Contaminación Atmosférica Transfronteriza a Larga Distancia, firmado en 1979 en el marco de la Comisión Económica de las Naciones Unidas para Europa, fue el primer tratado que abordó la contaminación atmosférica a nivel internacional. Entró en vigor en 1983 y ha sido determinante

en la reducción de contaminantes nocivos clave. Con los años, el número de sustancias abarcadas por el convenio y sus ocho protocolos se ha ido ampliando, estableciendo objetivos de reducción para determinados contaminantes. El Protocolo de Aarhus sobre COP fue el precursor del Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes, que fue negociado en el ámbito del Programa de Naciones Unidas para el Medio Ambiente.

El Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes del Programa de Naciones Unidas para el Medio Ambiente, firmado en mayo de 2001 y que entró en vigor el 17 de mayo de 2004, es un instrumento jurídicamente vinculante cuyo objetivo es proteger la salud humana y el medio ambiente, reduciendo o eliminando la producción y el uso de esos contaminantes, así como sus emisiones y liberaciones. La Unión Europea consideró necesario establecer un marco jurídico común para llevar a efecto las principales disposiciones del Protocolo y del Convenio de Estocolmo sobre COP y, por ello, el 20 de mayo de 2004 entró en vigor en todos los países de la UE el Reglamento (CE) 850/2004, del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes, que tiene por objeto proteger la salud humana y el medio ambiente frente a esos contaminantes. En consecuencia, la Comisión Europea, en nombre de la Comunidad Europea, ratificó el Convenio de Estocolmo el 16 de noviembre de 2004. Tanto el Reglamento (CE) 850/2004 como el Convenio de Estocolmo establecen la obligación de elaborar y actualizar planes nacionales de aplicación. El convenio entró en vigor en España el 26 de agosto de 2004 y el primer Plan Nacional de Aplicación del Convenio de Estocolmo y del Reglamento 850/2004 sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes se aprobó por acuerdo del Consejo de Ministros el 2 de febrero de 2007. Posteriormente, el Convenio de Estocolmo ha modificado sus anexos, incorporando nuevos COP a los 12 iniciales, conocidos como 'la docena sucia', y la Unión Europea ha modificado, en consecuencia, el Reglamento 850/2004. Tras sucesivas modificaciones, el pasado 2019 entró en vigor el Reglamento (UE) 2019/1021 sobre COP, versión refundida. En 2019 se aprobó la preceptiva actualización del Plan Nacional de Aplicación del Convenio de Estocolmo y del Reglamento (CE) 850/2004 [3].

Los COP son compuestos químicos, la mayoría sintéticos, que tienen las siguientes características:

- *Persistencia en el medio ambiente:* los COP resisten la degradación fotolítica, biológica y química, lo que les permite permanecer en el medio ambiente y/o en el interior de los organismos vivos durante largos períodos de tiempo.

- *Bioacumulación:* los COP se bioacumulan, principalmente, en el tejido adiposos de seres vivos y son difíciles de metabolizar. Por ello, se biomagnifican, es decir, la concentración en los organismos aumenta según se asciende en la cadena trófica.

- *Toxicidad:* estos contaminantes pueden provocar efectos tóxicos con dosis muy bajas, lo que les convierte en los químicos más peligrosos. Algunos de los efectos que se relacionan con la exposición a COP pueden incluir carcinogenia, daños en el sistema nervioso central, endocrino o reproductivo, malformaciones fetales, trastornos del comportamiento y diabetes.

- *Transporte a larga distancia:* los COP tienen carácter semivolátil, lo que les permite propagarse fácilmente a largas distancias a través del aire, el agua o acumulados en el organismo de especies migratorias [3].

Los COP se han producido y utilizado en muy diversas aplicaciones, debido a que también se han mostrado muy eficaces para determinados usos. Sin embargo, debido a sus características, suponen un problema a escala global y pueden generar efectos negativos sobre la salud humana y el medio ambiente en muy bajas concentraciones y presentar efectos incluso en las generaciones siguientes, ya que pueden atravesar la barrera placentaria [4].

Los COP son una amplia variedad de compuestos químicos de diferente estructura y usos. Son resistentes a la degradación, y presentan semivolatilidad y lipofilicidad. El compuesto tiende a bioconcentrarse desde el medio acuoso hacia el organismo, con su posterior biomagnificación a través de las cadenas tróficas. El origen de estos compuestos es antropógeno. Se empezaron a introducir de forma importante en el medio ambiente alrededor de los años cuarenta y cincuenta, cuando se fabricaron y usaron como aislantes (bifenilos policlorados [PCB] o éteres de difenilo polibromados [PBD]), insecticidas (diclorodifeniltricloroetano [DDT]) o fungicidas (hexaclorobenceno [HCB]). También son coproductos de generación de procesos de fabricación o combustión. Debido a sus características fisicoquímicas, estos compuestos se han distribuido por todos los ecosistemas y también han entrado en la dieta humana, y se acumulan en los tejidos de las personas. Los seres humanos nacidos a partir de los años cincuenta estamos en contacto permanente desde la concepción con estos contaminantes transmitidos por el aire, el agua, los alimentos y el suelo.

Podemos clasificarlos de una forma no exhaustiva como:

1. Pesticidas químicos: organoclorados (DDT, aldrín, toxafeno, hexaclorocicloexano [HCH], HCB), organofosforados (paratión, malatión), carbama-

tos (carbaril), piretoides (permetrina), compuestos bipiridílicos (paraquat) y dicumarínicos.

2. Plásticos: organoclorados.

3. Productos químicos industriales: HCB, PCB y PBD.

4. COP producidos de forma no intencional: dioxinas y furanos.

5. Fijador de perfumes: ftalato.

6. Algunos metales: cobalto, cinc, arsénico, cadmio, plomo, cromo y mercurio.

Pesticidas. Clasificación por su naturaleza

Los plaguicidas son cualquier sustancia o mezcla de ellas de origen químico sintético destinada a controlar plagas: insecticidas (insectos), acaricidas, fungicidas, herbicidas, nematicidas, rodenticidas o molusquicidas.

Se clasifican en organoclorados, organofosforados, organosulfurosos, carbamatos y naturales.

Los organoclorados contienen carbono, cloro e hidrogeno. Son el DDT, el HCH, el HCB, el aldrín, dieldrín, el clordano y el heptacloro. Fueron insecticidas de gran aplicación y hoy están prohibidos prácticamente en todo el mundo por su elevada toxicidad crónica.

Producción ecológica

En contraposición a estos contaminantes y evitando su uso destaca la producción ecológica.

El Reglamento (UE) 2018/848 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 30 de mayo de 2018, sobre producción ecológica y etiquetado de los productos ecológicos, por el que se deroga el Reglamento (CE) 834/2007 del Consejo, define la producción ecológica así: 'La agricultura ecológica, orgánica o biológica, es un sistema de cultivo de una explotación agrícola autónoma basada en la utilización óptima de los recursos naturales, sin emplear productos químicos sintéticos, u organismos genéticamente modificados –ni como abono ni para combatir las plagas–, que logra de esta forma obtener alimentos orgánicos a la vez que se conserva la fertilidad de la tierra y se respeta el medio ambiente; todo ello de manera sostenible, equilibrada y mantenible. La producción ecológica es un sistema general de gestión agrícola y producción de alimentos que combina las mejores prácticas en materia de medio ambiente y clima, un elevado nivel de biodiversidad, la conservación de los recursos naturales y la aplicación de normas exigentes sobre bienestar animal y sobre producción que responden a la demanda, expresada por un creciente número de consumidores, de productos obtenidos a partir de sustancias y procesos naturales. Así pues, la producción ecológica desempeña un papel social doble, aprovisionando, por un lado, un mercado específico que responde a una demanda de productos ecológicos por parte de los consumidores; y, por otro, proporcionando al público bienes que contribuyen a la protección del medio ambiente, al bienestar animal y al desarrollo rural'. Fukuoka llegó así a conclusiones que generan los cuatro principios de la agricultura natural: no laborar, no arar ni voltear el suelo; no utilizar abonos químicos ni compost preparado; no desherbar mediante cultivo o herbicidas; y no utilizar productos químicos.

La certificación ecológica es necesaria para que el consumidor tenga la máxima garantía de que los productos han sido producidos, elaborados, envasados y comercializados según las normas de producción ecológica. Para ello, los organismos y autoridades de control realizan controles exhaustivos a sus operadores, así como analíticas de los productos, para detectar posibles residuos de sustancias prohibidas, como pesticidas de síntesis química, antibióticos, organismos modificados genéticamente o aditivos y otras sustancias que no se permiten en producción ecológica [5,6].

Los PCB fueron, en su momento, de uso común como aislantes eléctricos y agentes de transferencia de calor. Los PCB fueron reemplazados por los PBD, que poseen una toxicidad y problemas de bioacumulación similares.

El término plástico se aplica a las sustancias de similares estructuras que carecen de un punto fijo de evaporación y poseen, durante un intervalo de temperaturas, propiedades de elasticidad y flexibilidad que permiten moldearlas y adaptarlas a diferentes formas y aplicaciones.

Son ciertos tipos de materiales sintéticos obtenidos mediante fenómenos de polimerización o multiplicación seminatural de los átomos de carbono en las largas cadenas moleculares de compuestos orgánicos derivados del petróleo y otras sustancias naturales.

Plástico. Problemas relacionados con el plástico

En la vida moderna, el plástico ha constituido un fenómeno de indudable trascendencia.

Hoy en día, el hombre vive rodeado de objetos plásticos que en siglos anteriores no eran necesarios para la vida cotidiana.

Los plásticos se han fabricado para satisfacer las demandas de una gran variedad de usos, y dan lugar a una vasta industria donde la civilización debería llamarse la civilización del plástico, debido al papel determinante que ha desempeñado este material en su

desarrollo, en el mejoramiento de las condiciones de la vida del hombre, y en el acelerado crecimiento de la ciencia y la tecnología.

Pero ¿cómo lo reciclamos? Problemas medioambientales

Actualmente, estos plásticos se utilizan mucho como envases o envolturas de sustancias o artículos alimenticios que, al desecharse sin control, tras su utilización, han originado gigantescos basureros marinos, como la llamada 'sopa de plástico', el mayor vertedero del mundo.

De este modo, surge el problema asociado a la contaminación ambiental, muchas veces producto del desecho de los plásticos de alta y baja densidad. Las características moleculares (tipos de polímeros) del plástico contribuyen a que presenten una gran resistencia a la degradación ambiental y, con mayor razón, a la biodegradación.

La radiación ultravioleta del sol es la única forma de degradación natural que hace sentir sus efectos en el plástico a mediano plazo, destruyendo los enlaces poliméricos y tornándolo frágil y quebradizo. La sopa de plástico, situada en el giro oceánico del Pacífico norte, es el mayor vertedero de materiales plásticos del mundo. Se estima que tiene un tamaño de 1.400.000 km^2.

En su viaje alrededor del mundo, el microplástico se encuentra con el plancton, entre otras cosas, un encuentro con consecuencias a largo plazo, porque aquí es donde el plástico entra en la cadena alimentaria.

Los peces lo comen, y las ballenas y los moluscos lo absorben cuando filtran grandes cantidades de agua. De esta manera, vuelve a nosotros.

Debido a su producción y uso, los COP se liberan al medio ambiente y se detecta su presencia en el aire, el agua, el suelo, los sedimentos y los organismos vivos, incluso décadas después de haberse prohibido: por ejemplo, el DDT, el lindano y el dicofol. Por ello, el objetivo tanto del Convenio de Estocolmo como del Reglamento (UE) 2019/2021 es la eliminación de los COP para proteger la salud humana y el medio ambiente.

Disruptores endocrinos

En nuestro cuerpo encontramos hormonas, que son moléculas encargadas de la señalización y comunicación entre células y órganos. Son esenciales para el correcto funcionamiento de numerosas funciones corporales. Los disruptores endocrinos son químicos capaces de mimetizar nuestras hormonas y, por tanto, de alterar el correcto funcionamiento corporal y afectar negativamente a nuestra salud. Un disruptor endocrino o alterador hormonal es una sustancia química capaz de alterar el equilibrio hormonal, que puede provocar diferentes efectos adversos sobre la salud de las personas, los animales o sus descendientes [(3)].

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido una definición de disruptor endocrino como la sustancia exógena o mezcla que altera la función del sistema endocrino y, por tanto, causa efectos adversos sobre la salud en un organismo intacto, o en su progenie, o en la población (OMS/IPCS, 2002).

La lista de los disruptores endocrinos es inmensa, pues encontramos varias de estas sustancias en nuestra vida cotidiana, desde la alimentación hasta el aseo, por lo que estamos expuestas a ellas ingiriéndolas, inhalándolas e incluso a través de nuestra piel.

Estos son los disruptores endocrinos más comunes.

- *COP:* como dioxinas, PCB, ftalatos o bisfenol-A. Los encontramos, por ejemplo, en latas de conserva, utensilios de cocina, pinturas, tejidos, asientos de coche, plásticos, etc.

- *Componentes de detergentes:* como alquilfenoles, nonilfenoles, octilfenoles, etc. Están presentes en multitud de productos de limpieza e incluso de higiene.

- *Cosméticos, productos de higiene y fragancias sintéticas:* contienen los famosos parabenos u otros ,como el triclosán, filtros ultravioletas, almizcles, etc.

- *Plaguicidas, biocidas y herbicidas:* como organoclorados, organofosforados, piretrinas y piretroides, herbicidas, fungicidas, etc. Los podemos encontrar tanto en alimentos como en productos de jardinería.

- *Metales y metaloides:* plomo, cadmio, níquel, mercurio, arsénico, etc. Están presenten tanto en la alimentación –en pescados y mariscos– como en los barnices de los materiales de construcción, bisutería, baterías, juguetes, etc.

Estas sustancias pueden ser causa de perjuicios para la salud, como cáncer, alteraciones del comportamiento y anomalías reproductivas.

Los efectos dependen del sistema hormonal al que afecten (estrogénico, tiroideo, etc.) y del momento de la exposición (durante el desarrollo fetal, la niñez, la pubertad o la adultez), y son diferentes según el sexo. Son de especial importancia los efectos en los hijos de personas expuestas (se heredan).

La lista de disruptores endocrinos es muy grande.

Se han comunicado hasta ahora más de un millar de químicos con esta capacidad disruptiva. Son, por ejemplo, los pesticidas químicos sintéticos, ftalatos, parabenos, bisfenoles, triclosán, benzofenonas, retardantes de llama, etc. Estos compuestos se encuentran en muchos productos de uso cotidiano. Por ejemplo, encontramos ftalatos en juguetes, perfumes o productos de cosmética; parabenos, en cosméticos o aditivos alimentarios; bisfenoles, en botellas y táperes de plástico, latas o tiques de la compra; y retardantes de llama, en productos electrónicos y muebles. Los productos químicos que interfieren con la forma en que nuestro cuerpo almacena y procesa la grasa se denominan 'obesógenos', y se estudia su papel como contribuyentes al creciente número de casos de obesidad.

Los obesógenos reprogramen cómo funcionan nuestras células de dos maneras principales: pueden promover la acumulación de grasa elevando el número y el tamaño de las células adiposas o aumentando el apetito, o pueden hacer que sea más difícil perder grasa al cambiar nuestra capacidad de quemar calorías [3].

Estos productos químicos sintéticos están en muchos productos de uso diario, como pesticidas químicos sintéticos, plásticos, retardantes de la llama, revestimientos repelentes en utensilios de cocina y ropa, y edulcorantes artificiales.

Debido a su gran presencia en nuestro día a día, la exposición a disruptores endocrinos es extendida y continua. Estudios en grandes poblaciones han llegado a detectar algunos de estos químicos en muestras biológicas de más del 95% de los participantes.

Los efectos en la salud que se han comunicado son:

- *Hijas de personas expuestas:* pubertad precoz, cáncer vaginal, mayor incidencia de cánceres, deformaciones en los órganos reproductores, problemas en el desarrollo del sistema nervioso central, bajo peso de nacimiento, hiperactividad, problemas de aprendizaje, y disminución del coeficiente de inteligencia y de la comprensión lectora.

- *Hijos de personas expuestas:* criptorquidia o no descenso testicular, hipospadias, reducción del recuento espermático, disminución del nivel de testosterona, problemas en el desarrollo del sistema nervioso central, bajo peso de nacimiento, hiperactividad, problemas de aprendizaje, y disminución del coeficiente de inteligencia y de la comprensión lectora.

El efecto es especialmente importante en los niño/as y es lo que vamos a analizar en esta presentación según los resultados de la Cohorte INMA Asturias. Evaluaremos su asociación con ganancia de peso materno, crecimiento fetal, peso al nacer, distancia anogenital, obesidad y perfil lipídico.

Finalmente, enumeramos la principal fuente de exposición de los niño/as en el hogar y enumeramos los mensajes de salud pública para evitar la exposición de la población infantil.

La Cohorte INMA Asturias [7] es una cohorte de estudio epidemiológico, observacional y prospectiva, del Área de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Oviedo, cuya Investigadora Principal es Adonina Tardón. Nace al abrigo del programa de Redes del Instituto de Salud Carlos III. Se inicia en 2004 en una cohorte de recién nacidos y en la semana 12 de embarazo de la población del Área Sanitaria III de Asturias para estudiar el papel de las exposiciones ambientales en el desarrollo infantil y la salud. Se crea con el objetivo de estudiar el papel de los contaminantes ambientales más importantes en el aire, el agua y la dieta durante el embarazo y el inicio de la vida, y sus efectos en el crecimiento y desarrollo infantil. La información recogida incluye exposición individual a contaminación ambiental en el embarazo, crecimiento intrauterino y posnatal, crecimiento y desarrollo antropométrico al año y medio y a los 4 y a los 8 años, y dieta y nutrientes durante el embarazo, al año y medio de edad, a los 4 y a los 8 años. También se han recogido muestras de placentas, sangre de la madre, cordón, saliva, pelo y uña del niño/a, en los que hasta ahora se han medido organohalogenados, organoclorados, PCB, PBD (en los recién nacidos y las madres) y metales. Nuestro trabajo se centra en la medición de la contaminación ambiental por COP y metales y su efecto en la salud en nuestra región, y en la medición de la asociación de obesógenos ambientales y su efecto en la obesidad y el síndrome metabólico, valorando el perfil aterógeno en los niños.

Los principales efectos que hemos medido se centran en los efectos en la salud de la disrupción endocrina.

Hemos visto que, durante el embarazo, los COP almacenados en el cuerpo de la madre a lo largo de su vida pueden ser movilizados y transferidos al feto causando efectos adversos sobre la salud infantil y adulta. Características maternas y los cambios fisiológicos durante la gestación, como aumento de peso, podrían tener una influencia en la carga global de los COP en los recién nacidos. Todos los neonatos de la cohorte INMA Asturias presentaron niveles detectables de contaminantes organoclorados. El compuesto que presenta concentraciones más elevadas es el metabolito principal del insecticida DDT, el 4,4'-DDE, que se ha encontrado en el 99,7% de la población estudiada. En cuanto a la familia de los PCB, los congéneres más abundantes fueron los que tenían mayor número de cloros, los PCB 138, 153 y 180. Los PBD se detectaron en menor frecuencia y abundancia, un orden de magnitud por debajo de los compuestos organoclorados.

Se observó una asociación negativa y estadísticamente significativa entre los niveles de organohalo-

genados y la ganancia de peso materno durante el embarazo. Las madres que ganaron menos peso durante el embarazo transfirieron más compuestos organohalogenados a sus hijos en el momento de nacer, independientemente de la edad, el índice de masa corporal preconcepcional y el consumo de pescado durante el embarazo, entre otras características potencialmente confusoras. Los resultados obtenidos indican que la ganancia de peso materno durante el embarazo desempeña un papel importante en la exposición prenatal a compuestos organohalogenados. Estos resultados resaltan que la evaluación de las mujeres embarazadas para cumplir con las directrices del Institute of Medicine sobre recomendaciones de ganancia de peso durante la gestación podría reducir la acumulación de contaminantes orgánicos persistentes en los recién nacidos [8,9].

La distancia anogenital (DAG), una medida antropométrica útil para el desarrollo genital tanto en animales como en humanos, se encontró originalmente por toxicólogos reproductivos en experimentos con roedores. Como marcador sensible y fácil de medir, la DAG se ha convertido en un bioensayo de la acción de los andrógenos fetales y un punto final de toxicidad reproductiva bien establecido en animales. En general, se acepta que la DAG es sexualmente dimórfica en muchos mamíferos, y los machos tienen una DAG más larga que las hembras. La exposición a los disruptores endocrinos propuestos puede dar lugar a una DAG reducida; por lo tanto, se ha utilizado para medir los efectos en la salud de compuestos con propiedades de alteración endocrina o sustancias químicas disruptoras endocrinas en toxicología ambiental. Además, la DAG es una medida clínica importante para abordar los criterios de valoración endocrinos sensibles en el primer año de vida y para evaluar el impacto adverso de la exposición en el útero a los disruptores endocrinos ambientales. Recientemente, la DAG se ha identificado como uno de los puntos finales en las pautas de la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos para estudios de toxicidad reproductiva en humanos, pero el uso de la DAG en estudios en humanos aún es raro, y los resultados siguen siendo mixtos y no concluyentes, debido a muchas razones. Para lograr un gran avance, los investigadores se esfuerzan por estandarizar la medición de la DAG, normalizar los datos de población específicos por edad en diferentes grupos étnicos y realizar investigaciones más profundas en humanos en este campo. Los niños presentan una concentración menor que las niñas.

En la Cohorte INMA, hemos relacionado una DAG más corta en niños a los 18 meses de edad con la exposición prenatal a compuestos organobromados (PBD-99 y PBD-153). Sin embargo, no hubo relación en el caso de las niñas. La asociación entre la exposición a COP y la DAG a los 4 años tiene distinta fuerza y dirección según la matriz empleada para medir los COP y el sexo biológico del individuo. Observamos que los PCB-138, PCB-153 y PCB-180 estaban relacionados de manera inversa con la DAG de los niños, mientras que el 4,4'-DDT y el 4,4-DDE se relacionaban positivamente en las niñas. Estos resultados confirmaban nuestra hipótesis de que es más preciso medir los COP en la sangre de la madre que en la sangre de cordón, debido a que coinciden con la ventana de diferenciación sexual en el útero. Posteriormente, evaluamos la relación entre la exposición prenatal a COP y la DAG a los 8 años combinando diferentes técnicas estadísticas y prestando atención a las exposiciones múltiples (mezclas); además, añadimos una segunda medida de la DAG. Obtuvimos unos resultados muy similares a los descritos a los 4 años, y destaca la asociación inversa entre la exposición a los PCB-138, PCB-153 y PCB-180 y la DAG a los 8 años. Los análisis de exposiciones múltiples confirmaban que los PCB-138, PCB-153 y PCB-180 son los congéneres más importantes de la mezcla. En relación con las niñas, observamos una asociación positiva entre la exposición prenatal al PBDE-47 y el PBDE-154 y la DAG.

Finalmente, es importante destacar que la concentración de COP a los 4 años se explica en el 65-93% por la concentración materna, lo que resalta la importancia de prevenir la contaminación ya durante el embarazo. Todos los COP aumentan desde el recién nacido, y los PBD son los que más dependen de la concentración materna. Nuestros hallazgos proporcionan evidencia de asociaciones entre COP específicos y distancia anogenital en niños y niñas de 4 y 8 años, y sugieren que la exposición pre/perinatal a los COP podría tener un efecto feminizante en los hombres y un efecto masculinizante en las mujeres [10,11].

De otro lado, también hemos visto que la concentración de PBD se asocia a una disminución de la circunferencia abdominal, el diámetro biparietal y la longitud del fémur. Existe también asociación inversa entre el HCB y la circunferencia abdominal. La disminución es de un 2-4% por cada doble de concentración de COP. No hay asociación, sin embargo, entre el 4,4'-DDE y crecimiento fetal. Si aumentan los PBD en la sangre de la madre y en el cordón, disminuye la circunferencia abdominal, el peso fetal y el diámetro biparietal en la semana 20-34, y el peso al nacer y el diámetro cefálico [12].

MENSAJES DE SALUD PÚBLICA

¿Cómo podemos "huir" de los disruptores endocrinos?

Hoy en día es muy difícil no exponerse a algún tipo de disruptor endocrino, pero hay ciertas precauciones que podemos tomar para exponernos lo menos posible, sobre todo las mujeres embarazadas y los niños recién nacidos:

1. Llevar una alimentación lo más sana y natural posible, huyendo, sobre todo, de comida procesada y ultraprocesada, latas, envoltorios de plásticos, agua embotellada en plástico, lavando bien las frutas y las verduras frescas...

2. Optar por cosméticos naturales o libres de parabenos.

3. Evitar los ambientadores artificiales, sobre todo en espray.

4. Optar por muebles y juguetes de madera en lugar de sintéticos y de plástico.

5. Elegir alimentos frescos sobre productos procesados que tienen listas largas de ingredientes en la etiqueta; cuanto más larga es la lista, es más probable que el producto contenga obesógenos.

6. Comprar frutas y verduras producidas sin pesticidas, como productos certificados orgánicos o ecológicos, o locales libres de pesticidas.

7. Reducir el uso de plástico, especialmente al calentar o almacenar alimentos, usando, en su lugar, recipientes de vidrio o aluminio para los alimentos y bebidas.

8. Quitarse los zapatos al entrar a la casa para evitar introducir contaminantes en la suela de los zapatos.

9. Pasar la aspiradora con frecuencia, usar filtros de partículas de aire de alta eficiencia y un paño húmedo para quitar el polvo de casa con frecuencia.

10. Quitar o minimizar la presencia de alfombras de plástico en el hogar o el trabajo.

11. Evitar productos de limpieza agresivos con una larga lista de componentes químicos cuando sea posible, eligiendo los que no contienen obesógenos.

Conflictos de intereses

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

Bibliografía

1. https://www.sanidad.gob.es/gl/ciudadanos/saludAmbLaboral/medioAmbiente/home2.htm.

2. https://www.eea.europa.eu/es/themes/human/intro.

3. https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/productos-quimicos/contaminantes-organicos-persistentes-cop/.

4. Vizcaino E, Grimalt JO, Fernández-Somoano A, Tardon A. Transport of persistent organic pollutants across the human placenta. Environ Int 2014; 65: 107-15.

5. Directorate General for Agriculture and Rural Development of the European Commission What is organic farming?

6.https://www.copaeastur.org/es/certificate/

7. Riaño-Galán I, Fernández-Somoano A, Rodríguez-Dehli C, Valvi D, Vrijheid M, Tardón A. Proatherogenic lipid profile in early childhood: association with weight status at 4 years and parental obesity. J Pediatr 2017; 187: 153-7.e2.

8. Vizcaino E, Grimalt JO, Glomstad B, Fernández-Somoano A, Tardón A. Gestational weight gain and exposure of newborns to persistent organic pollutants. Environ Health Perspect 2014; 122: 873-9.

9. Garí M, Grimalt JO, Vizcaino E, Tardón A, Fernández-Somoano A. Mother-child transfer rates of organohalogen compounds up to four years of age. Environ Int 2019; 133: 105241.

10. García-Villarino M, Riaño-Galán I, Rodriguez-Dehli AC, Vizcaíno E, Grimalt JO, Tardón A, et al. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and anogenital distance in children at 18 months. Horm Res Paediatr 2018; 90: 116-22.

11. García-Villarino M, Riaño-Galán I, Rodríguez-Dehli AC, Freire C, Vizcaíno E, Grimalt JO, et al. Association between pre/perinatal exposure to POPs and children's anogenital distance at age 4 years: a study from the INMA-Asturias cohort. Int J Hyg Environ Health 2020; 229: 113563.

12. López-Espinosa MJ, Costa O, Vizcaino E, Murcia M, Fernández-Somoano A, Iñiguez C, et al. Prenatal exposure to polybrominated flame retardants and fetal growth in the INMA Cohort (Spain). Environ Sci Technol 2015 18; 49: 10108-16.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2022; 13 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.735

Nuevos aspectos en la pubertad y la adolescencia en la diabetes *mellitus* de tipo 1. ¿Está siguiendo la diabetes *mellitus* de tipo 1 los pasos de la diabetes *mellitus* de tipo 2?

New aspects in type 1 diabetes in puberty and adolescence. Is T1D following the steps of type 2?

Prof. Dra. Ethel Codner

Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Los avances que han ocurrido en la terapia de la diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) han llevado a una perspectiva cada vez más positiva para las personas que viven con esta condición. Se ha descrito una mejor esperanza de vida, disminución en la incidencia de complicaciones microvasculares y mejorías de la fertilidad en las personas que viven con DM1. Sin embargo, al mismo tiempo, se ha descrito un aumento de problemas asociados al sobrepeso e insulinorresistencia [1-3].

En este artículo se revisarán las novedades publicadas recientemente en el desarrollo puberal y la función gonadal en la DM1 en el contexto del manejo actual de esta condición. Asimismo, se describirá el efecto del sobrepeso en algunos trastornos de la función ovárica en la DM1.

Pubertad en la diabetes mellitus de tipo 1 en el siglo XXI

La pubertad es el período de la vida en el que se alcanza la madurez sexual y se adquiere la capacidad reproductiva. La insulina tiene un papel importante en la fisiología de los sistemas reproductivo y de la hormona del crecimiento y, por lo tanto, en permitir un proceso puberal exitoso [1,4,5]. Por definición, la DM1 se debe a una secreción deficiente de insulina por parte de las células ß; pero, paradójicamente, los pacientes con esta afección exhiben hiperinsulinemia[2,4]. El aporte exógeno de insulina al tejido subcutáneo conlleva una absorción de esta hormona a la circulación sistémica, omitiendo el paso hepático y exponiendo a los tejidos periféricos a niveles de insulina mayores a los fisiológicos [2,4,5]. Además, durante las últimas décadas, el tratamiento de la DM1 ha estado dirigido a lograr un control metabólico óptimo, lo que frecuentemente ha requerido dosis diarias altas de reemplazo insulínico [6].

Desarrollo puberal en hombres. Durante las primeras décadas del siglo XX, los niños con DM1 presentaban retraso puberal grave y afectación de la talla final [7]. En cambio, los estudios recientes que han evaluado la pubertad en niños con DM1 han demostrado que la edad de inicio del proceso puberal está ocurriendo dentro del rango normal [8]. Gaete et al, en 2019, estudiaron el desarrollo puberal en niños con DM1 (*N* = 148) y en un grupo control de niños sanos (*N* = 388) [9]. Inesperadamente, los niños con DM1 tuvieron el inicio y las etapas finales de la pubertad medio año antes que los del grupo de control (Tabla 1). No se observó ningún caso de retraso puberal en niños con DM1. Las variables que se asociaron con un final más temprano de la pubertad fueron una mayor duración de la DM1 y dosis diarias de insulina más altas. Los autores plantearon que una duración más corta de la pubertad podría ser un factor involucrado en una menor ganancia de altura durante la pubertad en niños con DM1. Se postuló que el mecanismo que conduce a una pubertad más temprana en niños con DM1 puede ser la estimulación por parte de la insulina exógena de las células de Leydig [9].

La función gonadal en hombres y adolescentes con DM1 tratados con terapia moderna con insulina ya no se caracteriza por el hipogonadismo que se observaba en los años setenta [10].

Contrariamente a los hallazgos descritos en hombres con diabetes de tipo 2 u obesidad, en los que se observa una disminución de la testosterona total y libre, los hombres jóvenes y adolescentes con DM1 tienen niveles séricos normales o aumentados [11,12] Rocha et al estudiaron la función testicular en adolescentes con DM1 (*N* = 74) y controles sanos (*N* = 101) [13]. Se realizó una evaluación de la función de Leydig y Sertoli según la etapa puberal. Los marcadores de la función celular de Sertoli, incluidos los niveles de hormona antimülleriana y de inhibina B, fueron similares en ambos grupos, lo que sugiere que durante la adolescencia, en varones con DM1, el componente de células de Sertoli del testículo no se ve afectado por la presencia de DM1. Los niveles de gonadotropina también fueron similares en ambos grupos. Los niveles de testosterona, sin embargo, fueron más altos en las etapas finales de la pubertad, lo que explica por qué el proceso puberal puede ser más corto en los niños con DM1.

Desarrollo puberal en niñas con DM1. Actualmente, de manera similar a lo que se ha observado en los niños, el desarrollo puberal en las niñas con DM1 ocurre a una edad normal, y rara vez se observa un retraso grave de la pubertad o amenorrea primaria[1]. La telarquia, un evento que marca el inicio de la pubertad en las niñas, está ocurriendo dentro del rango normal y se retrasa sólo un par de meses en comparación con las niñas sanas no diabéticas (Tabla 2). La edad más temprana al inicio de la pubertad en la DM1 se ha asociado con un índice de masa corporal más alto, duración de la enfermedad y una HbA1c más baja en

Tabla 1. Edad del inicio puberal (Tanner 2) y final de la pubertad (Tanner 5) en niños con y sin diabetes mellitus de tipo 1 (DM1). Modificado de Puberty in type 1 diabetes mellitus: Advances in care are associated with changes in pubertal milestones and hormone profiles. Curr Opin Endocr Metab Res 2020; 14: 85-91.

DM1 Año/país	***N* DM1 *(n)***	**Control *(n)***	**Tanner 2 DM1**	**(años) Control**	**Tanner 5 DM1**	**(años) Control**
Elamin et al 2006 Sudán	72	nn	nn	nn	17,2 ± 1,62	15
Rohrer et al 2007 Alemania	2.409	8.675	11,9 ± 1,5	11,1 ± 1,32[b]	15,2 ± 1,5	15,5 ± 0,78
Pereira et al 2015 Brasil	70	nn	11 ± 1,2	nn	14,4 ± 1,5	nn
Bizzarri et al 2018 Italia	51	nn	11,7 ± 1,1	nn	16,4 ± 1,6	nn
Gaete et al 2019 Chile	148	388	10,4 ± 1,8	11,2 ± 1,9[a]	15,9 ± 1,7	16,7 ± 1,6[a]

nn: no notificado. [a] $p < 0,05$; [b] $p < 0,001$.

Tabla 2. Edad de la telarquia en las niñas con y sin diabetes mellitus de tipo 1 (DM1). Modificado de Codner E et al. Puberty in type 1 diabetes mellitus: Advances in care are associated with changes in pubertal milestones and hormone profiles. Curr Opin Endocr Metab Res 2020; 14: 85-91.

Autor	**Grupo de DM1 estudiado (*N*, país, año)**	**Grupo control (*N*, país, año)**	**Edad de la telarquia (años)**	
			DM1	**Control**
Clarson et al	61, Canadá, 1985	91, Reino Unido, 1969	11,2 ± 1,3	11,2 ± 1,2
Du Caju et al	22, Bélgica, 1995	142, Suiza, 1983	11,6 ± 1	10,9
Salerno et al	30, Italia, 1997	nn	10,4 ± 1,2	nn
Ahmed et al	23, Reino Unido, 1998	192, Reino Unido, 1969	10,9 ± 0,9	11,2±1,2
Codner et al	100, Chile, 2004	576, Chile, 2004	9,1 ± 0,3	8,9±0,1
Rohrer et al	2.626, Alemania, 2007	8.689, Alemania, 1980	11,4 ± 1,2	10,9±1,3[a]
Pereira et al	58, Brasil, 2015	nn	9,2 ± 1,1	nn
Garcia-Garcia et al	38, España, 2011	nn	10,4 ± 1,1	nn
Bizzarri et al	53, Italia, 2018	nn	10,9 ± 1,3	nn

nn: no notificado. [a] $p < 0,001$.

el inicio de la pubertad [14,15], pero no con el número de dosis diarias de insulina [16]. Sin embargo, en los países donde los pacientes con DM1 son tratados con una o dos dosis diarias de insulina, todavía se observa un retraso puberal grave [17].

La menarquia, uno de los pasos finales del desarrollo puberal, ocurría entre 1-2 años más tarde en las niñas con DM1 en comparación con la población general en las décadas de los cuarenta y los cincuenta (Tabla 3 y Figura 1) [4]. Las niñas diagnosticadas con DM1 en las décadas de los tenta o los ochenta tenían un retraso de un año en la edad promedio de la menarquia en comparación con los controles [18]. Con el advenimiento de la terapia intensiva con insulina en la década de los noventa, sólo se ha notificado un retraso leve en la menarquia en niñas con DM1 que oscila entre dos y nueve meses, en países de Europa y América del norte y del sur [8,15,16,19-25]. Por lo tanto, la menarquia en adolescentes con DM1 ha seguido la tendencia secular hacia una edad más temprana que se ha informado en niñas sanas (Figura 1) [18,26].

La asociación de un retraso de la menarquia con el riesgo de complicaciones microvasculares se ha aclarado recientemente; dos estudios han demostrado que un retraso en la menarquia se asocia con un mayor riesgo de nefropatía [27] o retinopatía [27,28]. El primer estudio evaluó la cohorte *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications* y observó un mayor riesgo de nefropatía manifiesta en las mujeres con menarquia retrasada, con un riesgo que aumenta 1,24 veces por cada año de retraso menarquia y 3 veces si la menarquia ocurrió después de los 15 años. El segundo estudio evaluó la asociación de la edad de la menarquia en la cohorte FinnDiane [28]. Este estudio mostró que la edad de la menarquia se asocia con nefropatía y retinopatía en las mujeresz que tuvieron el inicio de la diabetes antes que la menarquia. Ambos estudios confirmaron que la menarquia temprana no se asoció con el riesgo de complicaciones microvasculares. Debido al carácter retrospectivo de los estudios, no fue posible concluir el mecanismo que explica la asociación de la menarquia retardada y las complicaciones, pero los autores postulan que el hipoestrogenismo y el control metabólico deficiente pueden ser los mecanismos involucrados.

Adolescencia en la diabetes *mellitus* de tipo 1: múltiples desafíos

Control glucémico y aumento de peso en la adolescencia. En esta etapa de la vida, lograr un control glucémico óptimo es un gran desafío en la mayoría de los jóvenes que viven con DM1. En los estudios recientes se ha descrito que, a pesar de la existencia de un espectro amplio de opciones terapéuticas y tecnológicas, los niveles de HbA1c continúan en niveles insuficientes en la segunda década de la vida, y que llegan a ser más altos que en cualquier otra etapa de la vida [29]. Se ha observado que sólo una minoría de los adolescentes se mantiene en la segunda década con sus parámetros glucémicos en un rango óptimo [30,31]. El estudio de seguimiento longitudinal DPV, que realiza un control de personas con DM1 de Austria y Alemania, describió que hasta un 40% de los adolescentes alcanza en algún momento una HbA1c del 10-12% [30].

Tabla 3. Edad de la menarquia en niñas con y sin diabetes mellitus de tipo 1 (DM1).

Autor	Año de publicación	País	Edad de la telarquia (años)	
			DM1	Control
Picardi et al	2008	Roma, Italia	12,6 ± 1,5	12,3 ± 1,4
Lombardo et al	2008	Mesina, Italia	12,8 ± 1,1	12 ± 1,1
Snell-Bergeon et al	2008	Denver, EE. UU.	13,1 ± 1,8	12,8 ± 1,5
Rohrer et al	2007	Alemania	13,2 ± 1,3	12,7 ± 1,1
Elamin et al	2006	Sudán	15,1 ± 1,3	13,3 ± 0,2
Danielson et al	2005	Wisconsin, EE. UU.	12,8 ± 1,3	12,5
Codner et al	2004	Chile	13 ± 0,2	12,5 ± 1,1
Donague et al	2003	Australia	13 a	No notificado
Strotmeyer et al	2003	Pittsburgh, EE. UU.	13,5 ± 1,9	12,6 ± 1,4
Salerno et al	1997	Italia	12,8 ± 1,4	12,5 ± 1,0
Kjaer et al	1992	Dinamarca	14,2 ± 1,5	13,4 ± 1,4
Schriok et al	1984	EE. UU.	13,4 ± 1,2	13,0 ± 1,2

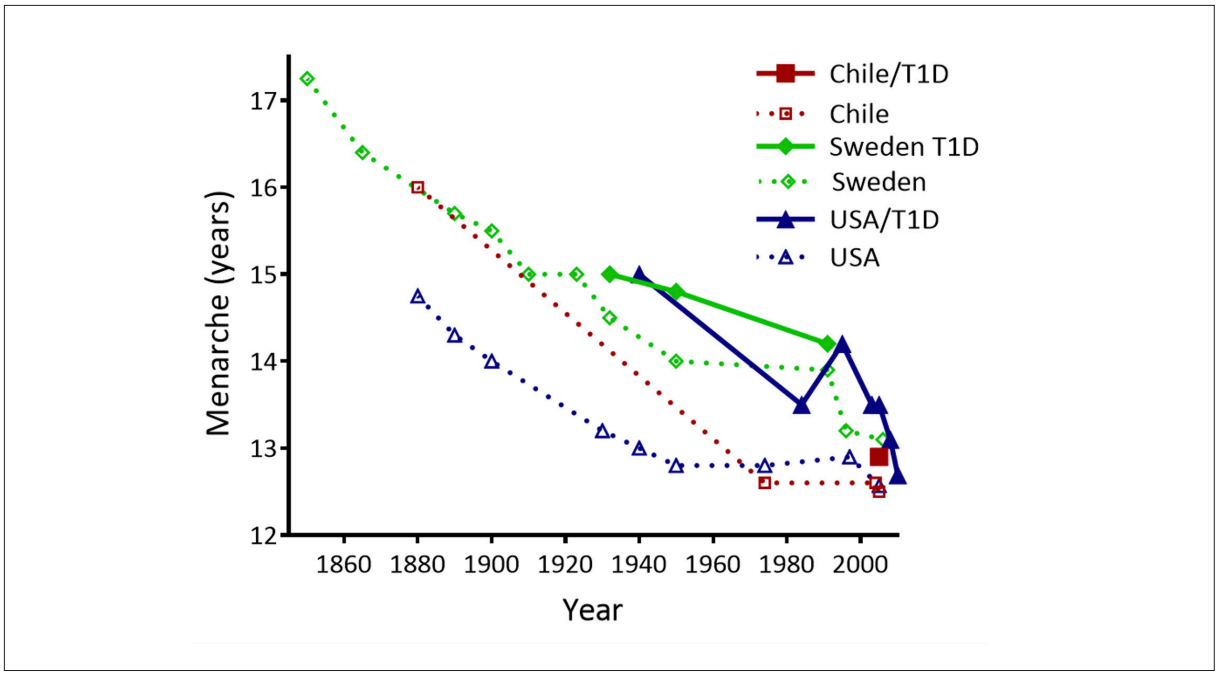


Figura 1. Edad de la menarquia en niñas con daibetes mellitus de tipo 1 (T1D) y en el grupo control (Modificado de Codner E, Soto N, Merino PM. Contraception, and pregnancy in adolescents with type 1 diabetes: a review. Pediatr Diabetes 2012;13:108-23) [18]

Uno de los desafíos importantes que tienen los jóvenes con DM1 es evitar el aumento de peso en este período. La prevalencia de problemas de peso en personas que viven con DM1 es superior a lo notificado en la población general [32-34] La terapia [19] intensiva con insulina y los esfuerzos para alcanzar niveles de glucosa casi normales se asocian con aumento de peso [8,15,16,20-23,32]. Durante la infancia, la obesidad en pacientes con DM1 no es especialmente prevalente, pero, a partir de la pubertad, a menudo se produce un aumento progresivo de peso, especialmente en las mujeres [19,35]. La obesidad en la DM1 está relacionada con el aumento de la mortalidad, un mayor riesgo de enfermedad macrovascular, el desarrollo de enfermedad cardiovascular subclínica y la resistencia a la insulina [32,36]. Las mujeres obesas con DM1 experimentan niveles anormalmente altos de proteína C reactiva, un marcador de inflamación subclínica, especialmente durante la fase lútea del ciclo menstrual [37]. Este puede ser uno de los mecanismos que explican la enfermedad cardiovascular subclínica en mujeres obesas con DM1.

Problemas de la esfera reproductiva en adolescentes con DM1. Las irregularidades menstruales son frecuentes en las adolescentes con DM [12,4,18,38]. Se ha descrito una prevalencia de oligomenorrea del 20-80% [38-41] en adolescentes con DM1, lo que es significativamente mayor que el 10-20% observado en adolescentes sin diabetes que la tienen tres años después de la menarquia [42]. El largo del ciclo menstrual se hace de mayor duración a medida que se deteriora el control metabólico [39,40]. Gaete et al informaron de que por cada punto de aumento en el nivel de HbA1c, el ciclo menstrual se prolonga en cinco días [38].

Otro de los problemas que están relacionados con los ciclos menstruales son las fluctuaciones de los niveles de glucemia4. Se ha descrito la presencia de hiperglucemia durante el período perimenstrual que requiere un ajuste en la dosis de insulina [43-46]. También se ha descrito un perfil proinflamatorio con aumento de los niveles de proteína C reactiva durante la fase lútea en adolescentes con DM1 [37]. Se ha postulado que este perfil proinflamatorio podría ser uno de los mecanismos fisiopatológicos asociado con complicaciones en la DM1 en las mujeres.

Por otra parte, la tasa de ovulación no se ve afectada en adolescentes que viven con DM1 [47]. Esto obliga a la educación en la prevención del embarazo y al uso de anticonceptivos para prevenir un embarazo con control glucémico insuficiente [18,48-50].

Desde el punto de vista hormonal, se han descrito algunos elementos de hiperandrogenismo en adolescentes con DM1. Un estudio que evaluó la función ovárica en jóvenes con DM1 mostró un perfil hormonal compatible con la presencia de hiperandrogenismo ovárico funcional al final de la pubertad.

Síndrome del ovario poliquístico en la mujer con diabetes *mellitus* de tipo 1 y problemas de peso

El hiperandrogenismo [51,52] se ha convertido en otro problema reproductivo para las mujeres jóvenes con DM1. En la primera década del siglo XXI, dos grupos independientes describieron la asociación de la DM1 y el síndrome del ovario poliquístico [53,54]. Posteriormente, varios grupos replicaron sus hallazgos y, re-

cientemente, un metaanálisis concluyó que el 24% de las mujeres con DM1 tiene síndrome del ovario poliquístico, una prevalencia que está mucho más allá de la prevalencia observada en la población general [55].

La asociación de DM1 con síndrome del ovario poliquístico se ha explicado por la exposición del ovario y otras glándulas a la hiperinsulinemia debido a la administración de insulina exógena no fisiológica. El ovario expresa receptores de insulina en la granulosa y en el estroma; la insulina se une a estos receptores y a los receptores del factor de crecimiento insulínico-1 [4]. Los estudios *in vitro* han demostrado que la insulina, además, puede estimular los receptores de lutropina y folitropina, aumentando la producción de andrógenos, estrógenos y progesterona por las células de la granulosa y la teca [4]. Estos efectos de la insulina en el ovario se han denominado 'cogonadotropina'.

El aumento de peso excesivo en las mujeres jóvenes con DM1 es otro mecanismo que se ha asociado al síndrome del ovario poliquístico en la DM1. El *Australian Longitudinal Study on Women's Health*, un estudio de cohorte longitudinal que siguió a mujeres de 18 a 23 años (DM1, *n* = 61; controles, *n* = 8.332) [56]. Este estudio longitudinal mostró que el aumento excesivo de peso en las mujeres con DM1 confiere un riesgo de desarrollar síndrome del ovario poliquístico e irregularidad menstrual. La obesidad se asoció con un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar síndrome del ovario poliquístico y un aumento del 37% en el riesgo de irregularidad menstrual en el período de observación de dos años.

Hay poca información sobre cuál es el tratamiento óptimo del síndrome del ovario poliquístico en las mujeres con DM1. Codner et al estudiaron el efecto del tratamiento con metformina en adolescentes hiperandrogénicos que viven con DM1 y mostraron una disminución de los niveles de andrógenos, pero sin ningún beneficio claro sobre los elementos clínicos o el control metabólico [53].

Diabetes mellitus de tipo 1 con características de la diabetes mellitus de tipo 2

Los pacientes con DM1, aunque sean de peso normal, presentan un cierto grado de resistencia a la insulina que se ha explicado por hiperglucemia [57]. La obesidad exacerba la desregulación metabólica en pacientes con DM1 [32] y eleva los requerimientos diarios de insulina.

La presencia de características de la DM2 en personas que viven con DM1, especialmente la obesidad y el síndrome metabólico, ha sido denominada por algunos como *'double-diabetes'* o "DM1 con características de la diabetes melitus de tipo 2" [58]. Desgraciadamente, esta asociación significa un deterioro en el pronóstico de esta condición [59]. Se han evaluado los tratamientos nutricionales, quirúrgicos y con medicamentos que puedan ayudar en el manejo de las personas obesas con DM1 [60]. Todos estos tratamientos se encuentran en evaluación y no han sido aprobados.

En conclusión, hay datos que sugieren que, desafortunadamente, la DM1 sigue los pasos de la DM2 y que ambas entidades pueden estar fusionándose, y los signos clínicos claros que alguna vez fueron característicos de cada tipo de diabetes pueden ya no ser tan claros. Esperemos que, en el futuro, tengamos nuevas opciones terapéuticas para la DM1 que permitan el logro de un control metabólico óptimo sin aumento excesivo de peso.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Codner E, Cerda T, Gaete X. Puberty in type 1 diabetes mellitus: advances in care are associated with changes in pubertal milestones and hormone profiles. Curr Opin Endocr Metab Res 2020; 14: 85-91.

2. Thong EP, Codner E, Laven JSE, Teede H. Diabetes: a metabolic and reproductive disorder in women. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8: 134-49.

3. Codner E. Type 1 diabetes, obesity and PCOS: Is type 1 stepping into the shoes of type 2 diabetes? Clin Endocrinol (Oxf) 2021; 95: 265-66.

4. Codner E, Merino PM, Tena-Sempere M. Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings. Hum Reprod Update 2012; 18: 568-85.

5. Codner E, Cassorla F. Puberty and ovarian function in girls with type 1 diabetes mellitus. Horm Res 2009; 71: 12-21.

6. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2018; 19 Suppl 27: 115-135.

7. Tattersall RB, Pyke DA. Growth in diabetic children. Studies in identical twins. Lancet 1973; 2: 1105-9.

8. Bizzarri C, Timpanaro TA, Matteoli MC, Patera IP, Cappa M, Cianfarani S. Growth trajectory in children with type 1 diabetes mellitus: the impact of insulin treatment and metabolic control. Horm Res Paediatr 2018; 89: 172-7.

9. Gaete X, Vivanco M, Lopez P, Rocha A, Sepulveda C, Codner E. Earlier puberty in boys with type 1 diabetes mellitus compared to a simultaneously recruited group of control adolescents. Pediatr Diabetes 2019; 20: 197-201.

10. Lopez-Alvarenga JC, Zarinan T, Olivares A, Gonzalez-Barranco J, Veldhuis JD, Ulloa-Aguirre A. Poorly controlled type I diabetes mellitus in young men selectively suppresses luteinizing hormone secretory burst mass. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 5507-15.

11. Meyer K, Deutscher J, Anil M, Berthold A, Bartsch M, Kiess W. Serum androgen levels in adolescents with type 1 diabetes: relationship to pubertal stage and metabolic control. J Endocrinol Invest 2000; 23: 362-8.

12. Kelsey MM, Bjornstad P, McFann K, Nadeau K. Testosterone concentration and insulin sensitivity in young men with type 1 and type 2 diabetes. Pediatr Diabetes 2016; 17: 184-90.

13. Rocha A, Iniguez G, Godoy C, Gaete X, López P, Loreti N, et al. Testicular function during adolescence in boys with type 1 diabetes mellitus (T1D): absence of hypogonadism and differences in endocrine profile at the beginning and end of puberty. Pediatr Diabetes 2014; 15: 198-205.

14. Rohrer T, Stierkorb E, Heger S, Karges B, Raile K, Schwab KO, et al. Delayed pubertal onset and development in German children and adolescents with type 1 diabetes: cross-sectional analysis of recent data from the DPV diabetes documentation and quality management system. Eur J Endocrinol 2007; 157: 647-53.

15. Garcia-Garcia E, Galera R, Vazquez MA, Bonillo A. Age of onset of puberty and menarche in type 1 diabetic girls. Endocrinol Nutr 2011; 58: 224-8.

16. Pereira KC, Pugliese BS, Guimaraes MM, Gama MP. Pubertal development in children diagnosed with diabetes mellitus type 1 before puberty. J Pediatr Adolesc Gynecol 2015; 28: 66-71.

17. Elamin A, Hussein O, Tuvemo T. Growth, puberty, and final height in children with Type 1 diabetes. J Diabetes Complications 2006; 20: 252-6.

18. Codner E, Soto N, Merino PM. Contraception, and pregnancy in adolescents with type 1 diabetes: a review. Pediatr Diabetes 2012; 13: 108-23.

19. Codner E, Barrera A, Mook-Kanamori D, Bazaes RA, Unanue N, Gaete X, et al. Ponderal gain, waist-to-hip ratio, and pubertal development in girls with type-1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes 2004; 5: 182-9.

20. Clarson C, Daneman D, Ehrlich RM. The relationship of metabolic control to growth and pubertal development in children with insulin-dependent diabetes. Diabetes Res 1985; 2: 237-41.

21. Du Caju MV, Rooman RP, op de Beeck L. Longitudinal data on growth and final height in diabetic children. Pediatr Res 1995; 38: 607-11.

22. Salerno M, Argenziano A, Di Maio S, Gasparini N, Formicola S, De Filippo G, et al. Pubertal growth, sexual maturation, and final height in children with IDDM. Effects of age at onset and metabolic control. Diabetes Care 1997; 20: 721-4.

23. Ahmed ML, Connors MH, Drayer NM, Jones JS, Dunger DB. Pubertal growth in IDDM is determined by HbA1c levels, sex, and bone age. Diabetes Care 1998; 21: 831-5.

24. Strotmeyer ES, Steenkiste AR, Foley TP, Jr., Berga SL, Dorman JS. Menstrual cycle differences between women with type 1 diabetes and women without diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 1016-21.

25. Danielson KK, Palta M, Allen C, D'Alessio DJ. The association of increased total glycosylated hemoglobin levels with delayed age at menarche in young women with type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 6466-71.

26. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. Pediatrics. 1997; 99: 505-12.

27. Yi Y, Denic-Roberts H, Rubinstein D, Orchard TJ, Costacou T. Effect of age at menarche on microvascular complications among women with Type 1 diabetes. Diabet Med 2019; 36: 1287-93.

28. Harjutsalo V, Maric-Bilkan C, Forsblom C, Groop PH, FinnDiane Study. Age at menarche and the risk of diabetic microvascular complications in patients with type 1 diabetes. Diabetologia 2016; 59: 472-80.

29. Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM, DuBose SN, DiMeglio LA, et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. Diabetes Care 2015; 38: 971-8.

30. Schwandt A, Hermann JM, Rosenbauer J, Boettcher C, Dunstheimer D, Grulich-Henn J, et al. Longitudinal trajectories of metabolic control from childhood to young adulthood in type 1 diabetes from a large german/austrian registry: a group-based modeling approach. Diabetes Care. 2017; 40: 309-16.

31. Schwandt A, Kuss O, Dunstheimer D, Karges B, Kapellen T, Meissner T, et al. Three-variate longitudinal patterns of metabolic control, body mass index, and insulin dose during puberty in a type 1 diabetes cohort: a group-based multitrajectory analysis. J Pediatr 2020; 218: 64-71.e63.

32. Corbin KD, Driscoll KA, Pratley RE, Smith SR, Maahs DM, Mayer-Davis EJ; Advancing Care for Type 1 Diabetes and Obesity Network (ACT1ON). Obesity in type 1 diabetes: pathophysiology, clinical impact, and mechanisms. Endocr Rev 2018; 39: 629-63.

33. Liu LL, Lawrence JM, Davis C, Liese AD, Pettitt DJ, Pihoker C, et al. Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth study. Pediatr Diabetes 2010; 11: 4-11.

34. DuBose SN, Hermann JM, Tamborlane WV, Beck RW, Dost A, DiMeglio LA, et al. Obesity in Youth with Type 1 Diabetes in Germany, Austria, and the United States. J Pediatr. 2015; 167: 627-32.e621-4.

35. De Keukelaere M, Fieuws S, Reynaert N, Vandoorne E, Kerckhove KV, Asscherickx W, et al. Evolution of body mass index in children with type 1 diabetes mellitus. Eur J Pediatr 2018; 177: 1661-6.

36. Kahkoska AR, Nguyen CT, Adair LA, Aiello AE, Burger KS, Buse JB, et al. Longitudinal phenotypes of type 1 diabetes in youth based on weight and glycemia and their association with complications. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104: 6003-16.

37. Codner E, Merino PM, Martinez D, Lopez P, Godoy C, Iñiguez G, et al. C-Reactive protein and insulin growth factor 1 serum levels during the menstrual cycle in adolescents with Type 1 diabetes. Diabet Med 2016; 33: 70-6.

38. Gaete X, Vivanco M, Eyzaguirre FC, López P, Rhumie HK, Unanue N, et al. Menstrual cycle irregularities and their relationship with HbA1c and insulin dose in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Fertil Steril 2010; 94: 1822-6.

39. Deltsidou A. Age at menarche and menstrual irregularities of adolescents with type 1 diabetes. J Pediatr Adolesc Gynecol 2010; 23: 162-7.

40. Deltsidou A, Lemonidou C, Zarikas V, Matziou V, Bartsocas CS. Oligomenorrhoea in adolescents with type 1 diabetes mellitus: relationship to glycaemic control. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 153: 62-6.

41. Schweiger BM, Snell-Bergeon JK, Roman R, McFann K, Klingensmith GJ. Menarche delay and menstrual irregularities persist in adolescents with type 1 diabetes. Reprod Biol Endocrinol 2011; 9: 61.

42. ACOG Committee Opinion No. 651. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. Obstet Gynecol 2015; 126: e143-6.

43. Brown SA, Jiang B, McElwee-Malloy M, Wakeman C, Breton MD. Fluctuations of hyperglycemia and insulin sensitivity are linked to menstrual cycle phases in women with T1D. J Diabetes Sci Technol 2015; 9: 1192-9.

44. Herranz L, Saez-de-Ibarra L, Hillman N, Gaspar R, Pallardo LF. Glycemic changes during menstrual cycles in women with type 1 diabetes. Med Clin (Barc) 2016; 146: 287-91.

45. Goldner WS, Kraus VL, Sivitz WI, Hunter SK, Dillon JS. Cyclic changes in glycemia assessed by continuous glucose monitoring system during multiple complete menstrual cycles in women with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther 2004; 6: 473-80.

46. Barata DS, Adan LF, Netto EM, Ramalho AC. The effect of the menstrual cycle on glucose control in women with type 1 diabetes evaluated using a continuous glucose monitoring system. Diabetes Care 2013; 36: e70.

47. Codner E, Eyzaguirre FC, Iniguez G, López P, Pérez-Bravo F, Torrealba IM, et al. Ovulation rate in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Fertil Steril 2011; 95: 197-202.e191.

48. Salinas A, Merino PM, Giraudo F, Codner E. Long-acting contraception in adolescents and young women with type 1 and type 2 diabetes. Pediatr Diabetes 2020; 21: 1074-82.

49. Merino PM, Codner E. Contraception for adolescents and young women with type 2 diabetes-specific considerations. Curr Diab Rep 2022; 22: 77-84.

50. Merino PM, Riquelme JE, Codner E. Addressing fertility and reproductive issues in female adolescents with diabetes. Diabetes Management 2012; 2: 479-82.

51. Samara-Boustani D, Colmenares A, Elie C, Dabbas M, Beltrand J, Caron V, et al. High prevalence of hirsutism and menstrual disorders in obese adolescent girls and adolescent girls with type 1 diabetes mellitus despite different hormonal profiles. Eur J Endocrinol. 2012; 166: 307-16.

52. Zachurzok A, Deja G, Gawlik A, Drosdzol-Cop A, Malecka-Tendera E. Hyperandrogenism in adolescent girls with type 1 diabetes mellitus treated with intensive and continuous subcutaneous insulin therapy. Endokrynol Pol 2013; 64: 121-8.

53. Codner E, Soto N, Lopez P, Trejo L, Avila A, Eyzaguirre FC, et al. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome and ovarian morphology in women with type 1 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 2250-6.

54. Escobar-Morreale HF, Roldan B, Barrio R, Alonso M, Sancho J, de la Calle H, et al. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4182-7.

55. Escobar-Morreale HF, Roldan-Martin MB. Type 1 diabetes and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2016; 39: 639-48.

56. Thong EP, Milat F, Joham AE, Mishra GD, Teede H. Obesity, menstrual irregularity and polycystic ovary syndrome in young women with type 1 diabetes: a population-based study. Clin Endocrinol (Oxf) 2020; 93:564-571.

57. Donga E, Dekkers OM, Corssmit EP, Romijn JA. Insulin resistance in patients with type 1 diabetes assessed by glucose clamp studies: systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol 2015; 173: 101-9.

58. Cantley NW, Lonnen K, Kyrou I, Tahrani AA, Kahal H. The association between overweight/obesity and double diabetes in adults with type 1 diabetes; a cross-sectional study. BMC Endocr Disord 2021; 21: 187.

59. Purnell JQ, Zinman B, Brunzell JD, Group DER. The effect of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) study. Circulation 2013; 127: 180-7.

60. Zaharieva DP, Addala A, Simmons KM, Maahs DM. Weight management in youth with type 1 diabetes and obesity: challenges and possible solutions. Curr Obes Rep 2020; 9: 412-23.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2022; 13 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.733

Obesidades monogénicas en la infancia: hacia una medicina de precisión

Monogenic obesities in infancy: Towards a precision medicine

Gabriel Á. Martos-Moreno[1,2,3], Jesús Argente[1,2,3,4]

[1] *Servicios de Pediatría y Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Instituto de Investigación La Princesa. Madrid.*
[2] *Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid.*
[3] *CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III.*
[4] *IMDEA Research Institute on Food and Health Sciences. UAM + CSIC.*

Resumen

La obesidad constituye uno de los motivos de consulta más frecuentes en la práctica clínica en endocrinología pediátrica en nuestro medio.

La susceptibilidad de cada paciente al desarrollo de la obesidad, entendida la acumulación excesiva de tejido adiposo como una manifestación fenotípica común a distintas condiciones, muestra gran variabilidad entre sujetos en función de su dotación genética.

Al esclarecimiento de las bases fisiopatológicas del control del apetito, la saciedad y gasto energético ha contribuido sustancialmente el estudio del creciente número de casos de obesidad ocasionados por alteraciones genéticas (sindrómicas o no), endocrinológicas o secundarias a otras condiciones subyacentes. Entre estas etiologías, los avances en el descubrimiento de pacientes con obesidades de etiología monogénica amplían considerablemente las bases fisiopatológicas modernas de la obesidad.

Las causas de obesidades monogénicas afectan, preferentemente, a los genes involucrados en la regulación del apetito-saciedad de la vía leptina-melanocortina: leptina *(LEP),* receptor de la leptina *(LEPR),* proopiomelanocortina *(POMC),* convertasa de proproteínas de tipo subtilisina-kexina 1 *(PCSK1),* receptor 4 de la melanocortina *(MC4R), Src-homology-2B adaptor protein 1 (SH2B1),* coactivador 1 del receptor de los esteroides *(SRC1),* carboxipeptidasa E *(CPE)* y polipéptido 1 estimulador de la actividad alfa de la proteína G *(GNAS),* entre los más relevantes. Junto con ellos, es de interés mencionar algunas entidades sindrómicas, como los síndromes de Bardet-Biedl y de Alström.

Consecuentemente, es preciso individualizar la estrategia diagnóstica y el abordaje terapéutico tanto de la obesidad como de sus comorbilidades asociadas en cada paciente. Las medidas higiénico-dietéticas, unidas a los recientes avances farmacológicos, incluyendo la leptina recombinante, el análogo de la melanocortina setmelanotida y los análogos del péptido similar al glucagón número 1, están contribuyendo de forma decisiva al planteamiento de una medicina de precisión personalizada en la terapia de tipos específicos de obesidades.

Palabras clave: comorbilidades; genética; obesidad infantil; precisión; sindrómica; tratamiento de la obesidad.

Abstract

Obesity is currently one of the most frequent reasons for consultation in paediatric endocrinology in our setting. Individual susceptibility to develop obesity, understood as the excessive accumulation of adipose tissue resulting from different conditions, varies widely between patients. Consequently, we must now speak in terms of “childhood obesities” when referring to the common phenotypic trait of excessive adipose tissue accumulation, as the underlying pathophysiological bases vary widely from one subject to another. Hence, individualised diagnostic and management approaches both for obesity itself and for its associated comorbidities are required.

Advances in the last 20 years have begun to unravel the pathophysiological bases of the mechanisms involved in the control of appetite, satiety and energy expenditure. Important advances in this field have derived from the study of an increasing number of cases of obesity with proven genetic (syndromic or not) endocrinological or secondary aetiology. Furthermore, the progress made in identifying patients with monogenic diseases co-segregating with the phenotype of obesity has considerably increased the modern pathophysiological bases of obesity.

The causes of monogenic obesities preferentially affect genes involved in appetite-satiety regulation with leptin (*LEP*), leptin receptor (*LEPR*), proopiomelanocortin (*POMC*), proprotein convertase subtilisin-kexin type 1 (*PCSK1*), melanocortin receptor number 4 (*MC4R*), Src-homology-2B adaptor protein 1 (*SH2B1*), steroid receptor coactivator 1 (*SRC1*), carboxypeptidase E (*CPE*) and guanine nucleotide binding protein – G protein – alpha stimulating activity (GNAS) being among the most relevant. It is also of interest to mention certain syndromes such as Bardet-Bield and Alström. Hygienic-dietary measures together with recent pharmacological advances, including recombinant leptin, the melanocortin analogue Setmelanotide and glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogues are contributing in a decisive way to approaching personalised precision medicine in the therapy of specific monogenic obesity.

Key words: Childhood obesity; genetics; syndromic; co-morbidities; obesity management, precision.

Introducción

La obesidad infantil consiste en la acumulación excesiva de tejido adiposo que determina afectación física y/o psicológica del niño, y un incremento en el riesgo de padecer patologías asociadas y mortalidad precoz [1].

La cuantificación del contenido graso corporal puede efectuarse de forma directa y precisa mediante distintas técnicas o estimarse, indirectamente, mediante el empleo del índice de masa corporal (IMC) (IMC = peso [kg]/(talla [m]^2), con ciertas limitaciones [1].

Es preciso estandarizar el IMC en función de la edad y el sexo del niño respecto a unas referencias poblacionales, sin que exista un consenso internacional pese a los intentos de unificación de instituciones como la Organización Mundial de la Salud o la International Obesity Task Force [2]. En nuestro país, definimos el sobrepeso y la obesidad con los percentiles 90 y 97, respectivamente, específicos por edad y sexo de la distribución del IMC (curvas de Hernández et al de 1988) [3].

Tampoco existe consenso actualmente sobre la definición de obesidad mórbida en la infancia y la adolescencia (se proponen los límites de +3 desviaciones estándar del IMC o el 200% del peso corporal ideal para la talla) ni respecto a la definición de obesidad de inicio precoz (se sugieren edades por debajo de los 5 años, o de los 2-3 años para los más conservadores para establecer dicho límite) [1].

La 'obesidad' puede ser el resultado de un conjunto de patologías heterogéneas que comparte dicho rasgo fenotípico. Esto requiere establecer estrategias diagnóstico-terapéuticas para dichas etiologías, considerando las bases genéticas sobre las que se produce la acumulación patológica de tejido adiposo, así como el análisis de la función endocrinológica de éste [4].

Epidemiología de las obesidades en la infancia en nuestro medio

La prevalencia actual exacta de la obesidad infantil en nuestro medio es difícil de precisar. El estudio PAIDOS'84 (1984) reflejó una prevalencia de la obesidad en España del 4,9% en niños de ambos sexos. El estudio enKid (1998-2000) comunicó una prevalencia de obesidad del 13,9% (el 12% en las niñas y el 15,6% en los niños) y de sobrepeso del 12,4% [5].

El estudio ALimentación, Actividad física, Desarrollo INfantil y Obesidad (ALADINO), 2010-2011, estimaba un 44,5% de la población con exceso de peso, un 26,2% con sobrepeso y un 18,3% con obesidad en niños de 6 a 10 años [6], y son relevantes los datos que muestran la influencia del nivel socioeconómico en la prevalencia de esta enfermedad, con un incremento en las familias con nivel educativo más bajo [7].

El Instituto Nacional de Estadística, en julio 2018 [8], comunicó una prevalencia de obesidad (9,13 y 9,33%) y de sobrepeso (16,30 y 16,42%) en niñas y niños de 2 a 17 años, respectivamente, similar a la existente entre 2006 y 2012, lo que refleja la tendencia a su estabilización en la última década [2], si bien el período prolongado de confinamiento domiciliario debido a la epidemia por el SARS-COV-2 en 2020 parece haber influido en un incremento en la prevalencia y la gravedad de la obesidad en los niños y adolescentes.

Clasificación de las obesidades pediátricas orientada a su etiología

a) Obesidad 'exógena', 'común', 'poligénica' o 'idiopática'

Este grupo englobaría a todos los pacientes en los que no podemos establecer una etiología de su exceso de peso. En éstos, como en la mayoría de los pacientes, la coexistencia de una nutrición hipercalórica e inadecuadamente estructurada y de niveles reducidos de actividad física determina la acumulación de tejido adiposo. Sin embargo, no todos los sujetos expuestos al mismo ambiente nutricional y a limitacio-

nes similares de actividad física desarrollan obesidad o lo hacen en grado semejante. Esto se debe a que estos factores 'exógenos' actúan sobre una base 'endógena', que explicaría la gran heredabilidad familiar de la obesidad, que se estima en un 50-75% de los casos, con un creciente número de genes y variantes postulados, entre los que destacan algunos polimorfismos en genes como *fat mass and obesity associated (FTO)* [1].

Por este motivo, sería más acertado denominar a este tipo más común de obesidad 'poligénica'. Esta evidencia, ya objetivada en estudios comparativos entre gemelos idénticos y no idénticos [9], se ha intentado sistematizar mediante el desarrollo de sistemas de puntuación orientativos de este grado de susceptibilidad al desarrollo de obesidad basados en las diferentes variantes en genes determinados [10]. Sobre esta base de predisposición genética individual, las modificaciones epigenéticas parecen desempeñar una función relevante en el riesgo individual para el desarrollo de obesidad [11].

Por consiguiente, el desarrollo de la obesidad en la mayoría de los niños tiene una etiología multifactorial, en la que factores ambientales favorecedores de la obesidad actúan sobre una base poligénica o no conocida. Por tanto, podemos afirmar que la etiología de la obesidad en estos pacientes es 'idiopática'.

b) Obesidad de etiología genómica/epigenética/ monogénica

Se ha constatado la existencia de variaciones en el número de copias (duplicaciones o deleciones) de regiones cromosómicas específicas en pacientes con obesidad grave de inicio precoz, algunas de ellas con fenotipos superponibles a los de entidades sindrómicas conocidas, y con problemas cognitivos asociados que pueden plantear el diagnóstico diferencial con ellas. En estas duplicaciones o deleciones, pueden verse implicados uno o varios genes, y constituyen un buen ejemplo de estas causas *genómicas* de obesidad las deleciones en la región 16p11.2, que incluyen el gen *SH2B adaptator protein 1 (SH2B1)* [12].

Asimismo, los mecanismos *epigenéticos* subyacen al desarrollo de algunas entidades sindrómicas que incluyen la obesidad como uno de sus rasgos fenotípicos, como los síndromes de Prader-Willi y de Beckwith-Wiedemann, o el pseudohipoparatiroidismo [13].

La obesidad de etiología monogénica es consecuencia de la presencia de variantes de secuencia patogénicas en un único gen. Excede de las pretensiones de este artículo su análisis exhaustivo, que puede consultarse en artículos de revisión [1,2,14,15]. Las formas monogénicas de obesidad se podrían sistematizar en tres grupos.

b.1) Mutaciones en genes del sistema adipocito-hipotalámico (eje leptina-melanocortina)

Las neuronas productoras de proopiomelanocortina (POMC) se localizan en el núcleo arqueado del hipotálamo, integrando la información aferente sobre la energía almacenada periféricamente en el tejido adiposo que ofrece la leptina producida en aquél, y señalizan mediante los productos derivados de la POMC tras su fraccionamiento por acción de la proconvertasa 1 (PCSK1), principalmente mediante la fracción alfa de la hormona estimulante de los melanocitos. Ésta actúa sobre otros núcleos hipotalámicos por medio de los receptores de melanocortina, cuya isoforma número 4 (MC4R) es el principal transductor de los impulsos anorexígenos [1,2,16]. En el ser humano se han descubierto mutaciones patogénicas que cosegregan con el fenotipo de obesidad en los siguientes genes:

- *Leptina (LEP):* el peso se incrementa durante los tres primeros meses de vida, y los pacientes muestran retraso o ausencia de desarrollo puberal como consecuencia del hipogonadismo hipogonadótropo que frecuentemente presentan.

- *Receptor de leptina (LEPR):* los pacientes muestran obesidad muy intensa de inicio temprano, con peso normal en el nacimiento, pero con una rápida ganancia antes de los 6 meses de edad con intensa resistencia a la acción de la insulina. Pueden presentar hipogonadismo hipogonadótropo, así como otras deficiencias hormonales adenohipofisarias.

- *Proopiomelanocortina (POMC):* su deficiencia ocasiona insuficiencia suprarrenal en el período neonatal y requiere tratamiento con corticosteroides. Las mutaciones en POMC se describieron inicialmente asociadas a hipopigmentación del cabello, pero este rasgo no está presente en todos los pacientes. Suelen mostrar un peso normal en el nacimiento, con ganancia ponderal rápida en los primeros 6 meses de vida. Recientemente, se han descrito los primeros casos de pacientes con obesidad grave portadores de variantes en el gen del coactivador del receptor de esteroides número 1 *(SRC1),* que modula la actividad de la POMC inducida por la leptina [17].

- *Convertasa de proproteínas de tipo subtilisina kexina 1 (PCSK1):* su inactivación determina obesidad extrema de inicio en etapas muy tempranas de la infancia, que pueden acompañarse de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, hipogonadismo, hipocortisolismo, y concentraciones plasmáticas elevadas de POMC y proinsulina, así como hipoinsulinemia.

- *Receptor 4 de la melanocortina (MC4R):* las mutaciones en este gen cursan con grave obesidad

e hiperfagia. Constituyen la causa más común de obesidad humana de etiología monogénica. La mayoría de las mutaciones de *MC4R* con pérdida de función son heterocigotas heredadas de forma dominante, si bien se han descrito casos aislados de homocigosidad o heterocigosidad compuesta con patrón de herencia autosómico recesivo.

b.2) Patología en los genes asociados con el desarrollo del hipotálamo

En los últimos años se han descrito, en relación con el desarrollo de obesidad en el ser humano, anomalías en varios genes relevantes en el proceso de desarrollo del hipotálamo, como *SIM1*, *BDNF*, *NTRK2* y *SH2B1.* Además de *SH2B1* (afectado en las deleciones en 16p11.2), destacan las mutaciones en *SIM1* asociadas con obesidad y rasgos fenotípicos sugerentes de síndrome de Prader-Willi. Sin embargo, en otras familias, la presencia de mutaciones en *SIM1* no se asocia a estigmas malformativos y alteraciones del desarrollo [18].

b.3) Obesidad en los síndromes polimalformativos

Son muchos los síndromes que se transmiten con un patrón de herencia mendeliano y que cursan con obesidad como uno de sus rasgos fenotípicos (Tabla 1). Sus características más comunes se han detallado en revisiones previas [1,15]. Dentro de su infrecuencia, presentan una mayor prevalencia los síndromes de Prader-Willi, de Bardet-Biedl, de Alström y de Carpenter, en los que la obesidad está presente.

El desarrollo de obesidad en estos pacientes está influido por su limitación para la actividad física y las alteraciones en sus patrones de ingesta alimentaria. Entre ellos, algunos pacientes, como los afectos de los síndrome de Prader-Willi, de Bardet-Biedl, de Alström o de Schaaf-Yang, acompañan alteraciones de la señalización de la vía melanocortínica-hipotalámica.

c) Obesidad secundaria

La obesidad en el niño puede ser consecuencia de distintas enfermedades, entre las que destacan las patologías endocrinológicas (hipotiroidismo, hipercortisolismo, deficiencia de hormona de crecimiento o pseudohipoparatiroidismo), los procesos patológicos o los procedimientos terapéuticos que afectan al área hipotalámico-hipofisaria, y los tratamientos farmacológicos con principios psicoactivos o con acción hormonal [1,15].

Manifestaciones clínicas y comorbilidades

En la tabla 2 se enumeran algunas de las comorbilidades más frecuentemente observadas, y se remite al lector a nuestras revisiones previas [1,2,15].

Tabla 1. Síndromes polimalformativos más comunes que presentan obesidad entre sus rasgos más característicos.

Alström	OMIM: 203800
Bardet-Biedl	23 subtipos de la OMIM
Beckwith-Wiedemann	OMIM: 130650
Biemond II	OMIM: 210350
Börjesson-Forssman-Lehmann	OMIM: 301900
Carpenter	OMIM: 201000
Clark-Baraitser	OMIM 300602
Cohen	OMIM: 216550
Down	OMIM: 190685
Laurence-Moon	OMIM: 245800
MEHMO *(Mental disorder, Epilepsy, Hypogonadism, Microcephaly and Obesity)*	OMIM: 300148
MOMO *(Mental disorder, Ophtalmopathy, Macrocephaly and Obesity)*	OMIM:157980
Nguyen	OMIM: 609643
Prader-Willi	OMIM: 176270
Schaaf-Yang	OMIM: 615547
Schinzel-Bernasconi	OMIM: 269870
Smith-Magenis	OMIM: 182290
Summitt	OMIM: 272350
Urban	OMIM: 264010
WAGRO	OMIM: 612469
Wilson-Turner	OMIM: 309585

OMIM: On-line Mendelian Inheritance in Man Database.

Tabla 2. Comorbilidades más frecuentemente asociadas a la obesidad y síntomas más característicos.

Comorbilidades hormonales	• *Eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal*: incremento en la producción de cortisol, de su aclaramiento urinario y secundariamente de ACTH con incremento de testosterona y DHEA-S (adrenarquia prematura y maduración esquelética avanzada) • *Eje somatótropo*: crecimiento incrementado para su EC (adecuado para la EO) • *Eje hipotalámico-hipofisario-gonadal*: disminución de la SHBG (mayor biodisponibilidad de testosterona y estradiol). Incremento de aromatización de andrógenos a estrógenos (adelanto puberal en niñas, retraso puberal y ginecomastia en algunos niños) SOP en niñas adolescentes (acné, hirsutismo, irregularidades menstruales, resistencia a la insulina)
Comorbilidades cardiovasculares	Disminución del gasto cardíaco, arritmias, HTA, arterioesclerosis, patología coronaria
Comorbilidades respiratorias	Tendencia a la hipoventilación (hipoxemia e hipercapnia). Infecciones respiratorias, disnea de esfuerzo, asma. SAOS
Comorbilidades gastrointestinales	Esteatohepatitis no alcohólica, litiasis biliares. Deficiencia de oligoelementos (hierro)
Comorbilidades ortopédicas	Alteraciones ortopédicas compensadoras del exceso y distribución del peso (incurvación del fémur, genu valgum). Artropatías agudas y crónicas (miembros inferiores). Alteraciones de alineamiento y curvatura de la columna vertebral. Epifisiólisis de la cabeza femoral, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, enfermedad de Blount (tibia vara)
Comorbilidades emocionales	• Rechazo de la imagen corporal y alteraciones de la socialización. Ansiedad, estrés, depresión. Ingesta compulsiva (*binge eating*)
Otras comorbilidades	• *Pseudotumor cerebri*, colecistitis, pancreatitis, intertrigo (infecciones locales), estriación cutánea. Proteinuria por glomerulopatía secundaria a la obesidad (glomerulomegalia)

ACTH: hormona corticótropa; DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona; EC: edad cronológica; EO: edad ósea; HTA: hipertensión arterial; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; SHBG: proteína transportadora de esteroides sexuales; SOP: síndrome del ovario poliquístico.

La complicación metabólica más precoz y prevalente en la obesidad infantil es la resistencia insulínica, junto con la hipertrigliceridemia y la disminución de los niveles de lipoproteínas de alta densidad-colesterol, y la diabetes mellitus de tipo 2 es extraordinariamente infrecuente [19]. Entre las condiciones consideradas como 'estados prediabéticos' por la American Diabetes Association [20], la presencia aislada de una alteración de la glucemia en ayunas (100-110 mg/dL) o de una hemoglobina glucosilada entre el 5,7 y el 6,4% no suele mostrar asociación significativa con otras comorbilidades metabólicas, mientras que sí lo hace la existencia de intolerancia a los hidratos de carbono (glucemia entre 140 y 199 mg/dL a los 120 segundos en el test de tolerancia oral a la glucosa) [19].

Para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico, la International Diabetes Federation propone evaluar la presencia de obesidad troncal (perímetro de cintura), junto con las alteraciones glucémicas (alteración de la glucemia en ayunas o diabetes mellitus de tipo 2) y lipídicas (triglicéridos y lipoproteínas de alta densidad-colesterol), e hipertensión arterial, exclusivamente a partir de los 10 años de edad [21]. No obstante, estos criterios deberían revisarse para su adaptación a la edad pediátrica [19]. De forma especular, la definición del estado de obesidad 'metabólicamente sana' en el período infantojuvenil es controvertida y constituye un concepto dinámico relacionado con la evolución ponderal [22].

Las características metabólicas y de composición corporal divergen entre distintos grupos étnicos (por ejemplo, etnia hispana frente a caucásica) [23].

Evaluación y diagnóstico

Además de la estimación indirecta (IMC) o cuantificación (métodos directos) del contenido graso corporal, es importante evaluar su distribución mediante la medición de los perímetros de cintura y cadera (o resonancia magnética, más precisa).

Debemos identificar los antecedentes clínicos o los rasgos físicos sugerentes de una causa subyacente a la obesidad, si bien la mayoría de los pacientes con

causas genéticas de obesidad no muestra un fenotipo específico.

La anamnesis incidirá en la orientación etiológica de la obesidad, y hace especial hincapié en los hábitos nutricionales y de actividad física del niño y de la unidad familiar, con especial atención a la presencia de hiperfagia y a la sensación de saciedad en el niño [1,15,20].

La exploración pediátrica general es esencial, específicamente dirigida a la detección de cualquier signo que oriente hacia la causa de la obesidad o a la existencia de comorbilidades asociadas [1,20,24]. En ella hay que considerar especialmente:

- *Aspecto y actitud general:* distribución y zonas de deposición del tejido adiposo (obesidad abdominal y giba de búfalo en el hipercortisolismo/acumulación en los muslos y las caderas en varones con hipoandrogenismo), tono muscular estático y coordinación dinámica y signos de retraso psicomotor o intelectivo.

- *Estigmas malformativos displásicos:* en las obesidades asociadas a displasias esqueléticas (acortamiento del cuarto y el quinto metacarpianos [pseudohipoparatiroidismo], cubitus valgus e hipocrecimiento disarmónico con acortamiento de los miembros [síndrome de Turner]).

- *Piel y mucosas:* ictericia, piel seca (hipotiroidismo), hiperpigmentación (exceso de hormona estimulante de los melanocitos en la enfermedad de Cushing), hipopigmentación (deficiencia de POMC), acantosis nigricans (hiperpigmentación y engrosamiento cutáneo en el cuello, las axilas y/o las ingles, asociada a resistencia insulínica), presencia de estrías y coloración de éstas (rojo vinosas en el hipercortisolismo), y acné y/o hirsutismo (síndrome del ovario poliquístico).

- *Rasgos dismórficos en el cráneo y la cara:* craneosinostosis, morfología ocular y/o anomalías en la visión (retinopatía, aniridia o miopía magna asociadas a síndromes polimalformativos) o en el campo visual (procesos expansivos hipofisarios), líneas de implantación del cabello y de los pabellones auriculares (y morfología de éstos), características e implantación de los dientes, paladar ojival o hendido (síndromes polimalformativos), hipoplasia medio-facial, frente prominente, aplanamiento de la raíz nasal, cara 'de muñeca' (deficiencia de hormona de crecimiento) y plétora facial o cara de 'luna llena' (hipercortisolismo).

- *Cuello:* inspección y palpación de la glándula tiroidea (bocio posible en el hipotiroidismo).

- *Tórax:* Defectos morfológicos (*pectus excavatum* o *carinatum*), y auscultación cardíaca y pulmonar (cardiopatías asociadas a síndromes polimalformativos).

- *Abdomen:* defectos de la pared abdominal (hernias) y presencia de hepatomegalia (esteatohepatitis no alcohólica).

- *Genitales externos y valoración del estadio puberal* (adelanto o retraso puberal): presencia y caracterización de ginecomastia en varones, presencia de adipomastia sin telarquia en las niñas, existencia de adrenarquia prematura y alteraciones morfológicas en los genitales externos (hipogenitalismo, escroto hendido, criptorquidia).

- *Sistema musculoesquelético:* alteraciones ortopédicas compensatorias (*genu valgum,* rectificación de las curvaturas y del alineamiento de la columna vertebral), alteraciones de la marcha o dolor en la movilización de la cadera (epifisiólisis de la cabeza femoral, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes), tibia vara y aplanamiento del arco plantar.

Exámenes complementarios

Es obligatorio registrar la tensión arterial en el niño obeso. Sus determinaciones deben percentilarse en referencia al sexo, la edad y la talla, y realizarse con la metodología y las condiciones adecuadas debido a la posibilidad de su sobreestimación [20,24].

La American Academy of Pediatrics y la American Heart Association recomiendan estudiar en todos los niños con obesidad los niveles de las transaminasas (aspartato transaminasa y alanina transaminasa), la glucemia basal y el perfil lipídico [20,24]. Se ha podido comprobar cómo la aparición de resistencia insulínica, asociada a alteraciones más intensas del metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos, es un proceso progresivo, y puede existir una hiperinsulinemia franca y otras comorbilidades metabólicas en ausencia de alteración de la glucemia en ayunas[19]. En consecuencia, es aconsejable la determinación de la insulinemia basal en los niños y adolescentes obesos con el cálculo del índice HOMA (glucosa [mmol/L] × insulina [μU/mL]/22,5), si bien no todas las guías diagnóstico-terapéuticas avalan esta recomendación [24].

El resto de las exploraciones complementarias que se deben realizar estará determinado por los datos de la anamnesis y los hallazgos de la exploración física. Así, se debe considerar la necesidad de realización de un test de tolerancia oral a la glucosa cuando el paciente pertenezca a un grupo étnico de riesgo (hispano, afroamericano) y/o existan alteraciones de la glucemia o la insulinemia basales, dislipidemia, hipertensión arterial, antecedentes familiares de diabetes mellitus de tipo 2 o condiciones asociadas a la resistencia insulínica, como acantosis *nigricans* o síntomas del síndrome del ovario poliquístico.

Debe analizarse la edad ósea para evaluar el ritmo madurativo del paciente en relación con su talla y su edad cronológica, especialmente en el período prepuberal. En la obesidad infantil es habitual una edad ósea acelerada respecto a la edad cronológica [19]. En contraposición, la presencia de talla alta y la referida aceleración de la maduración esquelética pueden ayudar a evaluar correctamente el patrón de crecimiento de los niños y adolescentes afectos de obesidad, en los que la aceleración del crecimiento durante la pubertad ('estirón puberal') se correlaciona negativamente con la gravedad de su obesidad y con el grado de aceleración de su maduración esquelética [22,25].

Debe descartarse la existencia de hipotiroidismo o de hipercortisolismo ante la presencia de síntomas y signos sugerentes. Ante la sospecha de deficiencia o insensibilidad a la hormona de crecimiento, se debe incluir la determinación de los niveles de factor de crecimiento seudoinsulínico-I y proteína transportadora 3 del factor de crecimiento seudoinsulínico. La determinación de los niveles séricos de adipocinas no tiene una utilidad diagnóstica específica en el momento actual, excepción hecha de los escasos casos de deficiencia de leptina.

La ecografía es la prueba de elección ante la sospecha de la existencia de esteatohepatitis no alcohólica o síndrome del ovario poliquístico.

La presencia de signos o síntomas sugerentes de comorbilidades específicas determinará la necesidad de realizar una evaluación psicológica o de ampliar la evaluación médica especializada o los exámenes complementarios.

Los estudios genéticos deberán efectuarse especialmente en los casos de obesidad grave de inicio (hasta en un 13% en nuestro medio) [26]. Si hay sospecha de alguna entidad específica, la elección de la prueba genética debería ir dirigida a su etiología: amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples específica de metilación y secuenciación génica en los casos de sospecha de etiología monogénica, bien por el método de Sanger, bien mediante secuenciación del exoma completo en una patología con alta heterogeneidad genética. Ante entidades polimalformativas/sindrómicas o cuando no existe una sospecha clínica clara, puede solicitarse un exoma.

En el caso de la obesidad no sindrómica, cuando se presenta de forma precoz y es muy grave, también el empleo de la secuenciación del exoma completo +/– la amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples específica de metilación puede ser la alternativa diagnóstica más coste-eficaz [27].

Tratamiento

Debe efectuarse en el momento del diagnóstico.

En junio de 2021, la Agencia Europea del Medicamento aprobó el empleo de la liraglutida 3 mg en pacientes menores de 18 años, pero mayores de 12, y, en julio de 2021, el empleo de la setmelanotida en pacientes con obesidad debida a deficiencia de *POMC*, *PCSK1* o *R-LEP* mayores de 6 años [28,29].

Por otra parte, ante la creciente prevalencia de obesidad extrema en edades tempranas, se ha postulado la necesidad de extender la indicación de tratamiento quirúrgico (tradicionalmente restringida a la adolescencia) a edades inferiores [30].

No obstante, el tratamiento actual de las obesidades infantiles en nuestro medio se ajusta al denominado 'tratamiento conservador' y se basa en tres elementos: reorganización de los hábitos alimentarios, actividad física y tratamiento conductual [3].

Existen múltiples guías de práctica clínica disponibles, incluyendo la del Ministerio de Sanidad español [3,24]. En todas ellas se recomienda la acción combinada sobre los tres elementos mencionados al unísono como modo de conseguir una intervención eficaz.

En el tratamiento conductual son: técnicas de modificación de conducta, terapia dirigida al estrés (identificación y modificación de los pensamientos negativos automáticos), y análisis de la recompensa y el refuerzo [1].

Se propone el empleo de una alimentación mixta, variada, cuantitativamente limitada por medio de una restricción calórica moderada, junto con un incremento del gasto energético derivado de la limitación del sedentarismo y la inactividad, favoreciendo el dinamismo en la actividad cotidiana y un ejercicio físico adaptado a las capacidades del niño, con un incremento progresivo de su intensidad [3,24].

Este tratamiento, si bien se ha demostrado efectivo en un número sustancial de pacientes, se ve limitado por múltiples factores, entre los que destaca el alto índice de abandono de la terapia, así como los condicionantes étnicos, socioeconómicos y culturales [22]. Todos estos factores deben considerarse en el momento de diseñar una estrategia terapéutica individualizada ante cada paciente, en el intento de alcanzar la medicina de precisión en esta patología y rango etario.

Conclusiones

La obesidad infantil constituye uno de los motivos de consulta más frecuentes en pediatría. La aproximación clínica es compleja, debido a la existencia de obesidades, sindrómicas o no, de etiología filiada o idiopática. La estrategia diagnóstica debe ser amplia y rigurosa. Hasta junio de 2021, la Agencia Europea del Medicamento no admitía ningún medicamento para el tratamiento de la obesidad infantil.

El descubrimiento de los dos neuropéptidos que regulan el apetito y la saciedad (leptina y grelina) entre 1995 y 1999 supuso una revolución en nuestros conocimientos y desarrolló las bases fisiopatológicas modernas sobre las obesidades, al tiempo que generó el inicio del análisis de los genes involucrados preferentemente en la vía melanocortínica, lo que llevó a demostrar mutaciones de pérdida de función en los genes involucrados en la vía MC4R que cosegregan con el fenotipo de la obesidad.

El genotipado amplio de diferentes poblaciones con obesidad (tanto de inicio precoz como ulterior) ha descubierto diferentes alteraciones genéticas, genómicas y epigenéticas en estrecha relación con la obesidad, como la deficiencia congénita de leptina, la resistencia a la leptina, la leptina biológicamente inactiva, las deficiencias de POMC, LEPR y PCSK1, y, más recientemente, de MC4R, SH2B1, SCR1, además de otros genes en determinadas obesidades sindrómicas (Bardet-Biedl, Prader-Willi, Alström y Beckwith-Wiedemann, entre otras) que presentan obesidad, hiperfagia y alteraciones del neurodesarrollo.

Los recientes descubrimientos sobre la estructura de las zonas activas del receptor 4 de la melanocortina, tanto para los agonistas (setmelanotida) como para los antagonistas (SHU9119) [31], así como el mecanismo de señalización del MC4R [32], han proporcionado una mejor comprensión de las bases moleculares de la activación y la inhibición del MC4R.

El desarrollo de ensayos clínicos internacionales destinados a conocer la eficacia y la seguridad en el tratamiento de las obesidades monogénicas mediante el empleo del agonista de melanocortina, setmelanotida, ha generado resultados preliminares en la deficiencia de POMC, LEPR y PCSK1[29].

La mayor dificultad para generar medicamentos contra la obesidad radica en que las vías cerebrales que regulan el peso se solapan con las que modulan la ansiedad y la conducta. Los circuitos neuronales hipotalámicos reciben estímulos que proyectan a múltiples áreas del cerebro, lo que permite responder a señales biológicas y ambientales para modular la sensación de hambre. Ha sido, y aún es, altamente complejo diseñar medicamentos que actúen como dianas selectivas de la regulación del apetito sin afectar a otros sistemas fisiológicos, motivo por el cual se han desestimado diferentes medicamentos antiobesitarios debido a la preocupación sobre su seguridad y empleo a largo plazo. Los recientes progresos indican que existe un considerable interés en saber si las personas con mutaciones patogénicas en MC4R responderán a la setmelanotida [32]. Dada la prevalencia de la deficiencia en MC4R, como se ha descrito recientemente en una cohorte británica [33], es posible que el número de personas con obesidad extrema sea considerable. Deberemos esperar a que los ensayos clínicos nos den una respuesta rigurosa.

El concepto de medicina de precisión, enfocado a las características moleculares y clínicas de cada individuo, se está incrementando sustancialmente en la práctica clínica. Su futuro está unido al empleo universal de las nuevas tecnologías de secuenciación masiva, como están demostrando los avances en las obesidades monogénicas [34], así como al amplio desarrollo de las diferentes ciencias '-ómicas'. La pediatría y la endocrinología infantil deberán investigar sólidamente a cualquier paciente con obesidad extrema y, muy especialmente, si dicha obesidad comienza precozmente.

De todo lo anterior, podemos presumir que el futuro en la estrategia diagnóstico-terapéutica de las obesidades infantiles es muy esperanzador, y podremos asistir, presumiblemente, a un mejor diagnóstico y a una terapia personalizada basada en la medicina de precisión en los próximos años.

Agradecimientos

Al CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn), Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria (FIS. PI09/91060; FIS 10/00747; FIS 13/01295 y FIS 16/00485).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Martos-Moreno GÁ, Argente J. Paediatric obesities: from childhood to adolescence. An Pediatr (Barc) 2011; 75: e1-63.

2. Klish WJ, Skelton JA. Definition, epidemiology, and etiology of obesity in children and adolescents. Up to date (revisión bibliográfica hasta febrero 2021). URL: https://www.uptodate.com/contents/definition-epidemiology-and-etiology-of-obesity-in-children-and-adolescents.

3. Grupo de trabajo de la guía sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de práctica clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Guía de práctica clínica: AATRM N.º 2007/25. (Actualización 2013 disponible en: The validity of recommendations from clinical guidelines: a survival analysis. CMAJ 2014; 186: 1211-9). Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d´Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009.

4. Martos-Moreno GÁ, Barrios V, Chowen JA, Argente J. Adipokines in childhood obesity. Vitam Horm 2013; 91: 107-42.

5. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Perez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Pena Quintana L. Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000). Med Clin (Barc) 2003; 121: 725-32.

6. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Estudio de prevalencia de obesidad infantil 'Aladino'. URL: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/estudio_ALADINO_2011.pdf. Fecha última consulta: 07.12.2019.

7. Miqueleiz E, Lostao L, Ortega P, Santos JM, Astasio P, Regidor E. Trends in the prevalence of childhood overweight and obesity according to socioeconomic status: Spain, 1987-2007. Eur J Clin Nutr 2014; 68 :209-14.

8. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta Nacional de Salud 2017. URL: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ ENSE17_pres_web.pdf. Fecha última consulta: 06.11.2021.

9. Bouchard C, Tremblay A, Després JP, Nadeau A, Lupien PJ, Thériault G, et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. N Engl J Med 1994; 322: 1477-82.

10. Khera AV, Chaffin M, Wade KH, Zahid S, Brancale J, Xia R, et al. Polygenic prediction of weight and obesity trajectories from birth to adulthood. Cell 2019; 177: 587-596.e9.

11. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe VWV, Eriksson JG, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 53-64.

12. Bochukova EG, Huang N, Keogh J, Henning E, Purmann C, Blaszczyk K, et al. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. Nature 2010; 463: 666-70.

13. Martos-Moreno GÁ, Serra-Juhé C, Pérez-Jurado LA, Argente J. Underdiagnosed Beckwith-Wiedemann syndrome among early onset obese children. Arch Dis Child 2014; 99: 965-7.

14.Hofker M, Wijmenga C. A supersized list of obesity genes. Nat Genet 2009; 41: 139-40.

15. Martos-Moreno GÁ, Argente J. Obesidades em la infância. Pediatr Integral 2020; XXIV: 220-30.

16. Coll AP, Farooqi IS, O'Rahilly S. The hormonal control of food intake. Cell 2007; 129: 251-62.

17. Yang Y, van der Klaauw AA, Zhu L, Cacciottolo TM, He Y, Stadler LKJ, et al. Steroid receptor coactivator-1 modulates the function of Pomc neurons and energy homeostasis. Nat Commun 2019; 10: 1718.

18. Bonnefond A, Raimondo A, Stutzmann F, Ghoussaini M, Ramachandrappa S, Bersten DC, et al. Loss-of-function mutations in SIM1 contribute to obesity and Prader-Willi-like features. J Clin Invest 201; 123: 3037-41.

19. Martos-Moreno GÁ, Martínez-Villanueva J, González- Leal R, Chowen JA, Argente J. Sex, puberty, and ethnicity have a strong influence on growth and metabolic comorbidities in children and adolescents with obesity: report on 1300 patients (the Madrid cohort). Pediatr Obes 2019; 14: e12565.

20. Klish WJ. Clinical evaluation of the obese child and adolescent. Up to date (revisión bibliográfica hasta enero 2021). URL: https://www.uptodate.com/contents/clinical-evaluation-of-the-obese-child-and-adolescent?source=related_link.

21.Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. Pediatr Diabetes 2007; 8: 299-306.

22. Martos-Moreno GÁ, Martínez-Villanueva Fernández J, Frías-Herrero A, Graell M, Barbas C, Argente J. Conservative treatment for childhood and adolescent obesity: real world follow-up profiling and clinical evolution in 1300 patients. Nutrients 2021; 13: 3847.

23. Martos-Moreno GÁ, Martínez-Villanueva J, González-Leal R, Barrios V, Sirvent S, Hawkins F, Chowen JA, Argente J. Ethnicity strongly influences body fat distribution determining serum adipokine profile and metabolic derangement in childhood obesity. Front Pediatr 2020; 8: 551103.

24. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS; Murad MH, Silverstein JH, Yanovski JA. Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 1-49.

25. Holmgren A, Martos-Moreno GÁ, Niklasson A, Martínez-Villanueva J, Argente J, Albertsson-Wikland K. The pubertal growth spurt is diminished in children with severe obesity. Pediatr Res 2021; 90: 184-90.

26. Kleinendorst L, Abawi O, van der Voorn B, Jongejan MHTM, Brandsma AE, Visser JA, et al. Identifying underlying medical causes of pediatric obesity: results of a systematic diagnostic approach in a pediatric obesity center. PLoS One 2020; 15: e0232990.

27. Martos-Moreno GÁ, Serra-Juhé C, Pérez-Jurado LA, Argente J. Aspectos genéticos de la obesidad. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2017; 8 (Supl 1): S21-32.

28. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al; NN8022-4180 trial investigators. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. N Engl J Med 2020; 382: 2117-28.

29. Clément K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8: 960-70.

30. Ogle SB, Dewberry LC, Jenkins TM, Inge TH, Kelsey M, Bruzoni M, et al. Outcomes of bariatric surgery in older versus younger adolescents. Pediatrics 2021; 147: e2020024182.

31. Heyder NA, Kleinau G, Speck D, Schmidt A, Paisdzior S, Szczepek M, et al. Structures of active melanocortin-4 receptor-Gs- protein complexes with NDP-a-MSH and setmelanotide. Cell Res 2021; 31: 1176-89.

32. Israeli H, Degtjarik O, Fierro F, Chunilal V, Gill AK, Roth NJ, et al. Structure reveals the activation mechanism of the MC4 receptor to initiate satiation signaling. Science 2021; 372: 808-14.

33. Wade KH, Lam BYH, Melvin A, Pan W, Corbin LJ, Hughes DA, et al. Loss-of-function mutations in the melanocortin 4 receptor in a UK birth cohort. Nat Med 2021; 27: 1088-96.

34. García-Foncillas J, Argente J, Bujanda L, Cardona V, Casanova B, Fernández-Montes A, et al. Milestones of precision medicine: an innovative, multidisciplinary overview. Mol Diag Ther 2021; 25: 563-76.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2022; 13 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.744

PATOLOGÍA ADRENAL

Interpretación de los parámetros bioquímicos de función suprarrenal en edades pediátricas

Interpretation of adrenal function biochemical parameters in paediatrics

Laura Audí Parera

Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

Resumen

Los parámetros bioquímicos de función suprarrenal incluyen la bioquímica general y determinaciones de hormonas relacionadas con el funcionamiento del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. La ontogenia del funcionalismo de este eje presenta diferentes períodos, desde el desarrollo fetal hasta el adulto joven, de modo que es necesario conocerlos con el fin de poder interpretar los resultados proporcionados por los análisis hormonales.

En la sangre periférica podemos medir las concentraciones de hormona adrenocorticotropa, de cortisol y de aldosterona, así como de la mayor parte de sus precursores. En la saliva y en la orina se puede apreciar la fracción del cortisol libre de proteínas plasmáticas. Las mediciones de la renina y de la actividad de la renina permiten conocer el estado del eje renina-angiotensina-aldosterona. Además de mediciones en condiciones basales, puede ser necesario realizar pruebas dinámicas de estimulación o de supresión de la secreción.

Las técnicas utilizadas por el laboratorio de hormonas para la medición de hormonas peptídicas y esteroideas de indicación más frecuente son inmunoensayos automatizados que permiten la obtención rápida de resultados con suficiente sensibilidad y especificidad. Sin embargo, en el caso de los esteroides, algunas mediciones por inmunoensayo no son suficientemente específicas o no están ni tan siquiera comercializadas. Además, los esteroides se metabolizan y excretan en la orina, y constituyen un metaboloma de esteroides de gran utilidad diagnóstica y terapéutica. Las técnicas de cromatografía líquida o de gases acoplada a espectrofotometría de masas permiten la medición más específica y simultánea de esteroides, tanto plasmáticos como urinarios.

Palabras clave: ACTH; actividad de la renina; aldosterona; cortisol; eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal; esteroidogenia; renina.

Abstract

Adrenal function biochemical parameters include a general biochemistry and measurement of hormones involved in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis function. Ontogenesis of this axis presents different periods, from fetal development to adulthood, and it is necessary to interpret hormonal results considering each period.

In peripheral blood, we can measure concentrations of ACTH, cortisol and aldosterone as well as most of their precursors. In saliva and urine, we can appreciate the cortisol fraction that circulates unbound to plasma proteins. Renin activity and renin measurements inform on the functional state of the renin-angiotensin-aldosterone axis. In addition to baseline measurements it can be necessary to perform dynamic tests to stimulate or to suppress secretions.

Techniques used by the hormonal laboratory to measure the most frequently indicated peptide and steroid hormones are automated immunoassays that yield rapid results with sufficient sensibility and specificity. Nevertheless, in the case of steroids, some immunoassays are not sufficiently specific or are not even commercialised. In addition, steroid hormones are metabolised and excreted in the urine,

thereby rendering the analysis of the urinary steroid metabolome a source of useful diagnostic and therapeutic information. Liquid or gas chromatography coupled to mass spectrometry afford the most specific and simultaneous steroid measurements, in plasma or in urine.

Keywords: Hypothalamo-pituitary-adrenal axis; ACTH; cortisol; aldosterone; renin; renin activity; steroidogenesis.

Introducción

Estudiar a un paciente pediátrico en el que se pueda sospechar alguna anomalía en su función suprarrenal requiere actuaciones multidisciplinares, entre las cuales, además de la exploración y la descripción clínicas, son siempre necesarios análisis bioquímicos, a veces también de imagen, y estudios moleculares cuando la causa pueda ser genética.

Los parámetros bioquímicos de función suprarrenal incluyen la bioquímica general y determinaciones de hormonas relacionadas con el funcionamiento del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. La ontogenia del funcionalismo de este eje presenta diferentes períodos, desde el desarrollo fetal hasta el adulto joven, de modo que es necesario conocerlos con el fin de poder interpretar los resultados proporcionados por los análisis hormonales.

Hormonas del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y ontogenia

El eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal comporta la secreción por células hipotalámicas del factor corticótropo (corticoliberina [CRH]) y su acción sobre las células hipofisarias adrenocorticotropas, la secreción por estas células del precursor proopiomelanocortina, su procesamiento que da lugar a la hormona adrenocorticotropa (ACTH), la acción de esta última sobre las células suprarrenales, la secreción de esteroides por la glándula suprarrenal (precursores y cortisol como principal glucocorticoide y aldosterona como principal mineralocorticoide), la secreción de renina y de angiotensina I, las acciones del cortisol y de la aldosterona que regulan numerosos procesos metabólicos y, a su vez, la propia secreción de CRH, ACTH y de renina [1].

1. Desarrollo hipotalámico-hipofisario y secreción de hormona adrenocorticotropa

El péptido CRH es sintetizado en los cuerpos neuronales del núcleo paraventricular del hipotálamo, circula por los axones neuronales a través de la eminencia media y es liberado a la circulación portal que lo transporta a la hipófisis anterior, donde, tras unirse al receptor CRHR, expresado en las células hipofisarias, estimula la síntesis del péptido proopiomelanocortina, precursor de la ACTH. Este péptido es procesado por una enzima convertasa y da lugar a varios péptidos, entre los que se hallan la lipotropina, la β-endorfina, la hormona estimulante de los melanocitos y la ACTH, cuya forma natural circulante en la sangre periférica contiene, predominantemente, 39 aminoácidos. El desarrollo del lóbulo anterior de la hipófisis es complejo (deriva del ectodermo oral y está ya formado hacia las cinco semanas) y requiere la expresión coordinada de una serie de factores de transcripción [2]. Entre ellos, para la diferenciación de las células hipofisarias que van a expresar el péptido proopiomelanocortina es necesaria la expresión local del factor de transcripción TBX9 (*T-box transcription factor-19*), previamente denominado TPIT [3,4]. Aunque se detecta ACTH en la hipófisis fetal hacia la séptima semana de vida fetal, su acción trófica para el mantenimiento de la suprarrenal fetal comienza a ser importante después de los 4-5 meses.

2. Esteroidogenia suprarrenal y metabolismo de los esteroides

La activación de la esteroidogenia suprarrenal corre a cargo de la ACTH, la cual interactúa con el receptor MC2R *(melanocortin receptor 2)*, y también es necesaria la presencia de MRAP *(melanocortin 2 receptor accessory protein)* para la transmisión de señal y la activación del transporte del colesterol al interior de la mitocondria (proteína StAR, *Steroidogenic Acute Regulatory protein*).

Las células de la corteza suprarrenal sintetizan hormonas esteroideas, dependiendo de las actividades enzimáticas en ellas expresadas. Así, en las células de la zona fasciculada se sintetiza cortisol como principal glucocorticoide; en las de la zona glomerular, aldosterona como principal mineralocorticoide; mientras que la zona reticular sintetiza principalmente el precursor deshidroepiandrosterona (DHEA) (Figura 1). El 7-deshidrocolesterol es transformado en colesterol por la 7-deshidrocolesterol reductasa (gen *DHCR7*), el colesterol es transportado al interior de las mitocondrias por la proteína StAR (gen *STAR*), allí el colesterol es transformado en pregnenolona por la enzima colesterol desmolasa (gen *CYP11A1*), ésta puede ser transformada (ya fuera de la mitocondria, en el retículo endoplasmático) en 17-OH-pregnenolona (enzima 17-α-hidroxilasa; gen *CYP17A1*) o en progesterona (P) (enzima 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa de tipo 2; gen *HSD3B2*) y la P en 17-hidroxiprogesterona (17-OH-P) (enzima 17-α-hidroxilasa; gen *CYP17A1*). La P prosigue hacia la síntesis de mineralocorticoides al transformarse en 11-desoxicorticosterona (DOCA) (enzima 21-hidroxilasa o CYP21A2; gen *CYP21A2*) y la DOCA es transformada en corticosterona (enzima 11-β-hidroxilasa

de tipo 1; gen *CYP11B1*) y ésta en aldosterona (enzima 11-β-hidroxilasa de tipo 2, también 18-hidroxilasa y deshidrogenasa; gen *CYP11B2*). La 17-OH-P puede proseguir hacia la síntesis de glucocorticoides si es transformada en 11-desoxicortisol (enzima 21-hidroxilasa; gen *CYP21A2*) y éste en cortisol (enzima 11-β-hidroxilasa de tipo 1; gen *CYP11B1*).

La figura 1 también muestra la biosíntesis de esteroides sexuales (hasta testosterona y estradiol), aunque en las glándulas suprarrenales sólo se producen precursores: la DHEA a partir de la 17-OH-pregnenolona (enzima 17-20-desmolasa; gen *CYP17A1*) y la androstenodiona a partir de la 17-OH-P (enzima 17-20-desmolasa; gen *CYP17A1*). A su vez, la DHEA puede transformarse en androstenodiona (enzima 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa de tipo 2; gen *HSD3B2*). Más allá de estos dos precursores, la androstenodiona se transforma en testosterona (enzima 17-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa de tipo 3; gen *HSD17B3*) a nivel del testículo y la DHEA en estrona (E1) (enzima aromatasa; gen *CYP19A1*) a nivel del testículo y del ovario. A su vez, la T puede transformarse en estradiol (E2) (enzima aromatasa; gen *CYP19A1*) y la E1 también en E2 (enzima 17-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa de tipo 3; gen *HSD17B3*). En este esquema vemos también cómo la T es transformada en dihidrotestosterona (DHT) (enzima 5-α-reductasa tipo 2; gen *SRD5A2*) más a nivel del metabolismo periférico.

Además de las enzimas citadas, son necesarias algunas coenzimas también indicadas en la figura 1: las enzimas 21-hidroxilasa (P450C21

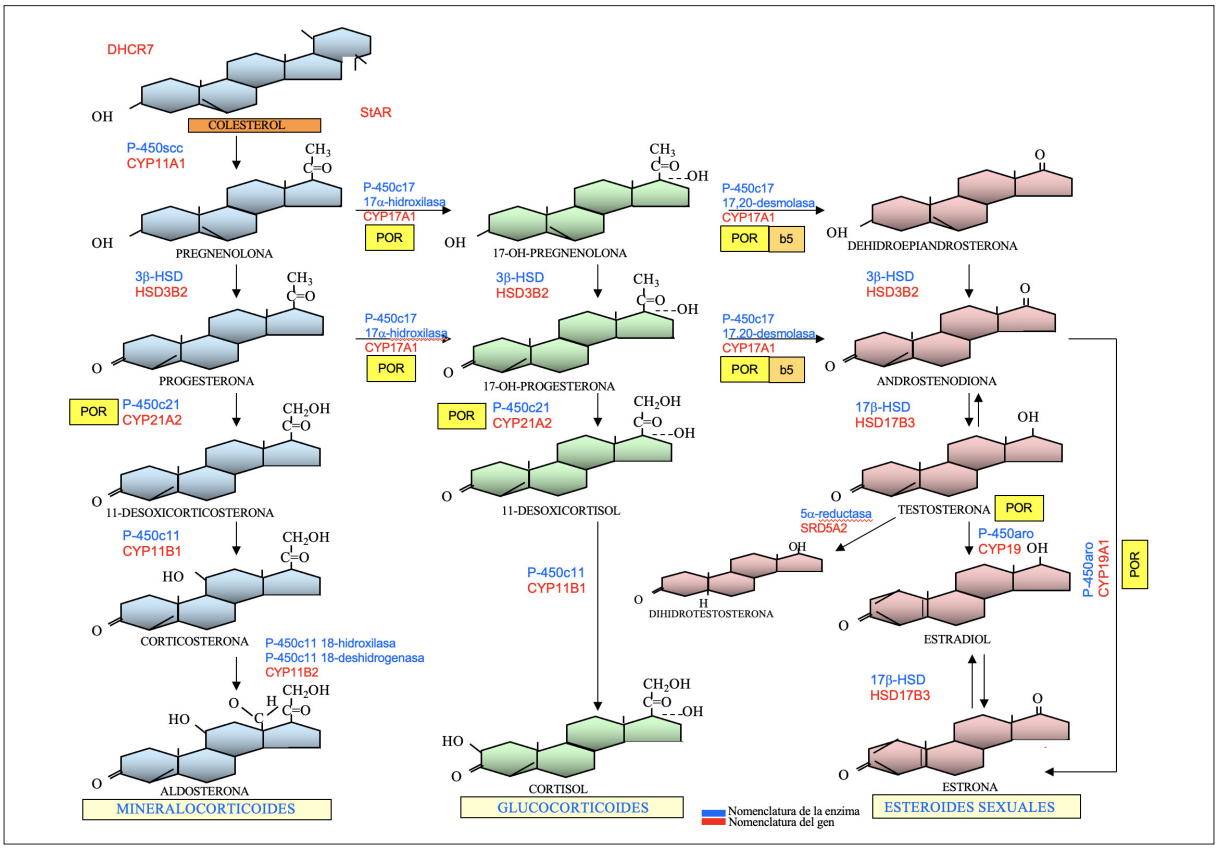


Figura 1. **Esteroidogenia suprarrenal y gonadal.** Desde el colesterol, la biosíntesis progresa en la glándula suprarrenal hasta el cortisol (vía de los glucocorticoides) y hasta la aldosterona (vía de los mineralocorticoides). En las gónadas, los precursores progresan hacia los esteroides sexuales: testosterona (T) como principal andrógeno y estradiol como principal estrógeno. T se transforma periféricamente en DHT como andrógeno más potente.
En azul: abreviación de las enzimas; en rojo: abreviación de los genes que codifican cada enzima; cuadro amarillo: coenzima POR (P450-oxidorreductasa); cuadro beige: citocromo b5.
3-β-HSD: 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (gen *HSD3B2*); 5-α-reductasa de tipo 2 (gen *SRD5A2*); 17-β-HSD: 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 3 o 17-cetorreductasa (gen *HSD17B3*); DHCR7: gen *DHCR7* (7-α-deshidrocolesterol reductasa); P-450aro: aromatasa (gen *CYP19A1*); P-450c11: 11β-hidroxilasa de tipo 1 (gen *CYP11B1*); P-450c11: 18-deshidrogenasa (corticosterona metil-oxidasa tipo II [CMO-II]) (gen *CYP11B2*); P-450c11: 18-hidroxilasa (corticosterona metil-oxidasa tipo 1 [CMO-I]); P-450c17: 17α-hidroxilasa/17,20-desmolasa o liasa (gen *CYP17A1*); P-450c21: 21-hidroxilasa (gen *CYP21A2*); P-450scc: P-*450 side-chain cleavage*: colesterol-desmolasa (gen *CYP11A1*); StAR: *steroid acute regulatoryprotein* (gen *StAR*).

ó CYP21A2), 17-α-hidroxilasa (P450C17 o CYP17A1) y aromatasa (P450C19 ó CYP19A1) precisan como dador de electrones la proteína P-450-oxidorreductasa (POR; gen *POR*), y la 17,20-desmolasa (CYP17A1) precisa, además de POR, la presencia del citocromo b5 (CYB5; gen *CYB5A*).

Además de la esteroidogenia suprarrenal y gonadal, representada en la figura 1, denominada vía clásica o 'delantera', existe otra vía también funcional, tanto en el feto como en la vida posnatal, denominada vía 'no clásica', 'alternativa' o 'trasera' (Figura 2). Esta vía es funcional ya en el feto y sería necesaria para la virilización normal del feto masculino (biosíntesis de DHT sin pasar por la T) [5]. La importancia de esta vía aumenta en algunos déficits enzimáticos, por aumento de precursores de la vía de la P y la 17-OH-P, de modo que el análisis de algunos de estos esteroides o de sus metabolitos urinarios alcanza una gran importancia tanto para algún diagnóstico como para explicar el origen de andrógenos virilizantes en algunos déficits enzimáticos, así como para controlar el seguimiento de algunos tratamientos.

Es funcional también una vía metabólica llamada de 'andrógenos 11-oxigenados' (a nivel del

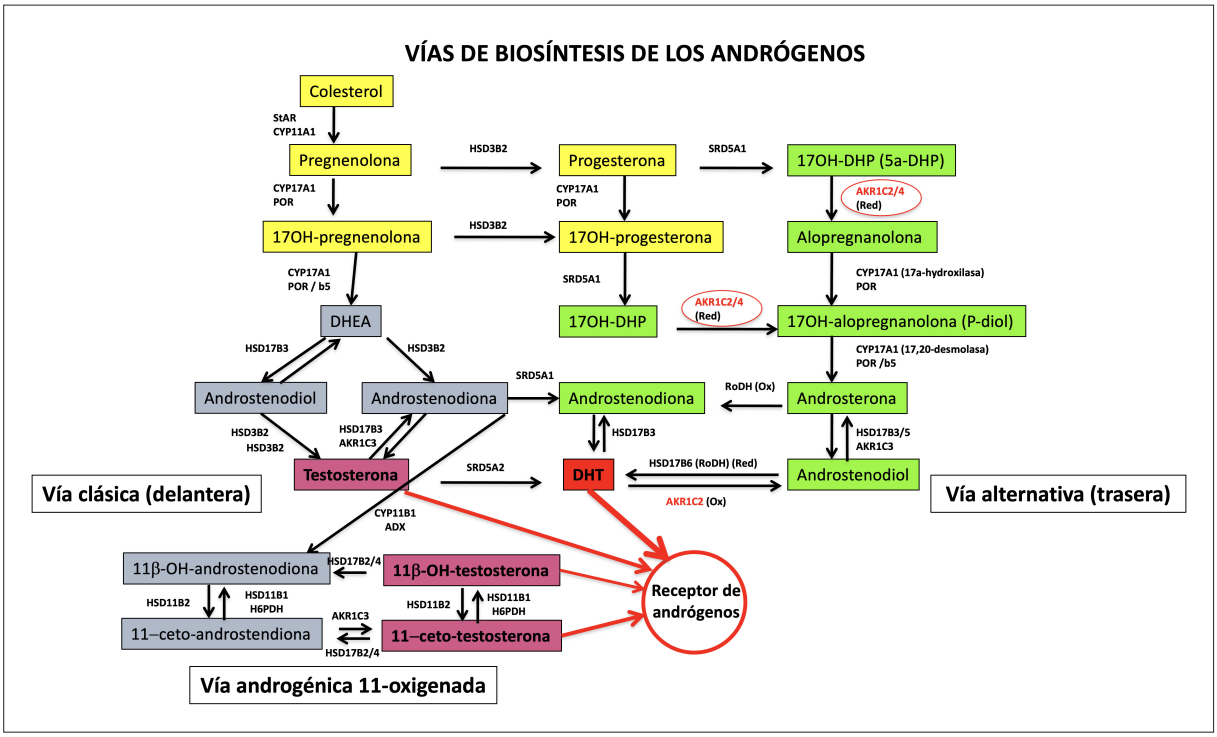


Figura 2. **Vías de biosíntesis de andrógenos: vía clásica (o delantera), vía alternativa (no clásica o trasera) y vía de los andrógenos 11-oxigenados.** La vía clásica progresa desde el colesterol hasta la testosterona (T), pasando por la pregnenolona (intervienen la proteína StAR [gen *STAR*] y la enzima colesterol desmolasa [gen *CYP11A1*]), la 17-OH-pregnenolona (enzima 17α-hidroxilasa [gen *CYP17A1*] y coenzima P450-oxidorreductasa [gen *POR*]), la dehidroepiandrosterona (DHEA) (enzima 17,20-desmolasa [gen *CYP17A1*], coenzima P450-oxidorreductasa [gen POR] y citocromo b5 [gen *CYB5A*]), la androstenediona o el androstenodiol (enzimas 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 [gen HSD3B2], 17-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 3 [gen *HSD17B3*] y aldocetorreductasa, familia 1, miembro C3 [gen *AKR1C3*]). La T se transforma en DHT mediante la enzima 5α-reductasa de tipo 2 (gen *SRD5A2*). También la DHT puede proceder de la transformación de androstenediena en androstenodiona (enzima 5α-reductasa de tipo 1 [gen *SRD5A1*]) y de ésta en DHT (enzima 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 3 [gen *HSD17B3*]).
La vía alternativa llega a la síntesis de DHT sin pasar por la T. En ella, la progesterona (procede de la pregnenolona) y la 17OH-progesterona (procede de la progesterona) se transforman en 17OH-DHP (5α-dihidroxiprogesterona). Ésta llega a androsterona, la cual pasa a androstenodiona o androstenodiol, las cuales pasan a DHT (intervienen varias enzimas previamente descritas así, como aldocetorreductasa, familia 1, miembros C2 y C4 [genes *AKR1C2* y *AKR1C4*], retinol-deshidrogenasa [gen *RODH*], y 17-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 5 y de tipo 6 [genes *HSD17B5* y *HSD17B6*]).
La vía de los andrógenos 11-oxigenados transforma la androstenodiona en 11-β-hidroxi-androstenodiona (mediante CYP11B1 y adrenodoxina), ésta pasa, de forma reversible, a 11-cetoandrostenodiona (HSD11B2 o HSD11B1 más H6PDH), ésta pasa a 11-cetotestosterona (AKR1C3 o HSD17B2/4) y ésta a 11-β-hidroxitestosterona (HSD11B1 más H6PDH o HSD11B2).
Ox: oxidación; Red: reducción.

carbono 11) en la cual, a partir de la androstenodiona, se sintetizan la 11-cetotestosterona y la 11-β-hidroxitestosterona, dos moléculas que tienen actividad androgénica, puesto que activan el receptor de andrógenos, aunque con menor afinidad que la DHT (Fig. 2). Esta vía aumenta cuando aumenta la síntesis de precursores como la androstenodiona en algunos déficits enzimáticos o en tumores suprarrenales [6].

Los esteroides circulan en la sangre ligados, en parte, a proteínas plasmáticas de forma no covalente: principalmente a la albúmina con una baja afinidad, aunque con gran capacidad; con mayor afinidad y especificidad, aunque menor capacidad, a la *corticosteroid binding globulin* (CBG), específica para el cortisol, la aldosterona y la progesterona, o a la *sex hormone binding globulin* (SHBG), específica para la T, la DHT y el E2. Deberá tenerse en cuenta este hecho para dilucidar si el laboratorio está midiendo en la sangre la totalidad de un determinado esteroide o sólo su fracción libre, puesto que es la fracción que circula libre en la sangre la que potencialmente puede tener actividad biológica. También se puede apreciar la fracción libre del cortisol o de la T midiendo sus niveles en la orina o en la saliva.

Además de los glucocorticoides, los mineralocorticoides y los esteroides sexuales y precursores descritos que circulan en la sangre periférica se metabolizan en diferentes tejidos (el hígado, el tejido adiposo, la piel y el folículo piloso, la próstata y, finalmente, también el riñón), de modo que se excretan en la orina numerosos metabolitos cuyo interés diagnóstico puede ser muy relevante [7].

3. Ontogenia de la esteroidogenia suprarrenal

Las glándulas suprarrenales derivan del surco urogenital del mesodermo medio, del que también derivan las gónadas y el mesonefros. El desarrollo de las células esteroidógenas comienza hacia la cuarta semana, y están claramente separadas de las gónadas hacia la quinta semana. Hacia la séptima semana se diferencia la médula suprarrenal a partir de células nerviosas simpáticas de la cresta neural que migran hacia el centro de las suprarrenales. A la octava semana, las glándulas suprarrenales están diferenciadas y la zona periférica o corteza suprarrenal presenta dos zonas, la fetal y la zona definitiva. La zona fetal ocupa aproximadamente el 80% del volumen de la glándula y es la zona más activa de la esteroidogenia. Debido a la baja actividad de la HSD3B2, produce mayoritariamente DHEA y, por la alta actividad de la sulfotransferasa, el sulfato de DHEA (DHEA-S) es el principal producto de la zona fetal. El DHEA-S es transformado en la placenta en estriol. La producción de cortisol es detectable a las ocho semanas y tiene acciones importantes durante la vida intrauterina sobre la maduración de otros órganos, como el pulmón, el hígado, la tiroides y otros. También comienza la secreción de DOCA, corticosterona y aldosterona hacia las semanas 10-20.

La zona fetal comienza a involucionar después del nacimiento y desaparece hacia el final de primer año. La 'zona definitiva' de la suprarrenal (la periférica de la corteza) aumenta de tamaño y se diferencia a lo largo de los tres primeros años de vida en las tres zonas de la corteza suprarrenal adulta (glomerular, fascicular y reticular), aunque el desarrollo definitivo no es completo hasta poco antes del inicio de la pubertad.

En el recién nacido a término y de peso adecuado para la edad gestacional, el patrón de esteroides sintetizados por la suprarrenal sigue comportando la DHEA y el DHEA-S como cantidades superiores, seguidos del cortisol y de la aldosterona.

En el recién nacido no existe ritmo de secreción nictemeral, el cual se va estableciendo a lo largo de los primeros meses de vida. Los niveles de cortisol en la sangre pueden ser relativamente bajos y deben interpretarse junto con los de la ACTH. El ritmo nictemeral queda bien establecido hacia los 12 meses, en paralelo a una disminución del peso relativo de la glándula suprarrenal y una muy rápida disminución de los niveles sanguíneos de DHEA, de modo que se desarrollan más las zonas fascicular (principal síntesis de cortisol) y glomerular (principal síntesis de aldosterona) [8,9].

En el recién nacido prematuro y/o de bajo peso para la edad gestacional, los niveles sanguíneos de DHEA, 17-OH-P y androstenodiona suelen ser más elevados que en el recién nacido normal, el cortisol puede tardar más en alcanzar niveles normales y el ritmo nictemeral se establece más tarde.

A partir del año de edad, los niveles sanguíneos de cortisol y aldosterona y sus precursores, así como la ACTH hipofisaria, muestran un ritmo nictemeral con niveles máximos por la mañana y mínimos tras anochecer. Estos patrones ya no se modifican.

Pero existe un período de cambio en el patrón de la esteroidogenia suprarrenal, denominado adrenarquia (pubertad de la suprarrenal que ocurre antes de la pubertad gonadal), que afecta sólo a la secreción del precursor DHEA y al DHEA-S, y en menor medida de 17-OH-P y de androstenodiona. Este cambio se debe a una disminución de la actividad HSD3B2, cuya regulación no se ha

explicado todavía suficientemente. Este cambio en el patrón de secreción puede tener una repercusión clínica, ya sea porque se produzca de forma prematura o de forma 'exagerada' (adrenarquia precoz o exagerada) y, en todo caso, no tiene repercusión sobre la secreción de cortisol ni de ACTH [10].

El desarrollo de la pubertad gonadal ya no modifica el patrón de la esteroidogenia suprarrenal.

Las causas de insuficiencia suprarrenal de origen primario por fallo en alguna de las etapas de su desarrollo y funcionalidad son de origen genético [1].

Marcadores hormonales de la función suprarrenal en pediatría implementados en el laboratorio de diagnóstico

Hemos consultado a los miembros de la Comisión de Hormonas de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (https://www.seqc.es/es/comisiones/comision-de-hormonas/_id:12/) para conocer el estado actual de las determinaciones hormonales relacionadas con la función suprarrenal en los laboratorios de diagnóstico bioquímico de algunos hospitales públicos de España, y hemos obtenido respuesta de ocho centros, ubicados en Alicante (uno), Barcelona (tres), Madrid (dos), Terrassa (uno) y Vigo (uno). Exponemos a continuación los parámetros actualmente implementados, sus tecnologías y algunas pruebas funcionales diagnósticas.

1. Estudio de la secreción hipotalámica de CRH

   La CRH es un péptido de 41 aminoácidos. Tiene una semivida de cuatro minutos; por ello, en las pruebas de estimulación se utiliza la CRH ovina, que, en humanos, presenta una semivida de 55 minutos. En la sangre periférica sus concentraciones son habitualmente indetectables (1-10 pg/mL), excepto durante el embarazo, en que aumentan hasta valores superiores a 2.500 pg/mL. Las concentraciones de CRH en la sangre periférica no se correlacionan con las concentraciones basales o estimuladas de cortisol o ACTH.

   Tan sólo un laboratorio respondió haberlo determinado por radioinmunoensayo en el marco de un estudio.

2. Estudio de la secreción hipofisaria de hormona adrenocorticotropa

   2.1 Determinación basal de la hormona adrenocorticotropa en el plasma

   La forma predominante de ACTH circulante en la sangre contiene 39 aminoácidos, su semivida es inferior a 20 minutos, y su secreción muestra un ritmo ultradiano y circadiano, con una secreción máxima durante las primeras horas de la mañana y mínima durante las primeras horas de la noche.

   Sin embargo, en algunos casos de enfermedad de Cushing por adenomas productores de ACTH, existen formas de ACTH de pesos moleculares superiores, circulantes en la sangre periférica, que no son detectadas por los anticuerpos monoclonales, lo que da lugar a concentraciones falsamente normales. Por ello, algunos autores recomiendan todavía la utilización de radioinmunoensayos policlonales para detectar formas anómalas de ACTH en tumores adenohipofisarios.

   El ritmo circadiano presenta concentraciones máximas a primera hora de la mañana (7:00-9:00 horas) (20-80 pg/mL), que disminuyen progresivamente a lo largo del día hasta <20 pg/mL hacia las 16:00 horas y alcanzan un nivel mínimo una hora después del inicio del sueño (<5 pg/mL). La determinación de concentraciones plasmáticas de ACTH deberá, por lo tanto, tener en cuenta la hora de la extracción de la sangre.

   Las condiciones de obtención de la muestra de sangre son muy importantes en el caso de la ACTH, ya que es un péptido que se degrada fácilmente por las enzimas de las células sanguíneas y de las plaquetas. Es necesario extraer la sangre en tubos prerrefrigerados que contengan ácido etilendiaminotetraacético como anticoagulante, mantenerlos en hielo, centrifugarlos inmediatamente en una centrífuga refrigerada, separar el plasma y congelarlo lo antes posible.

   El estrés es un estímulo de la secreción de ACTH que deberá tenerse en cuenta al valorar las muestras obtenidas inmediatamente tras la venopunción.

   Para la correcta interpretación de las concentraciones plasmáticas de ACTH es imprescindible realizar una determinación simultánea de cortisol como índice de secreción suprarrenal del principal glucocorticoide.

   En una situación clínica de estrés, deshidratación y/o hipoglucemia, la determinación basal de la ACTH y el cortisol informa sobre el estado funcional del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, puesto que éste debería estar activado, y se observan concentraciones aumentadas tanto de ACTH como de cortisol si no existe ninguna insuficiencia, ni hipotalámico-hipofisaria ni suprarrenal primaria.

   Actualmente todos los laboratorios consultados lo determinan en el plasma obtenido con ácido

etilendiaminotetraacético, mediante algún inmunoensayo monoclonal quimioluminiscente automatizado, y es importante la obtención rápida de resultados.

2.2. Determinación de la hormona adrenocorticotropa en los senos petrosos

En el diagnóstico de la enfermedad de Cushing por microadenomas productores de ACTH, la determinación del origen pituitario frente a ectópico y la localización del microadenoma (lado derecho frente a izquierdo) pueden requerir el cateterismo de los senos petrosos inferiores para la extracción de micromuestras de sangre de ambos lados y, simultáneamente, también de una vena periférica para determinar las concentraciones de ACTH. El hallazgo de un gradiente senos petrosos/vena periférica superior a 2,5 indica que el origen de la producción de ACTH es hipofisario. La medición de ACTH a los 3, 5 y 10 minutos del estímulo con CRH aumenta la eficacia diagnóstica de esta prueba para determinar el origen pituitario o ectópico de la secreción de ACTH (sensibilidad del 97%, especificidad del 100%); también la estimulación con desmopresina se ha utilizado para confirmar el gradiente centro-periférico, aunque es poco sensible para localizar el tumor [11]. El problema fundamental de esta prueba es la dificultad técnica del cateterismo de los senos petrosos, que solamente se realiza en centros experimentados.

Ninguno de los laboratorios consultados recuerda haber recibido este tipo de muestras procedentes de pediatría, pero sí de adultos, aunque la bibliografía refiere su eficacia mediante estimulación con desmopresina en pediatría [11].

2.3. Estimulación de la secreción de hormona adrenocorticotropa

Debido a su secreción pulsátil y a su corta semivida, en numerosas situaciones clínicas, una determinación basal aislada de la ACTH en el plasma no permite conocer la capacidad secretoria de la adenohipófisis ante situaciones en las que fisiológicamente aumenta la demanda. Para ello, es necesario estimular la secreción hipofisaria de ACTH mediante la administración de sustancias que provoquen un aumento de esa secreción. Entre ellas, la más natural y fisiológica es el péptido hipotalámico CRH, el estimulador natural de la síntesis y secreción de ACTH. Antes de la caracterización y obtención de la CRH, se utilizaban estímulos indirectos como los provocados por la administración de metopirona o de insulina. Estos estímulos se utilizan poco en la clínica habitual de pediatría, excepto cuando se realiza una hipoglucemia insulínica con el objetivo de estimular otras hormonas hipofisarias, como la hormona de crecimiento.

Test de CRH. La CRH sintética (ovina o humana) se administra en bolos endovenosos de 100 µkg (o 1 µg/kg de peso corporal) con el paciente en reposo previo de 30 minutos. Se determina la respuesta de la ACTH en muestras sanguíneas obtenidas inmediatamente antes y a los 15, 30, 45, 60 y 90 minutos, y se produce una respuesta máxima alrededor de los 30 minutos. En individuos normales, las concentraciones de ACTH en respuesta a la CRH se duplican respecto al valor basal. Es recomendable cuantificar el cortisol plasmático para valorar la respuesta final al estímulo. La respuesta máxima del cortisol se obtiene algo más tarde, entre los 30 y los 45 minutos, y debe incrementarse al menos un 20% respecto al valor basal.

La falta de respuesta de la ACTH a la estimulación con CRH indica una insuficiencia primaria hipofisaria o una insuficiencia funcional por supresión provocada por un exceso de glucocorticoides de origen endógeno o exógeno. Los pacientes con déficit suprarrenal terciario (déficit de CRH hipotalámica) presentan una respuesta exagerada y prolongada de ACTH junto con niveles subnormales de cortisol.

En el síndrome de Cushing, se obtiene una respuesta exagerada de la ACTH (incremento superior al 35% del valor basal) y del cortisol cuando se trata de la enfermedad de Cushing, mientras que no hay respuesta cuando el origen del síndrome es suprarrenal o ectópico.

Test de metopirona. La metopirona inhibe la enzima 11-β-hidroxilasa (CYP11B1), bloqueando la síntesis de cortisol. La disminución del cortisol plasmático estimula la liberación de CRH y ACTH, lo que provoca un aumento de los precursores inmediatos, principalmente del 11-desoxicortisol. Esta prueba (administración de una dosis única nocturna de 750 mg de metopirona) se realiza obteniendo una muestra de sangre basal y otra el día posterior para determinar el cortisol, el 11-desoxicortisol y la ACTH. Se considera válida la prueba cuando el cortisol del día posterior es inferior a 8 µg/dL, lo que indica un bloqueo adecuado de la actividad 11-β-hidroxilasa. En individuos normales, la administración de metopirona produce un incremento de la concentración de ACTH (>75 pg/mL) y del 11-desoxicortisol (>7 µg/dL). Esta prueba se sigue utilizando en el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal secundaria (no hay elevación del 11-desoxicortisol ni de la ACTH), aunque su principal indicación en la actualidad es el diagnóstico etiológico del síndrome de Cushing, al obtenerse hiperrespuesta en la

enfermedad de Cushing y falta de respuesta en el síndrome de Cushing por tumor suprarrenal o de origen ectópico.

De todas formas, sólo uno de los laboratorios consultados había realizado un test de metopirona en una sola ocasión en un adulto.

Test de hipoglucemia insulínica. La hipoglucemia inducida por insulina es una de las pruebas más sensibles para valorar la integridad del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y evaluar su capacidad de respuesta ante situaciones de estrés. La hipoglucemia es un estímulo cuya magnitud es cuantificable, que provoca un aumento de la secreción de CRH, de ACTH y de cortisol proporcional a su intensidad. En la actualidad, la principal indicación de esta prueba es la valoración simultánea de la reserva de ACTH y de hormona de crecimiento en pacientes con sospecha de hipopituitarismo. En el protocolo más utilizado habitualmente, la prueba se inicia a primera hora de la mañana, con el paciente en decúbito supino y en ayunas desde la noche anterior. Se cateteriza una vena periférica y, al cabo de 30 minutos, se inyectan 0,15 UI/kg de insulina rápida (0,10 UI/kg en niños) por vía intravenosa, y se extrae sangre inmediatamente antes, y a los 15, 30, 45, 60 y 90 minutos para la determinación de la glucosa, el cortisol (opcionalmente, la ACTH) y la hormona de crecimiento. Para que la prueba sea válida, es necesario que la concentración de glucosa descienda por debajo de 40 mg/dL y se acompañe de síntomas de hipoglucemia (taquicardia, sudor, sensación de hambre). La hipoglucemia máxima suele producirse alrededor de los 30 minutos, mientras que la respuesta máxima del cortisol se observa entre los 60 y los 90 minutos, y la de la ACTH, entre los 30 y los 45 minutos. Una respuesta del cortisol superior a 18 µg/dL confirma la integridad del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. La dosis de insulina debe ajustarse en función del estado clínico del paciente y de la sospecha diagnóstica: 0,1 UI/kg ante la sospecha de insuficiencia suprarrenal y hasta 0,3 UI/kg en pacientes con resistencia a la insulina (obesidad, diabetes mellitus, acromegalia o síndrome de Cushing). Esta prueba tiene que realizarse siempre bajo la supervisión de un médico, que debe determinar si está indicada. Existen contraindicaciones formales, como la existencia de antecedentes de crisis epilépticas, alteraciones mentales y cardiopatía isquémica. No está indicado realizarla en pacientes con un cortisol basal a las 8:00 horas inferior a 5 µg/dL.

Esta prueba ya casi no se utiliza en pediatría por sus posibles efectos vitales graves.

2.4. Supresión de la secreción de hormona adrenocorticotropa

Pruebas de supresión con dexametasona. En el diagnóstico del hipercortisolismo ocupan un lugar destacado las pruebas de inhibición con dexametasona, glucocorticoide sintético muy potente, con una semivida larga y que no interfiere desde el punto de vista analítico en la determinación del cortisol. Existen diferentes pruebas de inhibición cuyos protocolos podemos agrupar en función de la dosis de dexametasona que utilizan:

- Pruebas que utilizan dosis bajas de dexametasona (pruebas de supresión rápida y supresión débil). Estas pruebas se basan en que en los individuos en los que los mecanismos de retroalimentación negativa están intactos, la administración de pequeñas dosis de glucocorticoide exógeno inhibe la secreción de la ACTH hipofisaria y, por tanto, la de cortisol, mientras que los pacientes con síndrome de Cushing de cualquier etiología pierden de manera característica esta capacidad de supresión. En la prueba rápida, la administración de 1 mg de dexametasona a las 23:00 horas produce una inhibición máxima del cortisol y de la ACTH a las 8:00 horas del día siguiente (cortisol < 5 µg/dL y ACTH < 5 pg/mL), mientras que, en la mayoría de los pacientes con síndrome de Cushing, es superior a 10 µg/dL. La máxima sensibilidad diagnóstica para descartar un síndrome de Cushing se obtiene tomando 1,8 µg/dL como punto de corte para el cortisol en el suero del día posterior. Esta prueba presenta un 10-15% de falsos positivos, debidos fundamentalmente a la aceleración del metabolismo de la dexametasona en pacientes tratados con inductores enzimáticos o con estrógenos, o a la presencia de enfermedades agudas graves. La máxima sensibilidad diagnóstica se obtiene cuando se toma una concentración inferior a 1,8 µg/dL como punto de corte para el cortisol en el suero del tercer día, y una excreción de cortisol libre urinario durante el segundo día inferior a 10 µg/24 horas. Esta prueba presenta la misma sensibilidad que la obtenida con dosis única, pero es mucho más específica.

- Pruebas que utilizan dosis altas de dexametasona: son pruebas destinadas a determinar la etiología en pacientes que han sido diagnosticados de síndrome de Cushing. Se basan en que los pacientes con enfermedad de Cushing de origen hipofisario mantienen la capacidad de inhibición de la secreción de ACTH por glucocorticoides exógenos, cuando éstos se administran en dosis elevadas,

mientras que los pacientes con síndrome de Cushing causado por tumor suprarrenal o por ACTH de origen ectópico se muestran resistentes, a pesar de aumentar la dosis de dexametasona. En el protocolo de dosis múltiple, se administran 2 mg/6 horas de dexametasona por vía oral durante dos días; se valora el cortisol libre en muestras de orina de 24 horas recogidas el día previo y durante el segundo día, y el cortisol y la ACTH plasmáticos a las 8:00 horas del tercer día. Los pacientes con enfermedad de Cushing muestran un descenso significativo del cortisol. El 70% presenta una disminución de su excreción urinaria superior al 90%, mientras que, en el 78%, el cortisol plasmático desciende en más del 50%. Existen respuestas falsamente positivas en pacientes con secreción ectópica de ACTH, en especial las asociadas a carcinoma bronquial. En el protocolo con administración de una dosis única nocturna (8 mg), únicamente se valora el cortisol plasmático a las 8:00 horas del día siguiente.

Prueba combinada con dexametasona y CRH. La prueba de supresión con dosis baja de dexametasona (0,5 mg/6 h durante 2 días) seguida (2 h después de la última dosis) de una estimulación con CRH (1 µg/kg) a las 8 horas de la mañana se ha mostrado útil para diferenciar el síndrome de Cushing del seudo-Cushing en varias situaciones como la obesidad, el alcoholismo, la anorexia nerviosa, etc. El cortisol a los 15 minutos de la CRH se mantiene inhibido en el seudo-Cushing, mientras que en el síndrome de Cushing aumenta por encima de 1,4 o de 2 µg/dL.

3. Estudio de la secreción suprarrenal de glucocorticoides

3.1. Determinación basal del cortisol en el suero y ritmo nictemeral

El cortisol es el principal glucocorticoide secretado por la corteza suprarrenal. Su secreción es de tipo pulsátil, con un marcado ritmo circadiano, paralelo al de la ACTH, con concentraciones máximas a primeras horas de la mañana (10-20 µg/dL o 275-555 nmol/L), intermedias a las 16:00 horas (3-10 µg/dL o 85-275 nmol/L) y mínimas una hora después del inicio del sueño (< 5 µg/dL o <140 nmol/L). A pesar de presentar secreción pulsátil y ritmo circadiano, el hallazgo de un cortisol a las 8:00 horas inferior a 4 µg/dL es altamente predictivo de insuficiencia suprarrenal, mientras que concentraciones basales superiores a 17 µg/dL prácticamente la descartan. La determinación de la concentración de cortisol a las 8:00 horas y a las 24:00 horas es útil para demostrar la pérdida del ritmo nictemeral, que es una característica constante del síndrome de Cushing. Es importante realizar la prueba con el paciente hospitalizado en el segundo día del ingreso. El hallazgo de una concentración de cortisol a las 24 horas inferior a 1,8 µg/dL prácticamente descarta el síndrome de Cushing.

Todos los laboratorios consultados determinan actualmente el cortisol sérico mediante alguna técnica de inmunoensayo quimioluminiscente automatizado, y es muy importante la rapidez de obtención de los resultados. Estas técnicas miden el cortisol total. Sólo un laboratorio ha referido analizar el cortisol por cromatografía líquida acoplada a espectrofotometría de masas (LC-MS-MS) en muestras seleccionadas que presentan resultados elevados debido a posibles interferencias provocadas por esteroides exógenos o endógenos.

3.2. Determinación del cortisol en la saliva

El cortisol y algunos precursores, como la 17-OH-P, se excretan por la saliva, y sus concentraciones aquí son algo superiores a la fracción libre de cortisol circulante en la sangre periférica. Existe una correlación significativa entre los cambios detectados en las concentraciones de cortisol en el suero y en la saliva con independencia del flujo salival, y se observa el mismo ritmo circadiano y la misma respuesta a los test de estimulación y de supresión, por lo que se ha propuesto esta determinación para valorar el cortisol biológicamente activo, obviando la extracción de sangre. Pueden utilizarse las mismas técnicas de inmunoensayo que para el cortisol en el suero, a condición de que presenten la suficiente sensibilidad. Las concentraciones de cortisol en la saliva en voluntarios sanos son de 5,5 ± 0,3 ng/mL a las 8:00 horas y de 1,4 ± 0,1 ng/mL a las 22:00 horas, y se observan valores inferiores en las mujeres que en los hombres. El hallazgo de concentraciones de cortisol > 1,3 ng/mL en muestras de saliva obtenidas a las 23:00 horas permite diagnosticar el síndrome de Cushing con una sensibilidad del 92%.

Cinco de ocho laboratorios utilizan una técnica de inmunoensayo quimioluminiscente y tres de ocho un análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas ((ELISA), todos automatizados y adaptados a la sensibilidad requerida. Existen procedimientos para la obtención de la muestra de saliva adaptados a edades pediátricas.

3.3. Determinación de la excreción urinaria de cortisol libre

La degradación del cortisol se produce principalmente en el hígado mediante diversos procesos

enzimáticos de oxidación, reducción, hidroxilación y conjugación que lo transforman en metabolitos hidrosolubles que son excretados por la orina. Se ha demostrado que la secreción diaria se sitúa alrededor de 10 mg/día (5,7-6,8 mg/m^2/día en niños adolescentes y adultos normales).

Una pequeña fracción del cortisol libre es filtrada por el riñón sin haber sido metabolizada y se excreta por la orina como molécula intacta. Esta fracción, que corresponde aproximadamente al 1% del cortisol total secretado, se denomina cortisol libre urinario, que puede medirse en la orina de 24 horas como índice de secreción diaria. Constituye un parámetro muy útil en la clínica, por ser el índice que mejor refleja la producción diaria de cortisol en presencia de una función renal conservada. Su determinación es imprescindible en el estudio de los estados de hipercortisolismo. Tiene una gran sensibilidad en el diagnóstico del síndrome de Cushing, por lo que es muy útil como prueba de cribado. Sin embargo, la especificidad es menor, ya que existe un aumento de la excreción urinaria de cortisol en los síndromes de seudo-Cushing. En casos de insuficiencia suprarrenal tiene poco interés, ya que los valores se solapan con los valores bajos hallados en individuos normales.

Para su determinación, los laboratorios consultados utilizan las mismas técnicas de inmunoensayo automatizado que para el cortisol sérico, con una fase de extracción previa con diclorometano para obviar posibles interferencias. El cortisol en la orina también puede medirse por LC-MS-MS, que constituye el método más específico, ya que no presenta interferencias por esteroides exógenos. Uno de los laboratorios aplica esta técnica en las muestras en las que se han detectado valores elevados por inmunoensayo.

El límite superior del intervalo de referencia del cortisol libre en la orina de 24 horas varía en función de la especificidad del método empleado para su cuantificación: inferior a 50 µg/24 horas cuando se usa LC-MS-MS e inferior a 100 µg/24 horas para los inmunoanálisis.

La evolución de las concentraciones urinarias de cortisol libre durante 24 horas en función de la edad puede observarse en Audí y Granada [12,13].

Es recomendable hacer determinaciones de cortisol en la orina de dos o tres días consecutivos para minimizar los errores inherentes a la recogida de la muestra, así como determinar simultáneamente la creatinina urinaria, para comprobar que la recogida de la orina de 24 horas ha sido adecuada. La excreción urinaria de cortisol por metro cuadrado de superficie corporal permanece constante a lo largo de la vida, por lo que no es preciso utilizar entonces valores de referencia específicos para la edad durante la infancia (conviene entonces multiplicar por la superficie corporal del niño y dividir por 1,72) o en individuos obesos.

3.4. Determinación de cortisol en el cabello

Esta determinación se ha propuesto para el diagnóstico del síndrome de Cushing llamado 'cíclico'. Cada centímetro de cabello podría informar sobre el cortisol promedio mensual [14]. Sólo uno de los laboratorios consultados implementa esta técnica.

3.5. Determinación de la proteína de transporte CBG

El 97% del cortisol circula en la sangre periférica unido a proteínas plasmáticas. Entre ellas, la principal es la CBG o transcortina, que une el 75% del cortisol y el 20% de la aldosterona con una afinidad y una especificidad elevadas. En condiciones fisiológicas, la CBG se satura en concentraciones plasmáticas de cortisol de 25 µg/dL, por lo que, cuando se sobrepasa este nivel, aumenta de manera brusca la fracción libre. Hay una serie de circunstancias fisiológicas y patológicas que cursan con alteraciones de la CBG, lo que provocará cambios concomitantes en las concentraciones de cortisol total con el fin de mantener la fracción libre adecuada para la actividad biológica. Por su afinidad y especificidad elevadas, los cambios en la producción, principalmente hepática, de la CBG, o en sus características moleculares (disminución de afinidad) pueden provocar cambios en las fracciones circulantes de cortisol. Se trata de patologías raras, pero que es necesario conocer (OMIM 611489).

Existen radioinmunoanálisis para la determinación de las concentraciones séricas de CBG, aunque no han llegado a comercializarse por su aplicabilidad muy restringida a patologías de escasa frecuencia o a estudios muy delimitados. Las concentraciones plasmáticas de CBG son, en el adulto, de 700 nmol/L (35-40 ng/L). Las concentraciones son algo más altas en los niños prepuberales y algo más bajas en los ancianos. No presentan ritmo circadiano ni diferencias entre sexos ni dentro del ciclo menstrual; sólo aumentan bajo la administración de estrógenos y durante el tercer trimestre del embarazo. También están aumentadas en la hepatitis crónica, algunas leucemias agudas y de forma congénita. Por el contrario, las concentraciones de CBG se hallan disminuidas en patologías con pérdida importante de proteínas (síndrome nefrótico o enteropatías), shock séptico, diabetes mellitus, hipertiroidismo,

en algunos casos de síndrome de Cushing, en la obesidad o de forma congénita.

3.6. Estimulación de la secreción suprarrenal de cortisol

El estudio de las concentraciones basales de cortisol en el suero o en la saliva, el estudio del ritmo circadiano y el de la excreción urinaria no son suficientes para estudiar la capacidad de respuesta de la corteza suprarrenal ante una situación de demanda de aumento de secreción.

Ya se ha mencionado en el apartado dedicado a la ACTH que los test de estimulación de la secreción del péptido hipofisario también estimulan, en caso de ser normal la secreción de la ACTH, la secreción de cortisol. Por ello, también se cuantifica el cortisol sérico en las muestras de sangre procedentes de los test de CRH, de hipoglucemia insulínica, etc.

Estimulación aguda con ACTH sintética. La estimulación directa de la corteza suprarrenal con ACTH exógena es una prueba rápida y segura para diagnosticar la insuficiencia suprarrenal instaurada. Utiliza la ACTH sintética (tetracosactida) con la misma secuencia 1-24 de la molécula endógena de 39 aminoácidos, que es la que posee actividad biológica. La semivida de esta ACTH inyectada por vía endovenosa es de 20 minutos y provoca un aumento del cortisol circulante que es máximo entre los 30 y los 60 minutos después de la administración e independiente de la hora del día. La administración por vía subcutánea o intramuscular también induce un aumento del cortisol con las mismas características y se ha utilizado en pediatría. La dosis de tetracosactida clásicamente utilizada es de 0,25 mg en adultos y de 0,125 mg en niños menores de 2 años. Se realiza una extracción de sangre basal (inmediatamente antes) y a los 30 ó 60 minutos para la determinación de cortisol. Numerosos trabajos equiparan la sensibilidad diagnóstica de la concentración de cortisol en muestras sanguíneas obtenidas a los 30 y los 60 minutos, por lo que, en el marco de las pruebas funcionales ambulatorias, se prefiere la extracción a los 30 minutos con el fin de terminar antes la prueba. Se considera normal una respuesta máxima de cortisol superior a 20 µg/dL. Es conveniente realizar una determinación de la ACTH en la muestra de plasma basal. La presencia de una respuesta subnormal del cortisol junto con concentraciones elevadas de ACTH es diagnóstica de insuficiencia suprarrenal primaria, mientras que, en la insuficiencia suprarrenal secundaria o yatrógena, la concentración de ACTH es baja.

Diversos autores han propuesto realizar la estimulación suprarrenal utilizando dosis bajas de tetracosactida (1 µg o 0,5 µg/1,73 m^2 de superficie corporal), ya que inducen la misma respuesta de cortisol y permiten detectar casos de insuficiencia suprarrenal parcial, que quedarían enmascarados al utilizar la dosis estándar de 0,25 mg. Una respuesta del cortisol a 1 µg de tetracosactida superior a 21,7 µg/dL indica que el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal está intacto.

La respuesta del cortisol a la estimulación aguda con ACTH en los dos sexos, en función de la edad, puede observarse en Audí y Granada [12,13].

Esta prueba se realiza en todos los centros consultados, teniendo en cuenta que la dosis de 0,25 mg sólo se utiliza cuando el peso es superior a 30 kg y la estimulación con 1µg no se utiliza en pediatría.

Estimulación crónica con ACTH. En la insuficiencia suprarrenal secundaria, el déficit crónico de ACTH endógena produce una atrofia de la corteza suprarrenal que se traduce en la falta de respuesta del cortisol al estímulo agudo con ACTH. La administración crónica de ACTH sintética puede restablecer la capacidad de secreción de cortisol en la insuficiencia suprarrenal secundaria, pero no en la insuficiencia primaria.

Se administra un preparado *depot* de tetracosactida por vía intramuscular durante cuatro días consecutivos, y se obtienen muestras de sangre basal y al tercer y quinto días del inicio de la prueba para la determinación del cortisol. El aumento progresivo de las concentraciones de cortisol indica insuficiencia suprarrenal secundaria.

3.7. Supresión de la secreción suprarrenal de cortisol

La exploración de los estados de hipercorticismo requiere el estudio diferencial de la supresión de la secreción tanto hipofisaria como suprarrenal por el glucocorticoide sintético dexametasona. Ya se han mencionado en el apartado dedicado a la supresión de la secreción de la ACTH los diversos protocolos de administración de la dexametasona. La supresión de la secreción de cortisol puede medirse en la sangre periférica, normalmente en una extracción a primera hora de la mañana. En esta muestra se determinan el cortisol y la ACTH. En las pruebas de administración de dexametasona durante 2 días, como mínimo, es también muy útil realizar una recogida de orina durante las últimas 24 horas de la prueba para la determinación del cortisol libre urinario. Uno de los laboratorios consultados refiere que en pediatría sólo realizan supresión con 2 mg de dexametasona.

3.8. Cateterismo de las venas suprarrenales

El estudio de tumores suprarrenales de difícil localización por técnicas de imagen obligó, en algunos casos, a la determinación, mediante cateterismo selectivo de sendas venas suprarrenales, de las concentraciones de cortisol y precursores o de aldosterona ante un síndrome de Conn. Ello permite localizar el origen de la hiperproducción de esteroides suprarrenales. Sin embargo, se trata de una técnica delicada, por lo que su utilización se ha restringida mucho y además actualmente las técnicas de imagen permiten una mejor localización de los tumores suprarrenales.

Sólo cinco de los ocho laboratorios consultados habían recibido muestras procedentes de adultos y ninguna de pediatría.

3.9. Determinación de cortisona en el suero o en la orina

La cortisona es el metabolito del cortisol tras la acción de la 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (HSD11B2), que lo inactiva. Su medición en el suero o en la orina es importante para el cálculo del cociente cortisol/cortisona como índice de la actividad enzimática. Así, permite el diagnóstico diferencial del exceso aparente de mineralocorticoides (disminución de la inactivación del cortisol y aumento de la activación del receptor de mineralocorticoides por el cortisol) [15].

Sólo un laboratorio implementa esta determinación mediante LC-MS-MS, mientras que otro refiere poder externalizar esta determinación.

4. Estudio de la secreción suprarrenal de esteroides precursores del cortisol

La figura 1 muestra la cadena de esteroides y las enzimas que, desde el colesterol, llevan a la biosíntesis del principal glucocorticoide, el cortisol, y del principal mineralocorticoide, la aldosterona. Todos los esteroides precursores del cortisol se excretan también a la sangre periférica y circulan por ella. En principio, no se atribuye ninguna actividad biológica a estos productos, aunque se intenta atribuir una función fisiológica a la DHEA, pero su cuantificación puede ser imprescindible en el marco del estudio diagnóstico de las deficiencias enzimáticas de la esteroidogenia suprarrenal, tanto en sus formas congénitas por mutaciones en los correspondientes genes como en las formas funcionales adquiridas. Por otra parte, su estudio durante la infancia y la pubertad ha permitido conocer la ontogenia del patrón de secreción suprarrenal, que presenta diversas etapas bien diferenciadas que no afectan cuantitativamente a la secreción de cortisol [12,13].

Todos estos precursores (excepto el DHEA-S) presentan un ritmo de secreción circadiano que deberá tenerse en cuenta en la interpretación de los resultados.

4.1. Determinación basal de precursores

11-desoxicortisol. Se trata del precursor inmediato del cortisol (Figura 1). Su producción es exclusiva de la corteza suprarrenal. Su determinación debe realizarse en el marco del anteriormente mencionado test de metopirona que inhibe la actividad de la 11-β-hidroxilasa, ya que indicará la eficacia de dicha metopirona y la respuesta de la suprarrenal al consiguiente aumento de secreción de ACTH.

Su determinación también es diagnóstica del déficit congénito de 11-β-hidroxilasa (gen *CYP11B1*) como causa de hiperplasia suprarrenal congénita. Las concentraciones basales son muy elevadas en las formas clásicas o graves del déficit. Dada la escasa frecuencia de las mutaciones del gen *CYP11B1* en nuestra población y la elevada frecuencia del déficit de 21-hidroxilasa (gen *CYP21A2*), el diagnóstico diferencial sólo debe establecerse entre ambas deficiencias ante una clínica de forma clásica de hiperplasia suprarrenal congénita, sin pérdida de sal, en la que, además de la 17-OH-progesterona elevada, también lo esté el 11-desoxicortisol.

Las formas no clásicas del déficit sólo pueden diagnosticarse tras la estimulación con ACTH.

Las concentraciones basales de 11-desoxicortisol y su respuesta a la estimulación con ACTH, en los dos sexos, en función de la edad, se muestran en Audí y Granada [12,13].

No existen actualmente técnicas de inmunoensayo automatizado comercializadas para su cuantificación. Sólo existe un radioinmunoensayo. Su cuantificación óptima es por LC-MS-MS [15].

Entre los laboratorios consultados, dos de ellos pueden derivar estas muestras a un laboratorio externo y están en proceso de implementar una técnica de LC-MS-MS.

17-OH-P. Se trata del precursor inmediato del 11-desoxicortisol (Figura 1). Su cuantificación es diagnóstica para el déficit enzimático suprarrenal más frecuente, el de 21-hidroxilasa.

Las concentraciones basales están muy elevadas en las formas clásicas del déficit, tanto con pérdida de sal como virilizante simple, aunque las concentraciones guardan una correlación con la intensidad de la deficiencia.

El diagnóstico de las formas no clásicas requiere la estimulación suprarrenal con ACTH.

La 17-OH-P no sólo se origina en la corteza suprarrenal, sino que también se excreta por las gónadas (tanto el ovario como el testículo, a partir de la pubertad). Las concentraciones basales presentan una evolución ontógena [12,13] desde el nacimiento hasta la edad adulta. Antes de la pubertad, su origen es exclusivamente suprarrenal y puede observarse que las concentraciones del recién nacido son elevadas, pero disminuyen rápidamente a lo largo de las primeras semanas de vida, vuelven a aumentar algo en el sexo masculino debido al período de actividad testicular de los cuatro primeros meses de vida, y después se mantienen concentraciones muy bajas y similares en ambos sexos durante la infancia, hasta que comienzan a aumentar algo en el momento de la adrenarquia, para aumentar más significativamente a lo largo de los estadios de la pubertad. En el adulto, las concentraciones del sexo masculino son superiores a las de la mujer en la fase folicular del ciclo ovárico, pero son superiores en ésta durante la fase luteínica.

Las técnicas de cuantificación actuales son inmunoensayos específicos y sensibles que pueden ser de tipo radioinmunoensayo, quimioluminiscencia o ELISA automatizados, y la técnica más específica sin interferencias es la LC-MS-MS [15]. Es también posible la cuantificación en la saliva y en muestras de papel de filtro impregnado de sangre para el diagnóstico precoz del déficit de 21-hidroxilasa. Uno de los laboratorios tiene previsto, en breve, pasar su cuantificación a LC-MS-MS.

Androstenodiona. Es el precursor de la testosterona en la cadena de esteroidogenia que lleva a la biosíntesis de la testosterona (predominante en el testículo) y el precursor de la estrona en la cadena de esteroidogenia que lleva a la biosíntesis de estrógenos (predominante, aunque no exclusiva, en el ovario) (Figura 1).

La ontogenia de las concentraciones basales en la sangre periférica presenta un patrón similar al de la 17-OH-P [12,13].

Sus concentraciones están aumentadas en la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa y de 11-β-hidroxilasa, pero no son el principal parámetro diagnóstico.

Su cuantificación en la sangre periférica es interesante como marcador de buen control bajo tratamiento sustitutivo con hidrocortisona del déficit de 21-hidroxilasa, y se recomienda mantener concentraciones normales para la edad (la 17-OH-P no constituye un buen parámetro para el control del tratamiento, porque, en las formas clásicas graves, la normalización de las concentraciones basales indica un exceso de tratamiento sustitutivo).

Sus concentraciones están aumentadas en el hiperandrogenismo de origen ovárico.

Es el parámetro diagnóstico en el déficit enzimático de 17-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa de tipo 3 o 17-cetorreductasa (gen *HSD17B3*) que afecta a las gónadas, aunque los niveles basales están ya aumentados, pero aumentan todavía más bajo estimulación con ACTH y, sobre todo, con hCG.

Su cuantificación se realiza mediante inmunoensayos de tipo ensayo inmunorradiométrico, ELISA o quimioluminiscente automatizado. Uno de los laboratorios lo implementará en breve por LC-MS-MS.

DHEA y DHEA-S. La secreción de DHEA y de DHEA-S es principalmente de origen suprarrenal, aunque las gónadas también los sintetizan como producto intermediario en la cadena que lleva a andrógenos y estrógenos. Es el principal esteroide producido por las suprarrenales del feto, y su producción disminuye rápidamente después del nacimiento. En la evolución ontógena de sus concentraciones plasmáticas basales se detectan concentraciones bajas e iguales en ambos sexos a lo largo de la infancia hasta detectarse aumentos significativos unos dos años antes del inicio de la pubertad gonadal, en ambos sexos, fenómeno que se denomina adrenarquia [12,13]. Sus concentraciones siguen aumentando después a lo largo de la pubertad hasta alcanzar los niveles del adulto. A partir de la edad de la menopausia en la mujer y en el hombre de edad avanzada se produce una disminución significativa y progresiva de las concentraciones plasmáticas de DHEA y DHEA-S. Este hecho, unido a que el DHEA-S es el esteroide que circula en mayor concentración en la sangre periférica (superior a la del cortisol), ha hecho que se le busquen acciones biológicas directas a través de unos receptores potenciales, todavía por describir, o indirectas a través de metabolitos producidos localmente, y que se intenten hallar situaciones de deficiencia que podrían beneficiarse de su administración sustitutiva.

Su producción está muy aumentada en una gran proporción de carcinomas de la corteza suprarrenal, por lo que su cuantificación es imprescindible en el marco del estudio de estados de hiperandrogenismo de posible origen tumoral. Las concentraciones muy elevadas de DHEA y DHEA-S suelen ser diagnósticas de carcinoma suprarre-

nal. Sus niveles están aumentados, aunque proporcionalmente mucho menos, en el hiperandrogenismo funcional suprarrenal de la mujer adulta joven, y están elevados para la edad, aunque acordes con el estadio de vello pubiano, en la adrenarquia prematura que puede afectar a ambos sexos, aunque es más frecuente en la niña.

Junto con la 17-OH-pregnenolona, constituyen los parámetros diagnósticos del déficit enzimático de 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (gen *HSD3B2*), que, en su forma clásica, provoca una hiperplasia suprarrenal congénita con pérdida de sal y un desarrollo sexual diferente 46,XX en la niña y un desarrollo sexual diferente 46,XY en el niño. Las concentraciones basales son ya muy elevadas en estos casos. Las llamadas formas tardías o leves del déficit enzimático, que pueden detectarse como una adrenarquia prematura, no suelen corresponder a mutaciones en el gen *HSD3B2*, tal como han demostrado algunos estudios, aunque en algunos casos sí han podido detectarse mutaciones en dicho gen. En estos casos, es necesario realizar un test de estimulación suprarrenal con ACTH para estudiar la respuesta de la DHEA.

No existe ningún inmunoensayo comercializado para la medición de la DHEA. Uno de los laboratorios puede solicitar su determinación por LC-MS-MS a un laboratorio externo.

El DHEA-S se mide en todos los laboratorios consultados mediante un inmunoensayo quimioluminiscente automatizado, aunque puede determinarse por LC-MS-MS [16].

17-OH-pregnenolona. Es el esteroide precursor de la DHEA o de la 17-OH-progesterona y el producto de la transformación de la pregnenolona a través de la enzima 17-α-hidroxilasa (Figuras 1 y 2).

Constituye el marcador más sensible del déficit de 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (gen *HSD3B2*), que, en su forma clásica o grave, presenta unas concentraciones basales muy elevadas. Las formas menos graves o no clásicas requieren, para su diagnóstico, la estimulación con ACTH.

Para su medición en el suero no existe actualmente ningún inmunoensayo comercializado. Su medición más sensible y específica es por LC-MS-MS [16]. Uno de los laboratorios puede externalizar esta medición en casos de interés.

Progesterona y pregnenolona. Constituyen los precursores respectivos de la 17-OH-P y de la 17-OH-pregnenolona sobre los que actúa la 17-α-hidroxilasa (Figuras 1 y 2), por lo que constituyen los principales marcadores bioquímicos del déficit enzimático de 17-α-hidroxilasa, cuya prevalencia es muy baja, y que provoca un síndrome de hipertensión arterial con hipopotasemia, un desarrollo sexual diferente 46,XY en el sexo masculino y una amenorrea primaria en el femenino. El diagnóstico bioquímico se realiza por las concentraciones elevadas de progesterona frente a las concentraciones disminuidas de los esteroides que le siguen en la cadena biosintética, en condiciones basales o tras la estimulación con ACTH.

Por otra parte, la progesterona es el principal producto del cuerpo lúteo ovárico, por lo que su cuantificación es importante en la evaluación de la función ovárica.

La progesterona se mide en el suero mediante inmunoensayos quimioluminiscentes automatizados (siete de los ocho laboratorios), aunque su medición más específica es por LC-MS-MS [15].

Para la medición de la pregnenolona en el suero no existe ningún inmunoensayo comercializado, por lo que su medición deberá ser mediante LC-MS-MS. Uno de los laboratorios puede externalizar las muestras de interés.

4.2. Respuesta de los precursores del cortisol a la estimulación con ACTH

El diagnóstico de los déficit enzimáticos suprarrenales requiere, en la mayoría de los casos, la comprobación del aumento excesivo de los esteroides precursores frente a la disminución de los que subsiguen normalmente. En los déficits graves, o formas clásicas, la estimulación con ACTH puede incluso realizarse bajo tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y mineralocorticoides. De todos los déficits enzimáticos que afectan a la corteza suprarrenal, ya hemos dicho que el más frecuente es el de la 21-hidroxilasa (gen *CYP21A2*). Los patrones de respuesta normal de la 17-OH-P a la estimulación con ACTH (0,25 mg intravenosos) a los 30 o a los 60 minutos han sido establecidos por numerosos autores, aunque los más utilizados constituyen el llamado nomograma de MI New, en el que existe una relación lineal entre las concentraciones basales y las obtenidas a los 60 minutos de la prueba (lo mismo ocurre para la androstenodiona). Existe una distribución de puntos según la cual las formas clásicas perdedoras de sal del síndrome presentan los valores más elevados, las formas no clásicas presentarían concentraciones algo más bajas, los portadores heterocigotos podrían presentar concentraciones algo elevadas en algunos casos, aunque no en todos ellos, y la población normal no portadora, genéticamente estudiada, presentaría los valores más bajos.

Ya se ha indicado en los apartados anteriores que la respuesta de la DHEA y de la 17-OH-pregnenolona debe estudiarse para diagnosticar el déficit de 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (gen *HSD3B2*); la del 11-desoxicortisol, para estudiar el déficit de 11-β-hidroxilasa (gen CYP11B1); y la de la progesterona, para el déficit de 17-α-hidroxilasa (gen *CYP17A1*). Los límites que deben sobrepasar los precursores bajo estimulación con ACTH para poder ser considerados como indicadores de déficit enzimático congénito y, por lo tanto, susceptibles de diagnóstico molecular han ido aumentando a lo largo de los últimos años, al observarse que existen estados de deficiencia enzimática funcional o adquirida sin mutación detectable y cuya expresión varía con el tiempo de evolución.

Las respuestas del cortisol y de sus precursores a la estimulación con ACTH, en los dos sexos, en función de la edad y del estadio de maduración puberal, se observan en Audí y Granada [12,13].

Un esteroide que ha sido determinado en el diagnóstico de homocigotos y, sobre todo, de heterocigotos de la deficiencia de 21-hidroxilasa es el 21-desoxicortisol, esteroide que normalmente apenas se detecta en la sangre periférica y que está aumentado en la deficiencia enzimática. Constituye, actualmente, el mejor parámetro sérico para seguir el tratamiento del déficit de 21-hidroxilasa. No existe ningún inmunoensayo comercializado, por lo que debe medirse mediante LC-MS-MS [15]. No se está implementando en ninguno de los laboratorios consultados, aunque uno de ellos lo puede externalizar y está preparando su implementación mediante LC-MS-MS.

4.3. Respuesta de los precursores del cortisol a la supresión con dexametasona

Los precursores del cortisol pueden determinarse en el suero bajo tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y, eventualmente, con mineralocorticoides en los déficits enzimáticos (ya se ha indicado que, en el caso del déficit de 21-hidroxilasa, los mejores parámetros son la androstenodiona y, mejor aún, el 21-desoxicortisol).

La supresión del cortisol y de algunos precursores que puedan estar elevados debe estudiarse en los síndromes de Cushing con o sin hiperandrogenismo. Ya se han indicado los diversos protocolos existentes de administración de dexametasona.

5. Estudio de la secreción suprarrenal de mineralocorticoides

La función mineralocorticoide depende de la aldosterona en un 95%, y de sus precursores y del cortisol en una proporción mucho menor. La aldosterona se sintetiza exclusivamente en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal, cuyas células expresan las enzimas necesarias para la transformación de la corticosterona en aldosterona (Figura 1). Entre sus precursores, la 18-hidroxicorticosterona se forma principalmente en la glomerulosa y su secreción es paralela a la de la aldosterona, mientras que la corticosterona y la DOCA se sintetizan en la zona fasciculada y su secreción es paralela a la del cortisol. La secreción de aldosterona está regulada fundamentalmente por el sistema renina-angiotensina y el ion potasio, aunque la ACTH, el factor natriurético atrial y el ion sodio, entre otros, tienen un efecto modulador. Se establece un circuito de regulación entre la acción mineralocorticoide sobre la retención de sodio y la tensión arterial, y la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona. La disminución de la presión arterial o la disminución de la perfusión renal estimulan la liberación de renina, que actúa sobre su sustrato de origen hepático, el angiotensinógeno, y lo transforma en angiotensina I. Sobre ésta actúan las enzimas conversoras de la angiotensina de origen pulmonar y dan lugar a la forma activa, la angiotensina II. La angiotensina II es una hormona con una potente acción vasoconstrictora y, además, actúa sobre la glomerulosa suprarrenal, donde estimula la síntesis de aldosterona cuyo efecto es la retención de sodio por el túbulo renal.

5.1. Determinación basal de aldosterona en el suero y en la orina

La aldosterona es el mineralocorticoide endógeno con mayor actividad biológica y el último producto de la biosíntesis de mineralocorticoides. Su secreción, de tipo pulsátil, presenta un ritmo circadiano paralelo al del cortisol, pero que no está relacionado con la secreción de ACTH. Su secreción está muy influenciada por los cambios hemodinámicos y el estrés.

La interpretación de las concentraciones séricas de aldosterona deberá, por lo tanto, tener en cuenta la existencia de un ritmo circadiano, el estado de reposo o actividad del paciente, los cambios posturales y la ingestión de sodio durante los últimos días.

Las concentraciones basales de aldosterona son elevadas en el recién nacido y presentan un amplio intervalo de variación durante el primer año de vida [12,13]; después, disminuye el intervalo de variación hasta que se establecen niveles similares a los del adulto a partir de los 8-9 años de edad.

Las concentraciones séricas de aldosterona aumentan bajo estimulación con ACTH, aunque este tipo de estímulo se utiliza poco [12,13].

Las determinaciones de aldosterona sérica deben siempre acompañarse de la renina o de la actividad de la renina, con el fin de poder evaluar el estado del eje renina-angiotensina-aldosterona.

La mayoría de los laboratorios (seis de ocho) determina la aldosterona sérica mediante un inmunoanálisis quimioluminiscente automatizado, mientras que dos de ocho la determinan mediante un radioinmunoensayo.

La determinación de la excreción urinaria de la aldosterona intacta permite evaluar la secreción integrada de aldosterona durante las 24 horas del día. La mayoría de los laboratorios utilizan la misma técnica automatizada que para el suero, aunque la orina debe recogerse refrigerada y la muestra que se va a analizar debe hidrolizarse previamente (hidrólisis del glucurónido de aldosterona).

5.2. Determinación de la actividad de la renina plasmática (angiotensina I)

El estímulo presor ejercido sobre las células de la cápsula de Bowman regula la síntesis de la renina, la cual transforma el péptido angiotensinógeno de origen hepático en angiotensina I y, a su vez, la angiotensina I es transformada en angiotensina II por una enzima de conversión (enzima conversora de la angiotensina).

La medición de la actividad renina plasmática consiste en cuantificar, mediante un inmunoensayo, la concentración de angiotensina I generada en una muestra de plasma tras incubación a 37 °C durante un tiempo controlado. Ello permite conocer la cantidad de angiotensina I presente y generada a partir del angiotensinógeno a través de la renina presente. Ha resultado ser un excelente parámetro para evaluar el eje renina-angiotensina-aldosterona. Las muestras de plasma deben separarse y congelarse inmediatamente después de la centrifugación a temperatura ambiente para evitar la generación *in vitro* de renina a partir de la prorrenina.

Sus concentraciones son elevadas en el recién nacido y presentan, similarmente a las de aldosterona, un amplio intervalo de variación durante la primera infancia [12,13,17]. La actividad de la renina plasmática depende de la actividad física, la postura y la ingestión de sodio. En condiciones ideales, las muestras de sangre para la determinación de niveles basales deben obtenerse tras un reposo mínimo de 30 minutos y en decúbito supino, en pacientes a los que se ha retirado la medicación.

El cociente aldosterona en plasma/actividad de la renina plasmática se utiliza como prueba de cribado del hiperaldosteronismo. El hallazgo de un cociente aldosterona/renina elevado (>30) permite orientar el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario, aunque deberá confirmarse mediante pruebas funcionales, como la supresión con suero salino o la prueba de captopril. Posteriormente, habrá que realizar estudios morfológicos o cateterización de las venas suprarrenales para determinar si se debe a un adenoma, única causa potencialmente curable de hiperaldosteronismo primario, o se trata de una hiperplasia, la cual sería tributaria de tratamiento médico.

Entre los laboratorios consultados, cuatro de ocho la determinan mediante un radioinmunoensayo comercializado.

5.3. Determinación de la renina plasmática

Las concentraciones plasmáticas de la proteína renina pueden también medirse mediante inmunoanálisis directos. Se utilizan análisis inmunométricos con dos anticuerpos monoclonales específicos contra la molécula. Esta determinación presenta algunas ventajas respecto a la determinación clásica de la actividad de la renina, ya que no depende de la disponibilidad del sustrato, el angiotensinógeno, y además no se ve afectada por la presencia de activadores o inhibidores plasmáticos. Por otro lado, la realización de estos ensayos es metodológicamente más simple, ya que no se realiza la activación de la renina, que implica cambios en el pH y en la temperatura. Los principales inconvenientes de los inmunoanálisis para medir la renina son la escasa sensibilidad analítica y la presencia de reacciones cruzadas con la prorrenina, aunque últimamente estos aspectos negativos están mejorándose.

También se observa en pediatría una disminución rápida de las concentraciones de la renina a lo largo del primer año de vida, aunque los patrones de normalidad no están todavía bien establecidos [17].

Cuatro de los ocho laboratorios determinan la renina plasmática mediante un inmunoanálisis quimioluminiscente automatizado.

5.4. Determinación de los precursores de la aldosterona

Los precursores de la aldosterona en la vía de la esteroidogenia de los mineralocorticoides son la corticosterona y la DOCA (Fig. 1). Su cuantificación no es habitual en la clínica humana; sin embargo, es importante poder realizarla en el marco del diagnóstico diferencial de los síndromes congénitos de hipoaldosteronismo aislado por posible déficit de las actividades enzimáticas CMO-I

y CMO-II (gen *CYP11B2*) con el fin de demostrar el nivel del déficit enzimático. Las concentraciones de DOCA y corticosterona están elevadas en el déficit congénito de 17-α-hidroxilasa (gen *CYP17A1*) por hiperestimulación por la ACTH debido al déficit de la 17-α-hidroxilación, mientras que la aldosterona está disminuida debido a la supresión de la secreción de renina provocada por el aumento presor consecuente al gran aumento de la DOCA y la corticosterona.

Las concentraciones basales presentan variaciones ontógenas a lo largo de la infancia, así como su respuesta a la estimulación con ACTH [12,13].

No existen actualmente inmunoensayos comercializados para la cuantificación de la DOCA ni de la corticosterona en el suero, por lo cual seis de los ocho laboratorios no las determinan, y dos de los ocho las pueden cuantificar mediante LC-MS-MS (*in situ* o en un laboratorio externo).

5.5. Pruebas dinámicas para el estudio de la secreción de aldosterona

El diagnóstico diferencial de los síndromes de hiperaldosteronismo precisa el estudio de la respuesta de la secreción suprarrenal de aldosterona a la supresión o la estimulación del eje renina-angiotensina-aldosterona.

Pruebas de estimulación. Algunas pruebas utilizan el estímulo que supone el cambio postural (de decúbito supino a posición erecta), la deambulación o una combinación de ambos estímulos. La prueba se inicia a las 8:00 horas colocando un catéter intravenoso con el paciente en reposo y en posición supina, y a los 30 minutos se extrae una muestra basal para la determinación de la aldosterona, la actividad de la renina plasmática y el cortisol. Después de al menos una hora de deambulación, se extrae una nueva muestra para determinar los mismos parámetros que en el tiempo basal. En individuos normales, la concentración de aldosterona tras la deambulación aumenta entre dos y cuatro veces respecto a la basal. En los pacientes con aldosteronismo, el incremento de la aldosterona es menor o, incluso, puede descender en pacientes con adenoma. Se utilizan poco dado su baja sensibilidad (64%) y especificidad (70%) para diferenciar entre adenoma e hiperplasia.

Pruebas de supresión. Una prueba utilizada consiste en la expansión del volumen intravascular mediante la infusión de suero salino isotónico por vía intravenosa durante 2-4 horas, realizando la determinación de la actividad de la renina plasmática, la aldosterona y el cortisol basales y después de la infusión. En individuos normales se observa una supresión de la actividad de la renina, un descenso de las concentraciones de la aldosterona (< 5 ng/dL) y una disminución de las concentraciones del cortisol, que es apropiada a su ritmo circadiano. La presencia de una concentración de aldosterona tras la infusión superior a 10 ng/dL confirma que su producción es autónoma.

Prueba del captopril. El captopril es un inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina, responsable del paso de angiotensina I a angiotensina II, que bloquea su acción presora y la estimulación de la síntesis de aldosterona. Su administración en individuos normales o en pacientes con hipertensión arterial esencial produce una disminución de la aldosterona (<15 ng/dL) y un aumento de la actividad de la renina plasmática. Esta prueba permite diferenciar el hiperaldosteronismo primario debido a un adenoma productor de aldosterona, en el que no se observa modificación de la concentración de la aldosterona, del causado por una hiperplasia idiopática, en el que suele observarse un cierto descenso.

La prueba de supresión con dexametasona permite diagnosticar el aldosteronismo primario susceptible de supresión por glucocorticoides, un caso poco frecuente de hiperaldosteronismo que es dependiente de la producción de ACTH. Se trata del hiperaldosteronismo familiar de tipo I, secundario a la formación de un gen anómalo en el cromosoma 8 al producirse un mal apareamiento de los genes *CYP11B1* y *CYP11B2* durante la meiosis. Este gen híbrido que codifica para la síntesis de aldosterona determina entonces que dicha síntesis esté bajo control de la ACTH y no del sistema renina-angiotensina. La prueba consiste en determinar la concentración plasmática de aldosterona antes y después de administrar dexametasona por vía oral. El hallazgo de una concentración de aldosterona tras la administración de dexametasona inferior al 80% respecto a la basal o inferior a 4 ng/dL permite el diagnóstico con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 100%.

6. Medición en la orina de precursores, glucocorticoides, mineralcorticoides, andrógenos y sus metabolitos

Hemos mencionado la medición mediante LC-MS-MS del cortisol y de la cortisona en la orina. Las técnicas de cromatografía líquida o de gases acopladas a espectrofotometría de masas (LC-MS-MS y GC-MS-MS) permiten medir la excreción urinaria de gran cantidad de esteroides derivados de síntesis suprarrenal y gonadal y de sus metabolismos periféricos. Su implementación tiene gran interés tanto a nivel diagnóstico como de investigación clínica.

El análisis en la orina de 24 horas del llamado metaboloma de esteroides no sólo permite el diagnóstico de los déficits enzimáticos congénitos de la esteroidogenia, sino también de la producción excesiva autónoma de esteroides suprarrenales, lo que permite el diagnóstico diferencial entre diversas causas (exceso de producción de cortisol en adenomas secretores de cortisol, en carcinomas suprarrenales, en la hiperplasia suprarrenal bilateral macronodular o en la enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria; exceso de producción de aldosterona en el hiperaldosteronismo primario unilateral o bilateral que puede ser hereditario; exceso autónomo de producción de andrógenos suprarrenales en los carcinomas suprarrenales; y, finalmente, excesiva producción combinada de precursores de andrógenos y de glucocorticoides en los carcinomas suprarrenales) [7].

Pocos laboratorios de hospitales públicos están equipados para ello. Sólo uno de los ocho consultados implementa un panel de esteroides urinarios (http://cdb.hospitalclinic.org/catalogo-cdb/521421140/perfil-esteroides-orina), aunque nos indica que no recibe muestras de pediatría, y otro puede solicitarlo a un laboratorio privado. De forma similar a la progresiva accesibilidad a los diagnósticos moleculares como consecuencia de la implementación de técnicas de secuenciación masiva y de la disminución de costes, el análisis del llamado metaboloma de esteroides también se hará más accesible gracias a una progresiva simplificación y automatización de las técnicas. De todas formas, es lógico contemplar la utilización de laboratorios de referencia, nacionales e internacionales, para el procesamiento de las muestras de interés, en el marco del diagnóstico de enfermedades raras o complejas o de estudios controlados.

Conclusiones

Las técnicas de inmunoensayo automatizado permiten medir con gran rapidez y suficientes especificidad y sensibilidad las concentraciones en líquidos biológicos (suero o plasma, en algunos casos, saliva y orina) de muchas de las hormonas implicadas en la función hipotalámico-hipofisaria-suprarrenal (proteínas y esteroides). Las técnicas más específicas y cuando no existen inmunoensayos comercializados son la cromatografía líquida o la de gases acoplada a espectrofotometría de masas, que permiten la medición simultánea de varios esteroides en el suero o en la orina. Existen numerosas pruebas funcionales que permiten estimular o suprimir determinadas secreciones y, con ello, analizar el estado funcional de la secreción. En cada caso habrá que tener en cuenta la edad del paciente y los valores de referencia, así como la bioquímica general (ionograma, urea, creatinina, hemograma), que permiten evaluar el estado metabólico del paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Pignatti E, Flück CE. Adrenal cortex development and related disorders leading to adrenal insufficiency. Mol Cell Endocrinol 2021; 527: 111206.

2. Kelberman D, Dattani MT. Hypothalamic and pituitary development: novel insights into the aetiology. Eur J Endocrinol 2007; 157 (Suppl 1): S3-14.

3. Couture C, Saveanu A, Barlier A, Carel JC, Fassnacht M, Flück CE, et al. Phenotypic homogeneity and genotypic variability in a large series of congenital isolated ACTH-deficiency patients with TPIT gene mutations. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: E486-95.

4. Patti G, Guzzeti C, Di Iorgi N, Maria Allegri AE, Napoli F, et al. Central adrenal insufficiency in children and adolescents. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2018; 32: 425-44.

5. Flück CE, Meyer-Böni M, Pandey AV, Kempná P, Miller WL, et al. Why boys will be boys: two pathways of fetal testicular androgen biosynthesis are needed for male sexual differentiation. Am J Hum Genet 2011; 89: 201-18. Erratum in Am J Hum Genet 2011; 89: 347.

6. Turcu AF, Rege J, Auchus RJ, Rainey WE. 11-oxygenated androgens in health and disease. Nat Rev Endocrinol 2020; 16: 284-96.

7. Storbeck KH, Schiffer L, Baranowski ES, Chortis V, Prete A, Barnard L, et al. Steroid metabolome analysis in disorders of adrenal steroid biosynthesis and metabolism. Endocr Rev 2019; 40: 1605-25.

8. Tatsi C, Stratakis CA. Neonatal Cushing syndrome: a rare but potentially devastating disease. Clin Perinatol 2018; 45: 103-18.

9. Moreira AC, Antonini SR, de Castro M. Mechanisms in endocrinology: a sense of time of the glucocorticoid circadian clock: from the ontogeny to the diagnosis of Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol 2018; 179: R1-18.

10. Janner M, Sommer G, Groessl M, Flück CE. Premature adrenarche in girls characterized by enhanced 17,20-lyase and 17β-hydroxysteroid dehydrogenase activities. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: dgaa598.

11. Cavalcante LBCP, Freitas TC, Musolino NRC, Cescato VAS, Silva GO, Fragoso MCBV, et al. High accuracy of bilateral and simultaneous petrosal sinus sampling with desmopressin for the differential diagnosis of pediatric ACTH-dependent Cushing's syndrome. Pituitary 2020; 23: 507-14.

12. Audí Parera L, Granada Ybern ML. Métodos de exploración de la función suprarrenal. En Diéguez C, ed. Actualizaciones en endocrinología 4: glándulas suprarrenales. 2 ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España; 2008.

13. Audí Parera L, Granada Ybern ML. Valores de referencia en endocrinología pediátrica. En Pombo M, Audí L, Bueno M, Calzada R, Cassorla F, Diéguez C, et al, eds. Tratado de endocrinología pediátrica. 4 ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España; 2009.

14. Greff MJE, Levine JM, Abuzgaia AM, Elzagallaai AA, Rieder MJ, van Uum SHM. Hair cortisol analysis: an update on methodological considerations and clinical applications. Clin Biochem 2019; 63: 1-9.

15. Kulle AE, Welzel M, Holterhus PM, Riepe FG. Implementation of a liquid chromatography tandem mass spectrometry assay for eight adrenal C-21 steroids and pediatric reference data. Horm Res Paediatr 2013; 79: 22-31.

16. Kulle AE, Reinehr T, Simic-Schleicher G, Hornig NC, Holterhus PM. Determination of 17-OH-Preg and DHEAS by LC-MS/MS: impact of age, sex, pubertal stage, and BMI on the Δ5 steroid pathway. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 232-41.

17. Burdman I, Burckhardt BB. Prorenin and active renin levels in paediatrics: a bioanalytical review. Clin Chem Lab Med 2020; 59: 275-85.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2022; 13 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.745

PATOLOGÍA ADRENAL

Síndrome de Cushing en remisión: del cortisol al paciente

Cushing's syndrome in remission: from cortisol to the patient

Dra. Nuria Valdés Gallego.
Jefa de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón.

Epidemiología y etiología

El síndrome de Cushing (SC) endógeno es una enfermedad rara multisistémica consecuencia del exceso de producción de cortisol debido tanto a una causa dependiente como a una independiente de la hormona adrenocorticótropa (ACTH) [1]. La incidencia total del SC es 0,7-2,4/millón de personas/año, y aproximadamente sólo el 10% de los nuevos casos que ocurren cada año tiene lugar en niños [2]. Tanto en niños como en adultos, el SC está causado frecuentemente por un tumor hipofisario productor de ACTH, lo que se conoce como enfermedad de Cushing. Otras formas de SC endógeno (15%) se deben a la producción autónoma de cortisol por tumores adrenocorticales (SC independiente de la ACTH) e, infrecuentemente, a la producción de ACTH por un tumor no hipofisario, lo que se denomina SC ectópico. Aproximadamente el 75-90% de los casos de SC en niños se debe a la enfermedad de Cushing, que es infrecuente en niños menores de 6 años; en esta edad, la causa más frecuente es la secreción de cortisol de forma autónoma por un tumor de la glándula suprarrenal, que, de forma global, tiene lugar aproximadamente en el 15% de los casos de SC en niños [1,2].

Aunque el SC es muy raro en niños, requiere un diagnóstico temprano y un tratamiento especializado, porque la morbilidad relacionada con el hipercortisolismo crónico es elevada [2-4].

Presentación clínica

La edad media de presentación en niños de la enfermedad de Cushing es de 12,3 a 14,1 años. Aunque la enfermedad de Cushing tiene una preponderancia femenina en los adultos (con una prevalencia global del 79%), en los niños se ha documentado una preponderancia masculina, con una prevalencia global del 63% [2].

La rareza de la aparición del SC en niños plantea un riesgo de que se pase por alto en la práctica clínica diaria. En la mayoría de los niños, el inicio es insidioso; el síntoma más frecuente del SC en los niños es el aumento de peso y la ausencia de la ganancia del crecimiento concomitante a la ganancia de peso [2-5]. Los cambios faciales (redondeo facial/facies de luna llena), cefaleas y el hirsutismo también son características clínicas típicas. Las manifestaciones cutáneas como acné, plétora facial, estrías violáceas, hematomas con fragilidad capilar e hiperpigmentación, pueden estar presentes, pero ninguna de ellas es una característica clave.

El proceso de diagnóstico puede revelar alteraciones como trastornos de la pubertad, hipertensión (30-55%) y trastornos del metabolismo de los carbohidratos [2,3,5-7]. En cuanto a los trastornos de la pubertad, se pueden diagnosticar irregularidades menstruales, amenorrea y desarrollo sexual prematuro o tardío [2-5], y es frecuente que se diagnostique como síndrome del ovario poliquístico. Los niños pequeños pueden presentar un desarrollo sexual prematuro, maduración epifisaria acelerada y virilización (como resultado del aumento de la secreción suprarrenal de andrógenos), mientras que los niños mayores y los adolescentes pueden desarrollar retraso de la pubertad (como resultado del hipogonadismo inducido por glucocorticoides). La hipercortisolemia, además

de una serie de otros síntomas, también afecta a los cambios de humor y puede causar trastornos mentales (incluida labilidad emocional, irritabilidad o depresión), pero estos problemas se observan con menos frecuencia en los niños en comparación con los adultos [2,3]. La atrofia muscular y los trastornos del sueño también se observan raramente en los niños. Por el contrario, la pérdida de masa ósea es una complicación frecuente [8,9], que afecta más al hueso trabecular que al hueso cortical.

Según los datos de la bibliografía [2-5], la duración media de los síntomas antes del diagnóstico es de 1,8 a 3 años. El reconocimiento temprano de las características clave de la enfermedad de Cushing es necesario para permitir un diagnóstico rápido y una terapia efectiva.

Evolución de las complicaciones tras la remisión

Existe cada vez más evidencia del efecto deletéreo del SC durante largo tiempo a pesar del tratamiento satisfactorio y la remisión de la enfermedad. Se ha asociado a un incremento de complicaciones somáticas y psicosociales [2,3,6-10], lo que justifica un diagnóstico temprano y un riguroso seguimiento no sólo a nivel hormonal de los valores de cortisol, sino también de todas las complicaciones clínicas asociadas al SC.

Presión arterial

Preoperatoriamente, aproximadamente el 45% de los pacientes con SC [3,5,7,11] presenta un aumento de la presión arterial media. Tras la normalización del cortisol durante un año, la presión arterial sistólica se mantuvo aumentada en el 5,5% de los pacientes [11], pero, en otro trabajo [7], esto ocurrió en el 16% de los pacientes con enfermedad de Cushing y en el 21% de los pacientes con SC secundario a un tumor suprarrenal, mientras que la presión arterial diastólica se mantuvo elevada en el 4% de los pacientes [7] y se normalizó en todos los pacientes en el otro estudio [11]. Se observó una correlación significativa entre la presión arterial preoperatoria y los niveles de cortisol [7], y entre la presión arterial sistólica preoperatoria y la duración de la enfermedad [11], lo que apunta hacia los efectos nocivos del hipercortisolismo prolongado. Por todo ello, a pesar de la gran mejoría de la presión arterial tras la remisión del SC, estos pacientes tienen un riesgo residual de hipertesión arterial por lo que deben tener un seguimiento cercano y tratamiento.

Variables metabólicas

Los estudios de parámetros metabólicos han mostrado una mejora significativa en las variables bioquímicas, como la glucosa y la insulina en ayunas, el índice *Homeostatic Model Assessment* (HOMA) y el perfil lipídico durante la remisión [6]. La obesidad central persiste con una correlación positiva notificada entre la circunferencia de la cintura y la insulina en ayunas un año después de la remisión [5] y del índice HOMA con la puntuación z del índice de masa corporal (IMC) dos años después de la normalización de los niveles de cortisol [12].

Estado psicológico

Las anomalías psicológicas y la disminución de la calidad de vida contribuyen a la compleja sintomatología del SC pediátrico [10]. Se ha descrito atrofia cerebral en la enfermedad de Cushing pediátrica y, aunque mejora durante la remisión, la disminución de la función cognitiva y el rendimiento escolar aún eran evidentes un año después de la remisión [13]. Se han descrito recientemente trastornos psicológicos específicos en niños después de la curación quirúrgica del SC; esto incluye cambios de comportamiento, como estallidos de ira-rabia, y síntomas afectivos, como ideación suicida, ansiedad y depresión [14]. Claramente, los efectos en el cerebro y psicológicos del hipercortisolismo prolongado son potencialmente importantes y su detección forma parte del tratamiento a largo plazo de la enfermedad de Cushing en remisión.

Índice de masa corporal

Como ya se ha mencionado previamente, el SC está asociado con un riesgo incrementado de sobrepeso y obesidad durante la fase activa de la enfermedad [1-6] y la bibliografía sugiere que el riesgo de un IMC elevado se mantiene tras la remisión del SC, pero estos estudios incluyen pocos pacientes [5,6,8,15,16], la mayoría de ellos con enfermedad de Cushing y con un tiempo de seguimiento de un año o menos. Por ello, llevamos a cabo un estudio [12] para conocer la evolución del peso tras la remisión e identificar factores que podrían estar asociados a ello.

Nuestra serie [12] es la más amplia publicada y con un mayor tiempo de seguimiento tras la remisión del SC. Se incluyeron datos de 73 pacientes diagnosticados de SC en el Eunice Kennedy Shriver National Institute for Child Health and Human Development: 58 (79,4%) tenían enfermedad de Cushing, 40 eran hombres (58%), con una edad media de 12 años (rango intercuartílico: 9-15), y el tiempo medio de seguimiento fue de 22,4 ± 18,2 meses (rango: 4-98).

En el momento del diagnóstico, sólo ocho pacientes (11%) tenían normopeso (Tabla 1). En estudios previos [5,6,8,15], en la última revisión tras la remisión se alcanzó una puntuación z del IMC de 0,88 a 1,7. En nuestra serie, tras dos años de remisión, el IMC mejoró (2 ± 0,7 a 1 ± 1,2; $p < 0,001$), pero tampoco se normalizó, confirmando el efecto adverso del inicio de SC en niños y adolescentes sobre el IMC incluso tiempo después de la normalización de los niveles de cortisol; nuestro estudio amplia este efecto no sólo al SC de origen hipofisario, sino también al de origen suprarrenal (Tabla 2).

Tabla 1. Características clínicas y metabólicas antes de la cirugía en los pacientes con normopeso, sobrepeso u obesidad [12].

	Peso normal *N* = 8	Sobrepeso *N* = 13	Obeso *N* = 52
Edad, años	12,5 (4,3)	12,4 (2,2)	11,4 (3,6)
Género, n (%)			
Mujeres	3 (37,5%)	5 (38,4%)	20 (38,4%)
Hombres	5 (62,5%)	8 (61,5%)	32 (61,5%)
HTA, n (%)	4 (50%)	11 (84,6%)	35 (67,3%)
Dislipidemia, n (%)	2 (25%)	6 (46,1%)	21 (40,3%)
Diabetes de tipo 2, n (%)	0	2 (8,7%)	2 (4,8%)
Tipo de síndrome de Cushing:			
Hipofisario (N = 58)	5 (8,6%)	11 (18,9%)	42 (72,4%)
Suprarrenal (N = 15)	3 (20%)	2 (13,3%)	10 (66,6%)
Duración de la enfermedad, años	1,8 (1,2)	1,5 (0,9)[a]	2,8 (2,5)
Cortisol de medianoche, µg/dL	16,8 (8,3)	19,2 (7,4)	15,4 (12,3)
Altura, puntuación z	–0,5 (1,9)	–1,6 (0,6)[b]	–0,7 (1,6)
Peso, puntuación z	–0,4 (0,9)[c]	0,4 (0,5)[d]	2 (0,7)
IMC, puntuación z	0,5 (0,4)[e,f]	1,4 (0,2)[g]	2,4 (0,3)
PAs	120,1 (20,7)	127,8 (13,6)	127,1 (13,5)
PAs, puntuación z	1,5 (1,4)	2,4 (0,9)	2,2 (1)
PAd	72 (16,2)	74,9 (12,5)	73,2 (11,5)
PAd, puntuación z	1,2 (1,2)	1,3 (0,9)	1,1 (1,1)
Glucosa, mg/dL	82,1 (9,4)[h]	90,1 (13,6)	92,8 (20,8)
Insulina, mU/L (N = 46)	11 (5,1)[i]	18,3 (10,8)[j]	30,3 (15,8)
HOMA-IR (N = 46)	2,2 (1,5)[k]	3,7 (2,2)[l]	7,1 (3,9)
Colesterol, mg/dL	164,6 (47,5)	225,4 (88,3)	179,2 (40)
Colesterol HDL, mg/dL	55,1 (13,4)	58,4 (12,4)	53,6 (13,9)
Colesterol LDL, mg/dL	94,1 (29,6)	147 (88,2)	114,7 (41,2)
Triglicéridos, mg/dL	65,5 (16,9)[m]	115 (83,5)	86,1 (41)
ALT, mg/dL	54,5 (83)	31,5 (10,3)	39,9 (22)
Ácido úrico, mg/dL	3,4 (0,6)[n]	3,9 (1,2)	4,5 (1,5)
TSH, mIU/L	3,8 (4,5)	1 (0,6)	1,3 (0,8)
Tiroxina libre, ng/dL	1 (0,3)	1 (0,2)	1 (0,2)

ALT: alanina transaminasa; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; PAd: presión arterial diastólica; PAs: presión arterial sistólica; TSH: tirotropina. Los datos están representados como media (desviación estándar). Comparación entre pacientes con nomopeso y con obesidad: [c]P< 0.002, [f]P<0.001, [h]P<0.01, [i]P<0.001, [k]P<0.001, [m]P<0.02, [n]P<0.02. Comparación entre pacientes con normopeso y sobrepeso: [e]P<0.001. Comparación entre pacientes con sobrepeso y obesidad: [a]P<0.004, [b]P<0.02, [d]P<0.001, gP<0.001, [j]P<0.03, [l]P<0.001

El 44% de los pacientes permaneció con sobrepeso u obesidad a los dos de la remisión, según al estimacion realizada con la curva de Kaplan-Meier. En esta cohorte de pacientes con SC y larga remisión, la prevalencia de obesidad y sobrepeso es mayor que la prevalencia esperada en la población general de niños y adolescentes americanos de 2 a 19 años (53,3% frente a 38%) [6] (Tabla 2), e incluso la prevalencia de la obesidad extrema es más de tres veces mayor que la esperada en esta población (19,1% frente a 5,8%) [17]. Este hallazgo refleja un alto número de niños y adolescentes con un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus de tipo 2 y muerte prematura [18].

La evolución de la puntuación z del IMC se muestra en la figura 1, no hubo diferencias según el sexo o el origen del SC (hipofisario o adrenocortical).

La resistencia a la insulina es una complicación bien conocida del SC, y se considera que puede estar relacionada con la exposición crónica al hipercortisolismo según los datos de estudios en pacientes adultos

Tabla 2. Características clínicas y metabólicas en la última revisión tras remisión en los pacientes con normopeso, sobrepeso u obesidad [12].

	Peso normal *N* = 34	Sobrepeso *N* = 16	Obeso *N* = 52
Tiempo de seguimiento, meses	23,8 (19,6)	23,6 (25,1)	23 (20,3)
Número de visitas	2,1 (1)	2 (0,5)	2,3 (0,8)
Edad en la última visita, años	14 (2,9)	13,6 (4,3)	13,5 (4,6)
Género, n (%)			
Mujeres (%)	13 (17,8%)	9 (12,3%)	11 (15%)
Hombres (%)	21 (28,7, %)	7 (9,5%)	12 (16,4%)
Duración de la enfermedad, años	1,8 (1,2)[a]	2,8 (3,4)	3,2 (2,3)
Puntuación z del IMC en el momento del diagnóstico	1,6 (0,6)[b,c]	2,1 (0,5)	2,5 (0,5)
Tiempo de reemplazo de corticoides, meses	17,8 (17,6)	13,7 (8,6)	15,8 (9,1)
HTA, n (%)	0	2 (12,5%)	1 (4,3%)
Diabetes de tipo 2	0	0	0
Dislipidemia	5 (6,8%)	1 (6,2%)	7 (9,5%)
Tipo de síndrome de Cushing:			
Hipofisario (N = 58)	25 (43,1%)	14 (24,1%)	19 (32,8%)
Suprarrenal (N = 15)	9 (60%)	2 (13,3%)	4 (26,7%)
Altura, puntuación z	–0,9 (0,9)	–0,5 (1,1)	–0,4 (1,4)
Peso, puntuación z	–0,4 (0,9)[d,e]	0,9 (0,6)f	1,9 (0,6)
IMC, puntuación z	0,5 (0,9)[g,h]	1,4 (0,2)i	2,3 (0,3)
PAs	108,8 (9,7)j	112,7 (9,9)	115,4 (10,6)
PAs, puntuación z	0,05 (0,8)[k,l]	0,6 (0,7)	0,6 (0,8)
PAd	62,7 (9,1)	63,6 (10,2)	64,3 (8,9)
PAd, puntuación z	-0,1 (0,7)	0,2 (0,8)	0,07 (0,7)
Glucosa, mg/dL	83,1 (10)	86,6 (8,1)	82,5 (19,8)
Insulina, mU/L (N = 40)	7,2 (4,5)[m]	11,0 (6,7)	22,3 (14,3)
HOMA-IR (N = 40)	1,5 (1)n	2,4 (1,5)	5,0 (3,3)
Colesterol, mg/dL	154,8 (35)	155,6 (23,3)	147,5 (30,2)
Colesterol HDL, mg/dL	51,9 (12,5)	48,6 (8,3)	47,2 (12,2)
Colesterol LDL, mg/dL	86,7 (31,4)	93,9(18,7)	79,0 (31,7)
Triglicéridos, mg/dL	78,4 (52,4)	77,3 (32,3)	106,1(42,3)
ALT, mg/dL	21,6 (18,5)	17,6 (10)	24,2 (12,3)
Ácido úrico, mg/dL	4,2 (1,2)	4,0 (0,9)	5,7 (3,8)

ALT: alanina transaminasa; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance*; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PAd: presión arterial diastólica; PAs: presión arterial sistólica. Los datos están representados como media (desviación estándar). Comparación entre pacientes con nomopeso y con obesidad: [a]P=0.01, [b]P<0.001, [d]P<0.001, [g]P<0.001, [i]P=0.02, [k]P=0.01, [m]P=0.01, [n]P=0.01. Comparación entre pacientes con normopeso y sobrepeso: [c]P=0.008, [e]P<0.001, [h]P<0.001, [l]P=0.02. Comparación entre pacientes con sobrepeso y obesidad: [f]P<0.001, [i]P<0.001.

con SC que encontraron un elevado índice HOMA independientemente del IMC [19,20]. Por el contrario, en nuestros pacientes no hay relación entre el índice HOMA y el hipercortisolismo, ni antes de la cirugía ni tras la remisión; sin embargo, este índice HOMA está asociado con el IMC tanto durante la enfermedad activa como después de la remisión (Figura 2). Varios estudios [21,22] han mostrado que la resistencia a la insulina, especialmente asociada a la adiposidad, tiene un papel significativo en el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular relacionados con el síndrome metabólico durante la adolescencia.

Por todo lo anterior, estos hallazgos sugieren que lograr un peso normal debería ser un objetivo del resultado del tratamiento exitoso del SC en pacientes

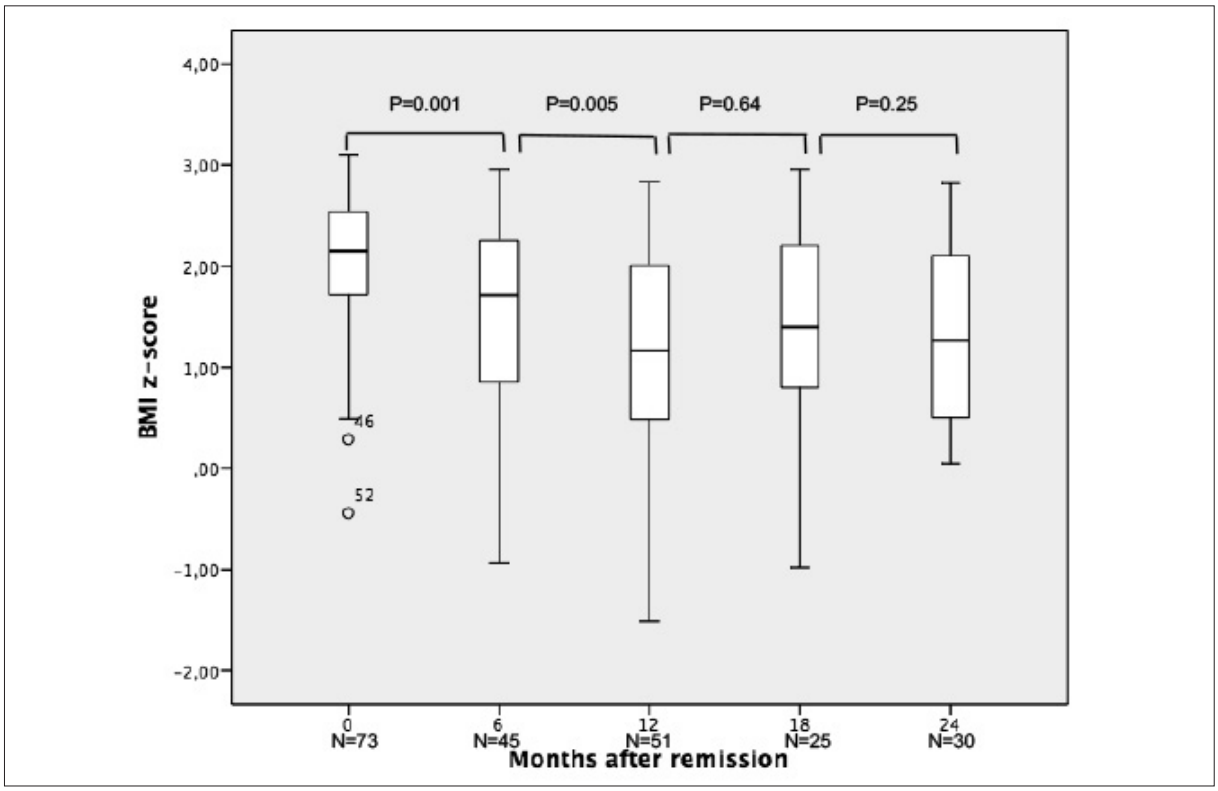


Figura 1. Diagrama de caja y patillas las puntuaciones z del índice de masa corporal medio en el diagnóstico, 6 ± 2, 12 ± 2, 18 ± 2 y 24 ± 2 meses tras la cirugía [12].

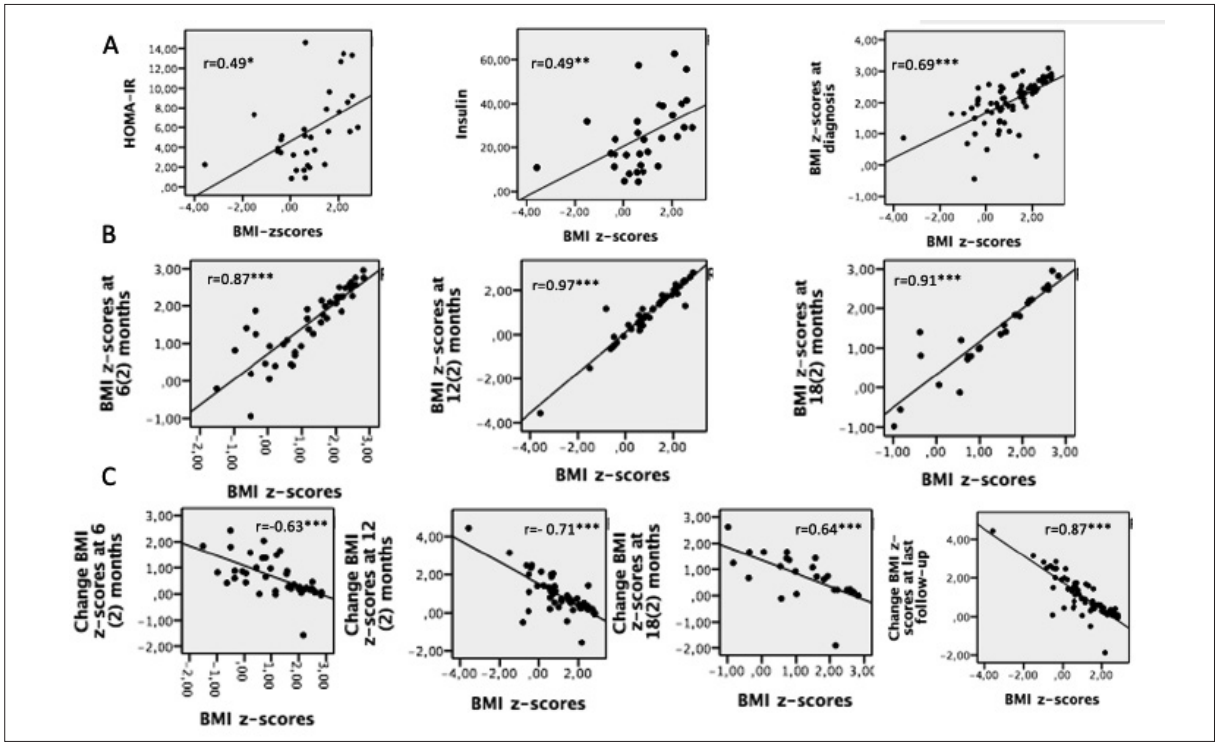


Figura 2. Correlaciones *(r)* entre las puntuaciones z del índice de masa corporal (IMC) en el último seguimiento y: a) de izquierda a derecha: *Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR), niveles de insulina y puntuaciones z del IMC en el momento del diagnóstico; b) De izquierda a derecha: puntuaciones z del IMC a los 6 ± 2 meses, 12 ± 2 meses y 18 ± 2 meses; c) De izquierda a derecha: cambio de las puntuaciones z del IMC en 6 ± 2 meses, 12 ± 2 meses y 18 ± 2 meses, y último seguimiento. * P < 0,025. ** P<0,027. *** P<0,001 [12].

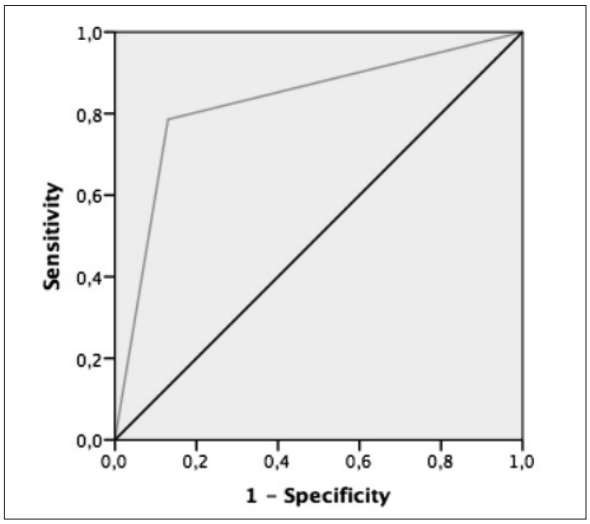


Figura 3. Curva característica operativa del receptor para alcanzar un peso normal después de la remisión con el corte para el cambio de las puntuaciones z del índice de masa corporal a los seis meses de –0,5, con un área bajo la curva de 0,828 (intervalo de confianza al 95%: 0,677-0,977; $p < 0,001$) [12].

pediátricos. Sin embargo, sólo dos estudios previos, ambos con 14 pacientes, describen la evolución del IMC en esta población tras la remisión de la enfermedad [5,8]. Uno de ellos encontró una disminución en la puntuación z del IMC durante el primer año tras la cirugía [5], y, en el otro [8], la reducción de peso continuó hasta dos años después de la remisión. Nuestro estudio confirma claramente que la pérdida de peso ocurre principalmente durante el primer año de remisión; desafortunadamente, después de este tiempo, la disminución del peso tiende a decaer. Por lo tanto, es importante identificar las características del paciente asociadas con el éxito en la pérdida de peso a largo plazo para adaptar programas específicos y seguimiento a determinados pacientes con un mayor riesgo de mantener un IMC alto. Curiosamente, no se encontró que ninguno de los parámetros clínicos o bioquímicos específicamente asociados con el SC afectara significativamente al logro del peso normal después de la remisión. Aunque la duración del hipercortisolismo fue más corta en pacientes con un peso normal en el último seguimiento, no se encontró que fuera un factor predictivo independiente en el análisis multivariante de Cox. El nivel de hipercortisolismo en el momento del diagnóstico tampoco mostró ninguna asociación con el peso ni en el momento del diagnóstico ni después de la remisión. Además, ni el tipo de SC ni la duración del reemplazo de glucocorticoides tuvieron ningún efecto sobre el logro de la pérdida de peso después de la remisión.

Nuestro estudio reveló dos factores predictivos para el éxito de la pérdida de peso descritos anteriormente en la población pediátrica general en los programas de control de peso [23-25]. En primer lugar, una puntuación z del IMC basal más alta se asoció con resultados peores: sólo el 17,5% de los pacientes con obesidad extrema alcanzó un peso normal después de dos años de normalización del SC. En segundo lugar, el cambio inicial en el peso fue un fuerte predictor de pérdida de peso exitosa a largo plazo. Desde un punto de vista clínico práctico, encontramos que un cambio en la puntuación z del IMC de 0,5 o mayor (Figura 3) en la primera visita de seguimiento podría ser un buen predictor de alcanzar un peso normal a largo plazo. Por lo tanto, este umbral podría ser útil para identificar rápidamente a los pacientes menos o no respondedores, y programar un seguimiento cercano y un tratamiento con dieta y estilo de vida personalizados.

Conclusiones

La rareza del SC pediátrico representa un desafío para un diagnóstico precoz; en ese momento, la morbilidad que afecta al crecimiento, la pubertad, la composición corporal, la densidad mineral ósea y el estado psicológico puede estar establecida y es difícil que desaparezca tras la remisión. Es importante tener esto en cuenta para intentar el diagnóstico y el tratamiento tempranos del SC, pero, tras éstos, el seguimiento no se debe centrar sólo en los niveles de cortisol, sino también en el diagnóstico y el tratamiento tempranos de las comorbilidades que pueden mantenerse a pesar de que el SC esté en remisión.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet 2006; 367: 1605-17.

2. Lodish M, Keil MF, Stratakis CA. Cushing syndrome in pediatrics. Endocrinol Metab North Am 2018; 47: 451-2.

3. Ferrigno R, Hasenmajer V, Caiulo S, Minnetti M, Mazzotta P, Storr HL, et al. Paediatric Cushing's disease: epidemiology, pathogenesis, clinical management and outcome. Rev Endocr Metab Disord 2021; 22: 817-35.

4. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, Gomez MT, Doppman JL, Cutler GB Jr, et al. Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis, and therapy. N Engl J Med. 1994; 331: 629-36.

5. Güemes M, Murray PG, Brain CE, Spoudeas HA, Peters CJ, Hindmarsh PC, et al. Management of Cushing syndrome in children and adolescents: experience of a single tertiary centre. Eur J Pediatr 2016; 175: 967-76.

6. Keil MF, Graf J, Gokarn N, Stratakis CA. Anthropometric measures and fasting insulin levels in children before and after cure of Cushing syndrome. Clin Nutr 2012; 31: 359-63.

7. Lodish MB, Sinaii N, Patronas N, Batista DL, Keil M, Samuel J, et al. Blood pressure in paediatric patients with Cushing syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 2002-8.

8. Leong GM, Abad V, Charmandari E, Reynolds J, Hill S, Chrousos GP, et al. Effects of child- and adolescent-onset: endogenous Cushing syndrome on bone mass, body composition, and growth: a 7-year prospective study into young adulthood. J Bone Miner Res 2006; 22: 110-8.

9. Lodish MB, Hsiao HP, Serbis A, Sinaii N, Rothenbuhler A, Keil MF, et al. Effects of Cushing disease on bone mineral density in a pediatric population. J Pediatr 2010; 156: 1001-5.

10. Keil MF. Quality of life and other outcomes in childrentreated for cushing syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 2667-78.

11. Magiakou MA, Mastorakos G, Zachman K, Chrousos GP. Blood pressure in children and adolescents with Cushing's syndrome before and after surgical care. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1734-8.

12. Valdés N, Tirosh A, Keil M, Stratakis CA, Lodish M. Pediatric Cushing's syndrome greater risk of being overweight or obese after long-term remission and its predictive factors. Eur J Endocrinol 2021; 184: 179-87.

13. Merke DP, Giedd JN, Keil MF, Mehlinger SL, Wiggs EA, Holzer S, et al. Children experience cognitive decline despite reversal of brain atrophy one year after resolution of Cushing syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 2531-36.

14. Keil MF, Zametkin A, Ryder C, Lodish M, Stratakis CA. Cases of psychiatric morbidity in pediatric patients after remission of Cushing syndrome. Pediatrics 2016; 137: e20152234.

15. Davies JH, Storr HL, Davies K, Monson JP, Besser GM, Afshar F, et al. Final adult height and body mass index after cure of pediatric Cushing's disease. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 62: 466-72.

16. Ogden C, Carroll M, Kit B, Flegal K. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. JAMA 2014; 311; 806-14.

17. Ogden C, Carroll M, Lawman H, Fryar CD, Kruszon-Moran D, Kit BK. Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the United States, 1988-1994 through 2013-2014. JAMA 2016; 315: 2292-9.

18. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. N Engl J Med 2015; 373: 1307-17.

19. Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M, Arnaldi G. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 61: 768-77.

20. Barahona MJ, Sucunza N, Resmini E, Fernández-Real JM, Ricart W, Moreno-Navarrete JM, et al. Persistent body fat mass and inflammatory marker increases after long-term cure of Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 3365-71.

21. Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA. Are obesity- related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents? Diabetes Care 2006; 29: 1599-604.

22. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Vessby B, Basu S, et al. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. Circulation 2005; 111: 1985-91.

23. Braet C. Patient characteristics as predictors of weight loss after an obesity treatment for children. Obesity 2006; 14: 148-55.

24. Gow ML, Baur LA, Ho M, Chisholm K, Noakes M, Cowell C, et al. Can early weight loss, eating behaviors and socioeconomic factors predict successful weight loss at 12- and 24-months in adolescents with obesity and insulin resistance participating in a randomized controlled trial? Int J Behav Nutr Phys Act 2016; 13: 43.

25. Gross AC, Kaizer AM, Kelly AS, Rudser KD, Ryder JR, Borzutzky CR, etal; POWER Work Group. Long and short of it: early response predicts longer-term outcomes in pediatric weight management. Obesity 2019; 27: 272-9.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2022; 13 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.742

PATOLOGÍA ADRENAL

Genetic disorders of primary adrenal insufficiency beyond CAH

Trastornos genéticos de la insuficiencia suprarrenal primaria más allá de la HSC

Christa E. Flück, MD

Division of Pediatric Endocrinology, Diabetology and Metabolism, Department of Pediatrics, Bern University Hospital, University of Bern, Switzerland and Department of Biomedical Research, University of Bern, Switzerland

Abstract

Primary adrenal insufficiency (PAI) is caused by disorders of the adrenal cortex that lead to cortisol deficiency. Underlying genetic defects may manifest with an adrenal phenotype only or affect other organ systems. Genetic causes of PAI may be sub-grouped into disorders of steroidogenesis (mainly congenital adrenal hyperplasia), adrenal dysgenesis, familial glucocorticoid deficiency (FGD), and metabolic and autoimmune disorders. Current genetic work-up of PAI yields a specific diagnosis in up to 80% of cases. The latest gene defects discovered in syndromic cases of PAI include variants of *CDKN1C* and *POLE1* in IMAGe syndrome, *SAMD9* in MIRAGE syndrome and variants of *SPGL1* in a new sphingolipidosis. The latest gene defects manifesting as FGD were found in the mitochondrial gene network regulating reactive oxygen species (*NNT*, *TXNRD2*). Knowing the exact genetic diagnosis in a patient with PAI is important to provide optimal care and for genetic counseling. It forms the basis for future gene therapeutic options and cell replacement strategies.

Introduction

Primary adrenal insufficiency (PAI) is defined by cortisol deficiency in humans due to disorders of the adrenal cortex affecting its production. Cortisol is produced in the zona fasciculata (zF, middle zone) of the adrenal cortex. This glucocorticosteroid hormone is responsible for the acute and chronic stress response and thus the regulation and maintenance of the energy homeostasis of the human body. Other steroid hormones produced by the adrenal cortex are mineralocorticoids in the zona glomerulosa (zG) for maintaining water and electrolyte balance, and adrenal androgens in the zona reticularis (zR), which contribute to the sex steroid pool [(1)]. Cortisol production of the adrenal cortex is controlled by the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Essential players comprised in this axis are the hormones corticotropin releasing hormone (CRH), adrenocorticotropic hormone ACTH, the ACTH receptor (*MC2R*), as well as the GPCR/cAMP/MAPK signaling pathway and cortisol. Cortisol then acts predominantly on the glucocorticoid (GC) receptor *NR3C1* to exert its action on multiple biological processes and organs. The HPA axis also co-regulates adrenal androgen production, while mineralocorticoid production (mainly aldosterone) is controlled by the renin-angiotensin-aldosterone system.

Genetic variants causing PAI either disrupt cortisol production and steroidogenesis only leading to **isolated PAI** or they cause additional organ malfunctions as part of a syndrome in **syndromic PAI**. In isolated PAI, genetic disorders may affect the structure and function of the adrenal cortex or adrenal steroidogenesis specifically, but often also lead to overall disturbances of steroidogenesis affecting other steroid organs (mainly the gonads or the placenta). This can then result in different disorders of sex development (DSD), as steroid hormone biosynthesis, regulation and metabolism rely on a common gene network. Nevertheless, cell- and tissue-specific expression and regulation of steroidogenic genes leads to organ-specific steroid production. Genetic variants in core genes of steroid hormone biosynthesis may therefore be recognized by characteristic clinical phenotypes and changes in steroid profiles assessed in biosamples such as plasma and urine. However,

considerable overlap exists so that a characteristic clinical and biochemical profile may be caused by variants in more than one gene, and different variants in one gene may manifest as phenotypically variable.

Although syndromic forms of PAI seem easier to recognize through their broader range of typically involved organ systems, this remains just a theory in many cases. Syndromes with PAI can manifest similar, oligosymptomatic or atypical mainly because the typical spectrum may only develop over time or simply because the phenotype is only recognized when searched for.

However, disorders leading to PAI may not only be grouped according to whether they affect just the adrenal structure and function or lead to defects in other organ systems. They may also be characterized by their suggested molecular disease mechanism. Table 1 gives an overview of all monogenetic disorders causing PAI reported in the literature to date.

PAI often manifests (very) early in life or even goes undiagnosed when embryonic or neonatal lethal, although late-onset manifestation in adulthood is also seen. Clinical signs of adrenal insufficiency are non-specific, but with severe stress such as major illness, trauma or surgery an acute adrenal crisis may be triggered. Signs and symptoms of an acute crisis include abdominal pain, fever, hypoglycemic seizures, weakness, apathy, nausea, vomiting, anorexia, hyponatremia, hypochloremic acidemia, hyperkalemia, hypotension, shock, cardiovascular collapse, and sudden death.

Milestones in medicine concerning PAI were the first clinical description of a patient with PAI by Thomas Addison in 1849, the first description of a patient with congenital adrenal hyperplasia (CAH) by Luigi De Crecchio in 1865, the isolation of cortisol from adrenal extracts by Edward Calvin Kendall and its synthesis for medical use by Lewis H. Sarett in 1946, and the identification of the first genes causing CAH (*CYP21A2*) by Perrin White in 1984 and familial glucocorticoid deficiency (*MC2R*) by Adrian J.L. Clark and Constantine Tsigos in 1993.

Several comprehensive reviews have recently been published on the topic of genetic disorders of the adrenal cortex and steroidogenesis [2-11]. This update summarizes the genetic causes of PAI with an emphasis on the most recent findings and a perspective on current diagnostic yield and future therapeutic options.

Update on more recent findings on the topic of monogenetic disorders causing PAI

In the group of **steroid biosynthetic defects** (Table 1), we have learned from affected persons that autosomal recessive gene variants coding for enzymes and cofactors involved in adrenal steroidogenesis (and beyond) may manifest with variable phenotype. This has long been known for variants in *CYP21A2*, where loss of function mutations cause classic CAH and milder enzyme defects lead to non-classic, late-onset CAH [10]. Likewise, less severe autosomal recessive genetic variants in *STAR* [12] and *CYP11A1* [13] have been identified in patients with an adrenal phenotype only mimicking familial GC deficiency (FGD) [14] and not typical lipoid CAH, in which adrenal and gonadal steroidogenesis is affected leading to PAI and 46,XY DSD [15]. Similarly, different variants in P450 oxidoreductase can manifest with a vast range of phenotypes ranging from the severest Antley Bixler skeletal and genital malformation syndrome to moderate forms with a CAH phenotype, and to mild forms overlapping with polycystic ovary syndrome in females or lyase deficiency syndrome in males [16-18].

In the group of **structural developmental defects** of the adrenal cortex, X-linked adrenal hypoplasia congenita due to pathogenic variants in the *DAX1/NROB1* gene remains the most frequently identified genetic defect in males with PAI [8]. By contrast, genetic variants in *SF1/NR5A1* are rarely identified in PAI, but they typically manifest with a broad range of DSDs in both sexes [19]. Conversely, very rare syndromic forms of PAI affecting adrenal development and function and affecting fetal growth have been identified more recently through the efforts of next-generation genetic work-up. These include the IMAGe and MIRAGE syndromes (Table 1).

In **IMAGe syndrome** specific heterozygous gain-of-function mutations in the *CDKN1C* (cyclin-dependent kinase inhibitor 1C) gene were found in patients manifesting with intrauterine growth retardation, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia congenita, and genital anomalies [20]. In addition, biallelic *POLE* mutations causing DNA polymerase epsilon deficiency with a variable degree of immunodeficiency were discovered in another 15 patients of 12 families with IMAGe syndrome [21]. POLε is one of the leading polymerases for DNA replication essential for the correct transmission of genetic information. To date, all CDKN1C mutations identified in IMAGe syndrome cluster in the proliferating cell nuclear antigen (PCNA) binding domain. At the initiation of replication, PCNA loads with POLε, and thus the phenotypic overlap of CDKN1C with POLE-associated IMAGe syndrome suggests a mechanistic link [21]. Together with *MCM4* mutations, *CDKN1C* and *POLE* mutations share a common profile of PAI including growth restriction and immunodeficiency due to impaired replisome function [21, 22].

MIRAGE syndrome is characterized by myelodysplasia, infection, restriction of growth, adrenal hypoplasia, genital phenotypes, enteropathy

Table 1. Reported monogenetic causes of primary adrenal insufficiency and associated phenotype [2].

	Disorder	Gene	OMIM	Associated clinical features in addition to PAI
Defects of steroid biosynthesis *(e.g. congenital adrenal hyperplasia)*	Congenital lipoid adrenal hyperplasia (LCAH)	*StAR*	201710	46,XY DSD, gonadal insufficiency
	P450 side chain cleavage syndrome (CAH)	*CYP11A1*	118485	46,XY DSD, gonadal insufficiency
	3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency (CAH)	*HSD3B2*	201810	46,XY DSD and 46,XX DSD, gonadal insufficiency
	21-hydroxylase deficiency (CAH)	*CYP21A2*	201910	46,XX DSD, androgen excess syndrome, testicular adrenal rest tumors
	11β-hydroxylase deficiency (CAH)	*CYP11B1*	202010	46,XX DSD, hypertension, androgen excess syndrome
	17-hydroxylase deficiency (CAH)	*CYP17A1*	202110	46,XY DSD, hypertension, gonadal insufficiency
	P450 oxidoreductase deficiency (CAH)	*POR*	613571	46,XY DSD, 46,XX DSD, gonadal insufficiency, Antley-Bixler skeletal malformation syndrome; changes in drug metabolism
	Steroidogenic factor 1 deficiency	*NR5A1 (SF1)*	184757	46, XY DSD, gonadal insufficiency
	Aldosterone synthase deficiency	*CYP11B2*	124080	Isolated mineralocorticoid deficiency
Adrenal dysgenesis *(e.g. hypoplasia, agenesis)*	X-linked adrenal hypoplasia congenita (AHC)	*NROB1 (DAX1)*	300200	Hypogonadotropic hypogonadism, in some cases gonadotropin independent precocious puberty
	IMAGe syndrome	*CDKN1C POLE1*	614732 618336	IUGR, bone disorders and anomalies, genital anomalies, hypercalcemia, dysmorphic facial features, immunodeficiency
	MIRAGE syndrome	*SAMD9*	617053	Myelodysplasia, infections, restriction of growth, genital anomalies, enteropathy
	SERKAL syndrome	*WNT4*	611812	46,XX DSD, IUGR, cleft lip/palate, dysplastic kidneys and lungs, heart defects, diaphragmatic hernia, intestinal malrotation
	Pallister-Hall syndrome	*GLI3*	165240	Hypothalamic hamartomas, mesoaxial and postaxial polydactyly, bifid epiglottis, imperforate anus, genitourinary anomalies
	Meckel syndrome	*MKS1*	249000	Cystic renal disease, CNS malformation - occipital encephalocele, polydactyly, hepatic abnormalities
	Pena-Shokeir syndrome	*DOK7, RAPSN*	208150	Arthrogryposis, facial anomalies, IUGR, camptodactyly, fetal akinesia, polyhydramnion, pulmonary hypoplasia, cardial defects, intestinal malrotation
	Pseudotrisomy 13		264480	Holoprosencephaly, polydactyly, craniofacial anomalies
	Hydrolethalus syndrome	*HYLS1*	236680	Hydrocephaly, micrognathia, polydactyly abnormal genitalia, congenital heart defects, respiratory organ defects
	Galloway-Mowat syndrome	*WDR73*	251300	Nephrotic syndrome, microcephaly, encephalopathy, hiatus hernia

ACTH resistance/ FGD	Familial glucocorticoid deficiency (FGD)	*MC2R MRAP*	202200 607398	Mostly normal production of mineralocorticoids, tall stature
	FGD - Deficiency of mitochondrial ROS detoxification	*NNT*	614736	Only glucocorticoid deficiency
		TXNRD2	606448	Only glucocorticoid deficiency
		GPX1		Only glucocorticoid deficiency
		PRDX3		Only glucocorticoid deficiency
FGD-like *(but more complex, syndromic)*	DNA repair defect	*MCM4*	609981	NK cell deficiency, short stature, microcephaly, recurrent viral infections, chromosomal breakage
	AAA syndrome – Triple A (Allgrove syndrome)	*AAAS*	231550	Alacrimia, achalasia, deafness, mental retardation, hyperkeratosis
Cholesterol synthesis disorders	Wolman disease	*LIPA*	278000	Xanthomatous changes in the liver, adrenal, spleen, lymph nodes, bone marrow, small intestine and thymus, diffuse punctate adrenal calcification, hepatosplenomegaly, poor weight gain, hypercholesterolemia, steatorrhea
	Smith-Lemli Opitz disease	*DHCR7*	270400	Multiple congenital malformation and mental retardation syndrome
	Abeta-lipoproteinemia	*MTP*	200100	Ataxia, retinopathy, acanthocytosis, pathologic fat absorption
	Familial hypercholesterolemia	*LDLR*	143890	Xanthomas, corneal arcus, and coronary artery disease
	Sitosterolemia (Phytosterolemia)	*ABCG5 ABCG8*	210250	Short stature, gonadal failure, xanthomas, arthritis, coronary heart disease
Peroxisomal defects	X-linked adrenoleukodystrophy	*ABCD1 ABCD2*	300100 300371 601081	Progressive neurodegeneration, dementia, progressive behavioral disturbances, vision and hearing loss, spasticity and seizures; accumulation of very long chain fatty acids
	Neonatal adrenoleukodystrophy	*PEX1*	601539	Hypotonia, seizures, diffuse encephalopathy, sensorineural hearing loss, peripheral neuropathy, mild facial dysmorphism; autosomal recessive
	Infantil Refsum disease	*PHYH, PEX7*	266500	Anosmia, retinitis pigmentosa, neuropathy, deafness, ataxia, ichthyosis
	Zellweger syndrome	*PEX1 and other PEX genes*	214100	Severe neurologic dysfunction with handicaps, craniofacial abnormalities, severe mental retardation, hepatomegaly, growth failure, stippled epiphysis, genitourinary anomalies
Mitochondrial defects	Kearns-Sayre syndrome	*mitDNA del*	530000	Progressive external ophthalmoplegia, pigmented retinopathy, cardiac conduction block, cerebellar ataxia; other endocrine pathologies
	(Combined) mitochondrial complex deficiency (Leigh syndrome)	*MRPS7*	617872	Sensorineural deafness, liver and kidney failure, hypogonadism, neuro-developmental delay. Lactic acidosis.
		NDUFAF5	612360	IUGR, brain anomalies and neurodegeneration resulting in neurodevelopmental delay, spasticity, chorea and seizures. Diaphragmatic hernia. Lactic acidosis.
		GFER	613076	Progressive myopathy with congenital cataract and developmental delay

Lysosomal defect	Sphingosine-1-phosphate lyase 1 deficiency	*SPGL1*	603723	Steroid-resistant nephrotic syndrome, optionally accompanied by ichthyosis, primary hypothyroidism, cryptorchidism, immunodeficiency and neurological defects
Autoimmune disorder	Autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS1, APECED)	*AIRE*	240300	Hypoparathyroidism, candidiasis, autoimmune hypergonadotropic hypogonadism, autoimmune thyroid diseases alopecia, chronic autoimmune hepatitis, pernicious anemia, vitiligo
	Autoimmune polzglandular syndrome type 2 and isolated autoimmune PAI	*HLA-DR3, DR4, CTLA4, BACH2, PTPN22, GATA3, CLEC16, MIC-A/B, NALP1, AIRE*		Autoimmune thyroid disorders, premature ovarian failure, vitiligo, pernicious anemia, type 1 diabetes and other autoimmune disorders
	Immunodeficiency 31C	*STAT1*	614162	Chronic mucocutaneous candida and other infections, polyendocrinopathy, cerebral aneurysma

and early death. In patients with MIRAGE syndrome, *SAMD9* (sterile alpha motif domain-containing protein 9) mutations have been discovered [23, 24]. *SAMD9* is involved in endosome fusion and is reported to play a role in growth factor signaling transduction. Thus, heterozygote *SAMD9* mutations seem to enhance its intrinsic endosome-fusing activity and may thereby lead to abnormal tissue development including dysgenetic and hypoplastic adrenal glands, ovaries and thymus, and result in deleterious overall growth-restricting effects and short survival. In some MIRAGE patients, longer survival seems possible through genetic escape mechanisms such as somatic mutations and progressive monosomy resulting in loss of mutated *SAMD9* effects in the bone marrow [23]. However, this may come at the cost of increased risk for myelodysplastic syndromes in the long run. Interestingly, *SAMD9* mutations were recently also found in a severely undervirilized 46,XY DSD child born SGA without PAI, but otherwise typical features of MIRAGE syndrome [25]. And another recent report of two unrelated patients carrying novel and known *SAMD9* mutations expanded the typical phenotypic spectrum by including PAI by CNS anomalies and global developmental delay, dysautonomy, hearing loss and chronic lung disease [26].

Overall, it is remarkable how few variants in genes that are critically involved in adrenal development, as revealed by basic research studies, have been identified in humans with dysgenetic, syndromic PAI [27]. One of these genes is *WNT4*. But so far a homozygous mutation in *WNT4* has been identified in only one family with the **SERKAL syndrome** (female sex reversal and dysgenesis of kidneys, adrenals, and lungs) [28]. It is therefore very likely that pathogenic variants in genes essential for adrenal development and beyond are embryonic lethal.

In the early era of genetics, first two genes causing **familial glucocorticoid deficiency** (FGD) were identified, namely mutations in the ACTH receptor (*MC2R*) and its accessory protein (*MRAP*) [29, 30]. In addition, the syndromic variant of FGD, triple A or Allgrove syndrome, was solved genetically by identifying mutations in the *AAAS* gene [31]. *AAAS* is a nucleoporin component thought to be involved in cellular stress response [32]. However, mutations in the aforementioned genes were identified in less than a third of patients with FGD. More recently, newer genetic methods discovered a novel group of genes located in the mitochondria responsible for oxidative stress homeostasis [33]. Very quickly, many mutations in the nicotinamide nucleotide transhydrogenase (NNT) gene of the energy transfer system of the respiratory chain have been found in a fairly large number of unsolved patients with non-syndromic FGD [34, 35]. *Nnt* deficient mice show disorganized adrenal gland zonation, high apoptosis, and diminished steroid production, while *NNT* knockdown in adrenal cells revealed impaired redox potential through elevated reactive oxygen species and decreased glutathione (GSH) to GSH-disulfide (GSSG) ratio [35]. Meanwhile, mutations in other genes associated with the mitochondrial redox system have been found in FGD patients including variants in *TXNRD2*, *GPX1* and *PRDX3* [34, 36].

It seems important to be aware that *NNT* is widely expressed in adrenal, heart, kidney, thyroid, and adipose tissues. Accordingly, the latest reports of older patients with PAI due to NNT mutations describe a broader phenotype with mineralocorticoid deficiency and extra-adrenal anomalies predominantly affecting the gonads (e.g., cryptorchidism, testis adenoma, precocious puberty, and azoospermia) [37]. In addition, hypothyroidism, hypertrophic cardiomyopathy and insulin-dependent diabetes mellitus have been reported [37, 38]. Phenotypical variability was seen with the same *NNT* mutations and within families informing that careful follow-up of each individual is warranted.

Several **metabolic disorders** can lead to PAI (Table 1). Most of them manifest with other characteristic anomalies. However, the X-linked form of adrenoleukodystrophy (X-ALD) due to *ABCD1* gene mutations can sometimes present first with an adrenal-only phenotype. The latest syndromic form of PAI due to a metabolic disorder is sphingosine-1-phosphate lyase (*SGPL1*) deficiency [39-41]. It manifests typically as a syndrome comprising steroid-resistant nephrotic syndrome and PAI, optionally associated with ichthyosis, primary hypothyroidism, cryptorchidism, immunodeficiency, and neurological anomalies. This novel sphingolipidosis results from impaired breakdown of sphingosine 1-phosphate (S1P). S1P regulates cell migration, differentiation, survival as well as angiogenesis and development. Identified human *SGPL1* mutations were shown to behave as recessive loss-of-function mutations affecting protein expression and localization, enzyme activity, and thus degradation of long-chain sphingoids [40]. The pathomechanism of PAI in *SGPL1* deficiency includes both compromised adrenal development as well as disrupted steroidogenesis [41]. Recent reports of patients carrying *SGPL1* mutations have broadened the clinical spectrum when finding individuals without PAI, without renal manifestations or without a central nervous phenotype [42, 43]. Long-term follow-up might be necessary to understand the whole spectrum of disease. Of 31 patients with reported *SGPL1* mutations, 27 and 26 had PAI and steroid-resistant nephrotic syndrome, respectively (80%), most of them had skin anomalies and immunodeficiency (80%), and 60% had a neurological phenotype [39-41, 44, 45].

Role of the underlying genetic diagnosis for treatment and outcome of PAI

Phenotype-genotype correlation in PAI can be difficult in both syndromic and non-syndromic forms. Generally, the clinical and biochemical phenotype of PAI and family history (including consanguinity and ancestral background) may be hinting at the underlying genetic defect. Comprehensive biochemical testing may be specifically informative for steroidogenesis disorders or metabolic diseases (e.g., X-ALD). Thus, the neonatal screening program includes testing for elevated 17-hydroxyprogesterone as a marker for 21-hydroxylase deficiency CAH (*CYP21A2*) in many countries [10]. More recently, screening for X-ALD has been recommended in the USA to allow early diagnosis for considering hematopoietic stem cell transplantation as a treatment option [46]. This screening in dried blood spots is based on the elevation of a lysophosphatidylcholine derivative C26:0-LPC of a very-long-chain fatty acid marker. However, even in these disorders a specific diagnosis at the molecular genetic level is advised to provide detailed information for personalized patient care and family counseling.

Next-generation sequencing (NGS) methods, including whole exome (WES) and genome sequencing (WGS) and hybridization techniques have revolutionized the diagnostic yield for genetic disorders over the past decade. While the gene candidate approach for defining CYP21A2 mutations is still valid in clinical routine, gene panels comprising a selected group of genes are nowadays used for the genetic work-up of PAI offering a molecular genetic diagnosis in 60-80% of cases [34, 47, 48]. For the remaining cases, TRIO WES or WGS are used to search for novel genetic defects. NGS may also reveal thus far missed genetic hits in genes known to cause PAI. For instance, predicted benign synonymous variants in the *CYP11A1* gene (Thr330= and Ser391=) were recently reported to cause PAI in 19 individuals of 13 families when occurring in a compound heterozygous state with a rare disruptive mutation [49]; corresponding mutations were then identified in a large number of European people with PAI.

Current and future therapeutic aspects and perspectives

Lack of corticosteroids will lead to life-threatening conditions in the short or long run. Treatment of all forms of PAI consists in immediate replacement of steroid hormones including glucocorticoids and mineralocorticoids as needed [1]. This can prevent affected individuals from suffering a deadly adrenal crisis. But hormonal replacement treatment is not trivial with current drugs bearing a considerable risk for adverse effects due to over- and undertreatment. Sex hormone replacement may be added, if gonadal steroidogenesis is affected. In addition, adrenal androgen excess as a consequence of negative feedback overstimulation through the HPA axis in CAH (mainly due to CYP21A2 deficiency) is often difficult to control with GC replacement only, and may therefore require additional anti-androgenic treatments, especially in females [10, 11].

Overall, there is a need for improved therapy of PAI including newer GC formulations with near-physiological, pharmacokinetic properties, and novel adrenal regenerative strategies [9-11, 50]. While

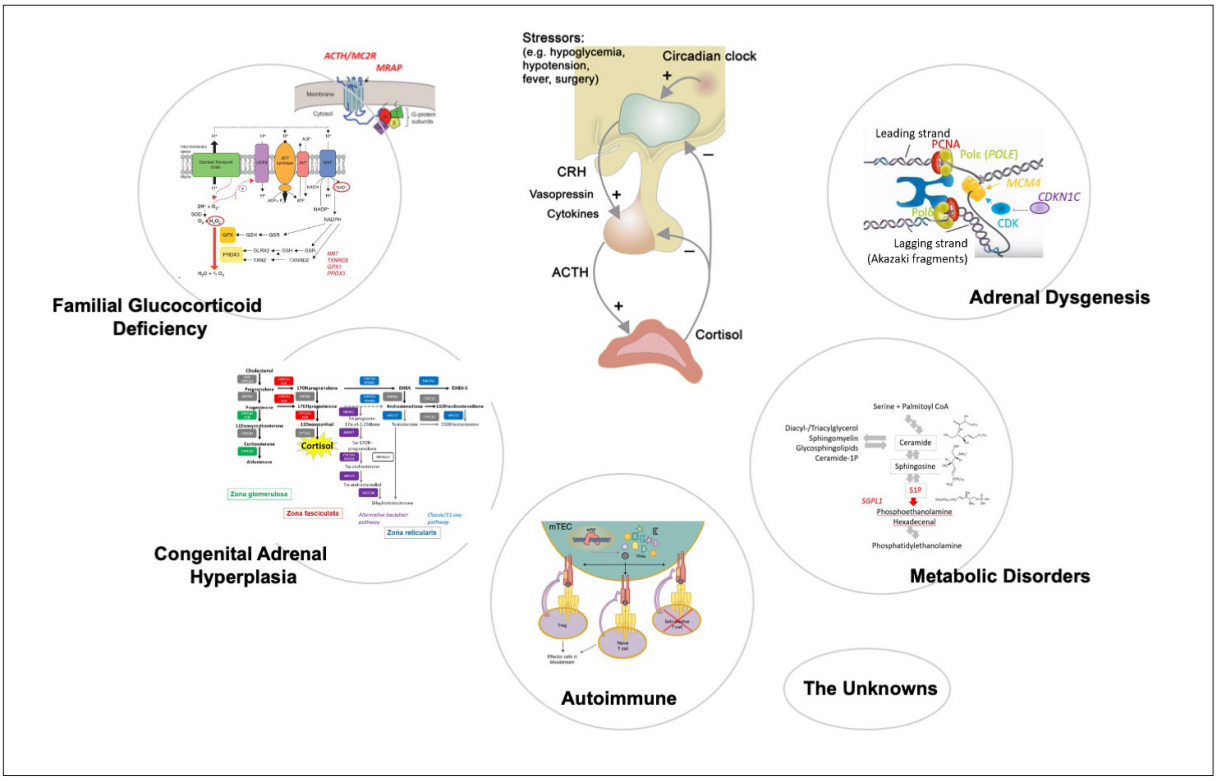


Figure 1. Schematic illustration of monogenetic causes of primary adrenal insufficiency and the regulating hypothalamic-pituitary adrenal axis. Picture assembled and redrawn from [2, 27, 53].

newer drugs and treatment modalities mimicking the circadian rhythm of physiologic cortisol production are well on their way into routine clinical care, regenerative approaches are still in the research phase. Treatment or even a cure for some monogenic forms of PAI might be feasible in the future through gene therapeutic options, but they will only become possible when the underlying genetic defect is solved. In the research setting, enzyme replacement therapy using adenoviral gene carrier vectors has been successful in transiently restoring 21-hydroxylase activity in CYP21A2 deficient mice, and may be used in humans in the near future [51]. On the other hand, permanent correction of pathogenic variants would be desirable. Gene therapy directed at patients' own stem cells could theoretically cure steroid disorders. Early studies aimed at achieving cell-based therapies have shown promising results [50], when patient-derived mesenchymal cells were reprogrammed to steroidogenic cells with functional activity [52]. The additional use of gene-editing technology may be an option for a future cure for the disease.

Conclusion

Genetic studies conducted to understand adrenal cortex development and function in health and disease are fundamental to improve diagnostic and therapeutic options for individuals with PAI, and to offer informed counseling for affected families. To date, comprehensive genetic work-up of individuals with PAI yields a diagnosis in up to 80%. This may not only have short-term consequences, but also informs on possible long-term effects that might be prevented.

Conflicts of interest

Authors declare no potential Conflicts of Interest.

References

1. Miller WL, Fluck CE, Breault DT, Feldman BJ. Adrenal cortex and its disorders. In: Sperling MA, editor. Sperling - Pediatric Endocrinology: Elsevier; 2020.

2. Fluck CE. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Update on pathogenesis of primary adrenal insufficiency: beyond steroid enzyme deficiency and autoimmune adrenal destruction. Eur J Endocrinol. [Review]. 2017 Sep;177(3):R99-R111.

3. Guran T. Latest Insights on the Etiology and Management of Primary Adrenal Insufficiency in Children. J Clin Res Pediatr Endocrinol. [Review]. 2017 Dec 30;9(Suppl 2):9-22.

4. Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. An overview of inborn errors of metabolism manifesting with primary adrenal insufficiency. Rev Endocr Metab Disord. [Research Support, N.I.H., Intramural Review]. 2018 Mar;19(1):53-67.

5. Maharaj A, Maudhoo A, Chan LF, Novoselova T, Prasad R, Metherell LA, et al. Isolated glucocorticoid deficiency: Genetic causes and animal models. J Steroid Biochem Mol Biol. [Review]. 2019 May;189:73-80.

6. Miller WL. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Rare defects in adrenal steroidogenesis. Eur J Endocrinol. [Review]. 2018 Sep;179(3):R125-R41.

7. Roucher-Boulez F, Mallet-Motak D, Tardy-Guidollet V, Menassa R, Goursaud C, Plotton I, et al. News about the genetics of congenital primary adrenal insufficiency. Ann Endocrinol (Paris). [Review]. 2018 Jun;79(3):174-81.

8. Buonocore F, Achermann JC. Primary adrenal insufficiency: New genetic causes and their long-term consequences. Clin Endocrinol (Oxf). [Research Support, Non-U.S. Gov't [Review]. 2020 Jan;92(1):11-20.

9. Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kampe O. Adrenal insufficiency. Lancet. [Review]. 2021 Feb 13;397(10274):613-29.

10. Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia-Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. Endocrine reviews. 2022 Jan 12;43(1):91-159.

11. Merke DP, Auchus RJ. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. The New England journal of medicine. [Review]. 2020 Sep 24;383(13):1248-61.

12. Baker BY, Lin L, Kim CJ, Raza J, Smith CP, Miller WL, et al. Nonclassic congenital lipoid adrenal hyperplasia: a new disorder of the steroidogenic acute regulatory protein with very late presentation and normal male genitalia. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Dec;91(12):4781-5.

13. Sahakitrungruang T, Tee MK, Blackett PR, Miller WL. Partial defect in the cholesterol side-chain cleavage enzyme P450scc (CYP11A1) resembling nonclassic congenital lipoid adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Mar;96(3):792-8.

14. Metherell LA, Naville D, Halaby G, Begeot M, Huebner A, Nurnberg G, et al. Nonclassic lipoid congenital adrenal hyperplasia masquerading as familial glucocorticoid deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Oct;94(10):3865-7381.

15. Bose HS, Sugawara T, Strauss JF, 3rd, Miller WL. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. N Engl J Med. 1996 Dec 19;335(25):1870-8.

16. Fluck CE, Tajima T, Pandey AV, Arlt W, Okuhara K, Verge CF, et al. Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. Nat Genet. 2004 Mar;36(3):228-30.

17. Miller WL. The syndrome of 17,20 lyase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jan;97(1):59-67.

18. Pandey AV, Fluck CE. NADPH P450 oxidoreductase: structure, function, and pathology of diseases. Pharmacol Ther. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2013 May;138(2):229-54.

19. Camats N, Fernandez-Cancio M, Audi L, Schaller A, Fluck CE. Broad phenotypes in heterozygous NR5A1 46,XY patients with a disorder of sex development: an oligogenic origin? Eur J Hum Genet. [Case Reports [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2018 Sep;26(9):1329-38.

20. Arboleda VA, Lee H, Parnaik R, Fleming A, Banerjee A, Ferraz-de-Souza B, et al. Mutations in the PCNA-binding domain of CDKN1C cause IMAGe syndrome. Nature genetics. [Research Support, N.I.H., Extramural [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 May 27;44(7):788-92.

21. Logan CV, Murray JE, Parry DA, Robertson A, Bellelli R, Tarnauskaite Z, et al. DNA Polymerase Epsilon Deficiency Causes IMAGe Syndrome with Variable Immunodeficiency. Am J Hum Genet. [Research Support, N.I.H., Extramural [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2018 Dec 6;103(6):1038-44.

22. Cabrera-Salcedo C, Kumar P, Hwa V, Dauber A. IMAGe and Related Undergrowth Syndromes: The Complex Spectrum of Gain-of-Function CDKN1C Mutations. Pediatr Endocrinol Rev. [Review]. 2017 Mar;14(3):289-97.

23. Buonocore F, Kuhnen P, Suntharalingham JP, Del Valle I, Digweed M, Stachelscheid H, et al. Somatic mutations and progressive monosomy modify SAMD9-related phenotypes in humans. J Clin Invest. 2017 May 1;127(5):1700-13.

24. Narumi S, Amano N, Ishii T, Katsumata N, Muroya K, Adachi M, et al. SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7. Nature genetics. 2016 Jul;48(7):792-7.

25. Shima H, Hayashi M, Tachibana T, Oshiro M, Amano N, Ishii T, et al. MIRAGE syndrome is a rare cause of 46,XY DSD born SGA without adrenal insufficiency. PLoS One. [Case Reports Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2018;13(11):e0206184.

26. Jeffries L, Shima H, Ji W, Panisello-Manterola D, McGrath J, Bird LM, et al. A novel SAMD9 mutation causing MIRAGE syndrome: An expansion and review of phenotype, dysmorphology, and natural history. Am J Med Genet A. [Case Reports Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2018 Feb;176(2):415-20.

27. Pignatti E, Fluck CE. Adrenal cortex development and related disorders leading to adrenal insufficiency. Molecular and cellular endocrinology. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2021 May 1;527:111206.

28. Mandel H, Shemer R, Borochowitz ZU, Okopnik M, Knopf C, Indelman M, et al. SERKAL syndrome: an autosomal-recessive disorder caused by a loss-of-function mutation in WNT4. American journal of human genetics. 2008 Jan;82(1):39-47.

29. Clark AJ, Weber A. Adrenocorticotropin insensitivity syndromes. Endocr Rev. 1998 Dec;19(6):828-43.

30. Metherell LA, Chapple JP, Cooray S, David A, Becker C, Ruschendorf F, et al. Mutations in MRAP, encoding a new interacting partner of the ACTH receptor, cause familial glucocorticoid deficiency type 2. Nat Genet. 2005 Feb;37(2):166-70.

31. Handschug K, Sperling S, Yoon SJ, Hennig S, Clark AJ, Huebner A. Triple A syndrome is caused by mutations in AAAS, a new WD-repeat protein gene. Hum Mol Genet. 2001 Feb 1;10(3):283-90.

32.Prasad R, Metherell LA, Clark AJ, Storr HL. Deficiency of ALADIN impairs redox homeostasis in human adrenal cells and inhibits steroidogenesis. Endocrinology. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2013 Sep;154(9):3209-18.

33. Prasad R, Kowalczyk JC, Meimaridou E, Storr HL, Metherell LA. Oxidative stress and adrenocortical insufficiency. J Endocrinol. [Research Support, Non-U.S. Gov't [Review]. 2014 Jun;221(3):R63-73.

34. Chan LF, Campbell DC, Novoselova TV, Clark AJ, Metherell LA. Whole-Exome Sequencing in the Differential Diagnosis of Primary Adrenal Insufficiency in Children. Front Endocrinol (Lausanne). 2015;6:113.

35. Meimaridou E, Kowalczyk J, Guasti L, Hughes CR, Wagner F, Frommolt P, et al. Mutations in NNT encoding nicotinamide nucleotide transhydrogenase cause familial glucocorticoid deficiency. Nat Genet. 2012 Jul;44(7):740-2.

36. Prasad R, Chan LF, Hughes CR, Kaski JP, Kowalczyk JC, Savage MO, et al. Thioredoxin Reductase 2 (TXNRD2) mutation associated with familial glucocorticoid deficiency (FGD). J Clin Endocrinol Metab. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2014 Aug;99(8):E1556-63.

37. Roucher-Boulez F, Mallet-Motak D, Samara-Boustani D, Jilani H, Ladjouze A, Souchon PF, et al. NNT mutations: a cause of primary adrenal insufficiency, oxidative stress and extra-adrenal defects. Eur J Endocrinol. 2016 Jul;175(1):73-84.

38. Scott R, Van Vliet G, Deladoey J. Association of adrenal insufficiency with insulin-dependent diabetes mellitus in a patient with inactivating mutations in nicotinamide nucleotide transhydrogenase: a phenocopy of the animal model. Eur J Endocrinol. [Case Reports]. 2017 Mar;176(3):C1-C2.

39. Janecke AR, Xu R, Steichen-Gersdorf E, Waldegger S, Entenmann A, Giner T, et al. Deficiency of the sphingosine-1-phosphate lyase SGPL1 is associated with congenital nephrotic syndrome and congenital adrenal calcifications. Hum Mutat. [Research Support, Non-U.S. Gov't [Research Support, N.I.H., Extramural]. 2017 Apr;38(4):365-72.

40. Lovric S, Goncalves S, Gee HY, Oskouian B, Srinivas H, Choi WI, et al. Mutations in sphingosine-1-phosphase lyase cause nephrosis with ichthyosis and adrenal insufficiency. J Clin Invest. 2017 Feb 06.

41. Prasad R, Hadjidemetriou I, Maharaj A, Meimaridou E, Buonocore F, Saleem M, et al. Sphingosine-1-phosphate lyase mutations cause primary adrenal insufficiency and steroid-resistant nephrotic syndrome. J Clin Invest. 2017 Feb 06.

42. Atkinson D, Nikodinovic Glumac J, Asselbergh B, Ermanoska B, Blocquel D, Steiner R, et al. Sphingosine 1-phosphate lyase deficiency causes Charcot-Marie-Tooth neuropathy. Neurology. [Case Reports]. 2017 Feb 7;88(6):533-42.

43. Settas N, Persky R, Faucz FR, Sheanon N, Voutetakis A, Lodish M, et al. SGPL1 Deficiency: A Rare Cause of Primary Adrenal Insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2019 May 1;104(5):1484-90.

44. Bamborschke D, Pergande M, Becker K, Koerber F, Dotsch J, Vierzig A, et al. A novel mutation in sphingosine-1-phosphate lyase causing congenital brain malformation. Brain Dev. [Case Reports]. 2018 Jun;40(6):480-3.

45. Linhares ND, Arantes RR, Araujo SA, Pena SDJ. Nephrotic syndrome and adrenal insufficiency caused by a variant in SGPL1. Clin Kidney J. 2018 Aug;11(4):462-7.

46. Kemper AR, Brosco J, Comeau AM, Green NS, Grosse SD, Jones E, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: evidence summary and advisory committee recommendation. Genet Med. 2017 Jan;19(1):121-6.

47. Amano N, Narumi S, Hayashi M, Takagi M, Imai K, Nakamura T, et al. Genetic defects in pediatric-onset adrenal insufficiency in Japan. Eur J Endocrinol. 2017 Aug;177(2):187-94.

48. Guran T, Buonocore F, Saka N, Ozbek MN, Aycan Z, Bereket A, et al. Rare Causes of Primary Adrenal Insufficiency: Genetic and Clinical Characterization of a Large Nationwide Cohort. J Clin Endocrinol Metab. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2016 Jan;101(1):284-92.

49. Maharaj A, Buonocore F, Meimaridou E, Ruiz-Babot G, Guasti L, Peng HM, et al. Predicted Benign and Synonymous Variants in CYP11A1 Cause Primary Adrenal Insufficiency Through Missplicing. J Endocr Soc. 2019 Jan 1;3(1):201-21.

50. Bornstein SR, Malyukov M, Heller C, Ziegler CG, Ruiz-Babot G, Schedl A, et al. New Horizons: Novel Adrenal Regenerative Therapies. J Clin Endocrinol Metab. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2020 Sep 1;105(9).

51. Perdomini M, Dos Santos C, Goumeaux C, Blouin V, Bougneres P. An AAVrh10-CAG-CYP21-HA vector allows persistent correction of 21-hydroxylase deficiency in a Cyp21(-/-) mouse model. Gene Ther. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2017 May;24(5):275-81.

52. Ruiz-Babot G, Balyura M, Hadjidemetriou I, Ajodha SJ, Taylor DR, Ghataore L, et al. Modeling Congenital Adrenal Hyperplasia and Testing Interventions for Adrenal Insufficiency Using Donor-Specific Reprogrammed Cells. Cell Rep. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2018 Jan 30;22(5):1236-49.

53. Eriksson D, Royrvik EC, Aranda-Guillen M, Berger AH, Landegren N, Artaza H, et al. GWAS for autoimmune Addison's disease identifies multiple risk loci and highlights AIRE in disease susceptibility. Nat Commun. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2021 Feb 11;12(1):959.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2022; 13 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.741

METABOLISMO MINERAL Y HUESO

How to take care of bone health in children and adolescents at risk

Cómo cuidar la salud ósea de los niños y adolescentes de riesgo

Anne-Sophie Lambert, Agnès Linglart

AP-HP, Service d'endocrinologie et diabète de l'enfant, Centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate, filière OSCAR, Plateforme d'expertise maladies rares Paris Saclay, Hôpital Bicêtre Paris Saclay, Le Kremlin Bicêtre, France

Key Words: Bone fragility, vitamin D, bisphosphonate, bone resorption, densitometry

Bone health encompasses bone growth, bone shape and bone quality. This minireview will focus on the optimization of bone mass and microarchitecture in children and adolescents at risk.

After childhood, bone mass increases until around the age of 25, at which time it reaches its maximum value, called peak bone mass. This peak bone mass correlates with the risk of developing osteoporosis in adulthood. Therefore, even in the absence of childhood fractures, any delay in the specific management of risk factors for bone fragility in children induces a reduction in peak bone mass in young adults and a risk of early osteoporosis, which worsens with age. Given the social and medico-economic impact of postmenopausal osteoporosis, this is a public health problem that goes far beyond the field of pediatrics.

Bone fragility, a term that is preferred to osteoporosis in children, is a generalized skeletal disease giving rise to a decrease in bone strength. The diagnosis is often delayed and manifests late by pain and fractures. This disorder still remains under-recognized, and there is much uncertainty about what is useful for its prevention, early detection, and treatment, which leads to different practices in different pediatric subspecialties.

Definition of bone health in children

As in adults, dual energy X-ray absorptiometry (DXA) is the measure most commonly used in routine clinical practice to study bone mass in children. Bone mineral content (BMC) of the whole body and bone mineral density (BMD) measured at the level of the whole body (without the head), and the lumbar spine or the femoral neck are the most reliable measures.

In adults, the risk of fracture correlates with bone mass regardless of clinical manifestations. Therefore, osteoporosis is defined mainly by low BMD values (≤ -2.5 T-scores). This is different in children, where the predictive value of fracture risk of an isolated low BMD value is uncertain. Bone fragility is thus defined mainly by its clinical consequences [1,2], i.e., more than one vertebral fracture without significant trauma and/or clinically significant long bone fractures associated with a CMO and/or BMD value < -2 Z-scores.

BMD assessed by bone densitometry (or DXA) is influenced by the child's height, bone maturation, and pubertal development. There is no consensus regarding methods proposed for adjusting BMD values for these parameters.

Which children and adolescents are at risk?

In the absence of primary bone fragility due to an intrinsic genetic bone defect, secondary bone fragility is often of multifactorial origin. The main mechanisms affecting bone health are musculoskeletal mobility, chronic inflammation, hormonal insufficiency, undernutrition, and genetic susceptibility factors (Table 2).

Undernutrition is a risk factor for bone fragility combining protein, fat, mineral, and vitamin deficiencies.

Undernutrition is associated with a decrease in bone mass. For instance, BMI is associated with lumbar BMD in children with multiple disabilities or in cystic fibrosis [3–5]. In young women with anorexia, weight is the most important predictor of BMD at all sites [6].

Moreover, risk factors are interconnected. Patients with multiple disabilities are often undernourished; the quality of the food is important as well.

Vitamin D deficiency is frequent in children of the general pediatric population and with chronic diseases or multiple disabilities [7]. Vitamin D deficiency is defined by the treshold of 25OHD that triggers an increase in PTH. Because this usually corresponds to 25(OH)D levels ≈ 20 ng/mL, in children, severe deficiency is defined by 25OHD levels below 10 ng/mL (<25 nmol/L), deficiency by 25OHD levels between 10 and 20 ng/mL (25 and 50 nmol/L), insufficiency by 25OHD levels between 20 and 29 ng/ mL (50–74 nmol/L), sufficiency by 25OHD levels between 30 and 60 ng/mL (75–150 nmol/L), excess by 25OHD levels above 60 ng/mL (>150 nmol/L), and risk of toxicity by 25OHD levels above 80 ng/mL (>200 nmol/L) [8,9]. According to the American Academy of Pediatrics and the Pediatric Endocrine Society, the target range of 30–60 ng/mL prevents rickets and urolithiasis [10,11].

Dairy products are the main source of calcium, which is absorbed in the intestine. Many dietary components affect calcium absorption, such as oxalate, phytate, and insoluble fibers. Dietary calcium deficiency induces an increase in PTH, phosphate leaks, cartilage and bone mineralization defects [12].

Multiple disabilities or diseases associated with decreased mobility such as Duchenne muscular dystrophy are independent risk factors for fractures, mainly in the long bones [9]. Lumbar BMD is associated with the level of activity [13].

Some medications are deleterious for bone health, such as high-dose glucocorticoid exposure acting predominantly on the trabecular bone. This explains the high incidence of vertebral fractures in chronic rheumatism and leukemia, more rarely nephrotic syndrome, which is asymptomatic in half of the cases [14]. Several thresholds that have consequences on BMD have been identified, see Table 1 [15,16].

Table 1. Thresholds of glucocorticoids exposure.

	Bone consequences	Lack of bone consequences
Cumulative dose	3 months	
Daily dose	Prednisone > 1 mg/kg/day	Prednisone < 0.2 mg/kg/day
Route of administration	Oral Inhaled > 800 ug/day	Inhaled (less than 6 months, after 6 yrs of age)

Anticonvulsive therapies e.g., hydantoin, sodium valproate, are independently associated with fracture occurrence in disabled children. Anti-vitamin K (AVK) and low molecular weight heparin treatments also limit bone mass accruals [9].

Deficits in hormone synthesis or production, which may be congenital, secondary to diseases, tumors or treatments, have major consequences on bone development for stature and quality. This will also affect muscle mass development and, in turn, major bone deficiency. Growth hormone deficiency during childhood or adolescence alters bone and muscle mass, although it is reversible with replacement therapy. Sex steroids, especially estrogens, are required for peak bone mass; as pubertal delay is very common in patients with chronic diseases, undernutrition or cerebral palsy, this is an additional risk factor for bone fragility and fractures in these children [15].

Table 2. Short overview of risk factors of bone fragility in children.

Risk factor	Details	Mode of evaluation
Disease	Neuromuscular Undernutrition Inflammation	Medical record Disease activity scores
Medication	Glucocorticoids Anticonvulsants Anticalcineurins, LMW heparin, AVK	Medical record, evaluation of exposure
Mobility		Walking distance GMFCS level 6MWT
Calcium and vitamin D		Questionnaire on dietary calcium intake Calcium, phosphate, ALP, creatinine, PTH, 25OHD Urinary calcium and creatinine
Nutrition		Weight, BMI, growth chart Blood count, iron status, albumin, creatinine If digestive disease, vitamin A and E, folate and vitamin B12
Hormone deficiencies		Pubertal stage T4, TSH

Evaluation of bone quality and density in children

Many bone markers exist to evaluate the formation and resorption of bones, and provide information that is complementary to the bone mineral density more rapidly. Among these markers, some are very reliable and can be used in clinical practice, yet their limits should be highlighted. In children, the evaluation of bone resorption through crosslaps and bone formation through osteocalcin and bone alkaline phosphatase markers has been described.

In neuromuscular diseases, we usually observe an increase in bone resorption markers. It is less clear in other diseases such as inflammatory rheumatism, where markers are not correlated with BMD and are highly variable, making them of little use in the diagnosis of bone fragility. In children, bone markers are mostly used for the follow-up of disease and treatment [16,17].

Dual X-ray absorptiometry (or DXA) is the most widely used examination for bone density because of radiation exposure, and the existence of age- and sex-specific standards.

Current recommendations are to measure total bone mineral density (BMD) at the whole body level without the head, or at the lumbar spine level [18,19]. However, in neuromuscular diseases, it is interesting to measure bone density at the distal femur where fractures predominate, although in practice it is rarely feasible [20].

Children's BMD values should be expressed as Z-scores according to age and gender. Standards are available from the age of 5 years. BMD values are influenced by the child's height, bone maturation i.e., pubertal stage, and body composition. Careful and expert analysis is recommended.

Vertebral fractures are present in many diseases that induce bone fragility in children, such as inflammation and glucocorticoid therapy. These fractures may be present at the time of diagnosis; in addition, the presence of a vertebral fracture at the time of diagnosis or immediately thereafter is a predictive factor for the development of other fractures. It is therefore recommended to search for vertebral fractures in children considered 'at risk' even in the absence of painful symptomatology. However, there is no consensus as to the technique to be used to screen for vertebral fractures or for the repetition of this screening. The most widely used technique is to perform front and side thoracolumbar spine radiographs, if possible with a less radiating EOS system [19].

Preventing bone fragility in children at risk

The correction of underlying factors is the priority in children considered at risk. This includes the control of the causative disease, the measure to ensure an adequate nutritional status, the correction of calcium and vitamin D deficiencies according to the recommended intakes for age and disease status, the promotion of muscle mass and physical activity, and the correction of hormonal deficiencies, including pubertal delay in children with disabilities.

In some diseases, e.g., Duchenne muscular dystrophy, nephrotic syndrome, and juvenile idiopathic arthritis, calcium and vitamin D supplementation improves bone mineral density and decreases bone resorption. To optimize calcium absorption, prevent the prolonged "vitamin D winter" effect, and limit the risk of increased PTH and thus bone resorption, not only regular vitamin D supplementation of children is recommended (Table 3), but also annual determination of 25OHD status in patients identified as being at risk of secondary bone fragility [9,19,21].

Table 3. Recommended calcium and vitamin D intake in children 'at risk'.

Recommended intakes	Vitamin D French society of pediatrics, 2022 [9]	Vitamin D ESPGHAN [22]	Calcium [12]
Toddler 0-6 months	400 to 800 IU per day	400 IU per day	200 mg/day
Toddler 6 months – 2 years	400 to 800 IU per day	400 IU per day	> 300 mg/day
Child 4-6 years	800 to 1600 IU per day If daily intake is not possible, 50,000 IU every 6 weeks or 80,000–100,000 IU quarterly	400 IU per day	700 mg/day
Child 7-9 years			900 mg/day
Adolescent 10-18 years			1200 mg/day
Objectives	25(OH) vitamin D level Minimal > 20 ng/ml Optimal > 30 ng/ml Maximal < 60 ng/ml		Urinary calcium/creatinine > 0.2 (mmol/l / mmol/l) *

**In malnourished children with low creatinine levels, the urinary calcium/creatinine ratio may be distorted.*

From the age of 1 to 18 years, three or four dairy products are needed daily to meet calcium requirements. Consumption of mineral waters rich in calcium should be encouraged, especially when the daily dairy product intake is insufficient (Table 3) [9].

It is now well accepted that physical activity has a beneficial effect on bone health, especially weight-bearing activities in children with chronic diseases or physical disabilities, as it acts on muscle mass, bone mineral content, and BMD of the femoral neck. It is extremely important to highlight that for most of these children physical activity is not contraindicated and should therefore be encouraged.

Treating bone fragility in children at risk

The decision to initiate active curative treatment in children with bone fragility relies on different criteria. Some are solid, like children suffering from symptomatic bone fragility i.e., presence of long bone and/or vertebral fractures, and others require discussion among physicians or referral to an expert center (see Table 4).

Pharmacological options for children are limited to IV bisphosphonates. They inhibit osteoclast-mediated bone resorption and unfortunately have been poorly evaluated in secondary osteoporosis in children. Nevertheless, most studies show an improvement in the lumbar spine and femoral BMD, and a decrease in bone resorption markers. We do not have strong data on the incidence of long bone and/or vertebral fractures. Pamidronate has been the most frequently studied treatment at a dosage of 1 mg/kg three days in a row every 3 months; however, in children with cerebral palsy, the option of using the lowest efficient dose has often been preferred. The efficacy and safety of zoledronate seem similar using an infusion of 0.025 to 0.05 mg/kg every 6 months. The duration of treatment is highly debated in the pediatric literature, and each center almost appears to have its own opinion! It depends on the underlying disease and the persistence of the risk factors. Treatment is recommended if they are present, and this may include the whole growth period. After the improvement in BMD that occurs in the first 2-3 years of treatment, the dose is usually halved to maintain this effect. It is imperative that optimal calcium and vitamin D intakes are combined with bisphosphonate therapy [23–25].

References

1. Clark EM, Tobias JH, Ness AR. Association between bone density and fractures in children: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics. Feb 2006;117(2):e291-297.

2. Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, El-Hajj Fuleihan G, Kecskemethy HH, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions. J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom. June 2014;17(2):225-42.

3. Sharma S, Jaksic M, Fenwick S, Byrnes C, Cundy T. Accrual of Bone Mass in Children and Adolescents With Cystic Fibrosis. J Clin Endocrinol Metab. 1 May 2017;102(5):1734-9.

4. Chen C, Ke J, Lin K, Wang C, Wu C, Liu W. Anthropometric and fitness variables associated with bone mineral density and broadband ultrasound attenuation in ambulatory children with cerebral palsy. J Child Neurol. May 2011;26(5):552-9.

5. Coppola G, Fortunato D, Mainolfi C, Porcaro F, Roccaro D, Signoriello G, et al. Bone mineral density in a population of children and adolescents with cerebral palsy and mental retardation with or without epilepsy. Epilepsia. Dec 2012;53(12):2172-7.

6. Misra M, Prabhakaran R, Miller KK, Goldstein MA, Mickley D, Clauss L, et al. Prognostic indicators of changes in bone density measures in adolescent girls with anorexia nervosa-II. J Clin Endocrinol Metab. Apr 2008;93(4):1292-7.

7. Taylor SN. Vitamin D in Toddlers, Preschool Children, and Adolescents. Ann Nutr Metab. 2020;76 Suppl 2:30-41.

8. Atapattu N, Shaw N, Högler W. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in the search for a biochemical definition of vitamin D deficiency in children. Pediatr Res. Nov 2013;74(5):552-6.

9. Bacchetta J, Edouard T, Laverny G, Bernardor J, Bertholet-Thomas A, Castanet M, et al. Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations: A

Table 4. Indication for bisphosphonates treatment in children with bone fragility, experience of the Bicêtre Paris Saclay Hospital.

	Indication to initiate treatment	Requires consensus among treating physicians and family
International recommendations	Fractures e.g., vertebral or long bones	Exposure to glucocorticoids (see Table 1)
Bicêtre Paris Saclay expertise	Spine surgery planned Hip surgery planned Urothiasis secondary to hypercalciuria and hypersorption	Bone pain Progressive decline of BMD well below -2SD despite adequate preventive measures

French expert consensus paper. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. 16 March 2022;S0929-693X(22)00073-2.

10. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M, Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. Pediatrics. Aug 2008;122(2):398-417.

11. Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics. Nov 2008;122(5):1142-52.

12. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. J Clin Endocrinol Metab. Feb 2016;101(2):394-415.

13. Tosun A, Erisen Karaca S, Unuvar T, Yurekli Y, Yenisey C, Omurlu IK. Bone mineral density and vitamin D status in children with epilepsy, cerebral palsy, and cerebral palsy with epilepsy. Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg. Jan 2017;33(1):153-8.

14. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. Oct 2007;18(10):1319-28.

15. Almeida M, Laurent MR, Dubois V, Claessens F, O'Brien CA, Bouillon R, et al. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. Physiol Rev. Jan 2017;97(1):135-87.

16. Bianchi ML, Mazzanti A, Galbiati E, Saraifoger S, Dubini A, Cornelio F, et al. Bone mineral density and bone metabolism in Duchenne muscular dystrophy. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. Sept 2003;14(9):761-7.

17. Razmdjou S, Seufert J, Rensing-Zimmermann C, Kirschner J, Korinthenberg R. Differential Analysis of Bone Density in Children and Adolescents with Neuromuscular Disorders and Cerebral Palsy. Neuropediatrics. Dec 2015;46(6):385-91.

18. Kalkwarf HJ, Abrams SA, DiMeglio LA, Koo WWK, Specker BL, Weiler H, et al. Bone densitometry in infants and young children: the 2013 ISCD Pediatric Official Positions. J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom. June 2014;17(2):243-57.

19. Edouard T, Guillaume-Czitrom S, Bacchetta J, Sermet-Gaudelus I, Dugelay E, Martinez-Vinson C, et al. Guidelines for the management of children at risk of secondary bone fragility: Expert opinion of a French working group. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. Oct 2020;27(7):393-8.

20. Henderson RC, Berglund LM, May R, Zemel BS, Grossberg RI, Johnson J, et al. The relationship between fractures and DXA measures of BMD in the distal femur of children and adolescents with cerebral palsy or muscular dystrophy. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. March 2010;25(3):520-6.

21. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest. Aug 2006;116(8):2062-72.

22. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. J Pediatr Gastroenterol Nutr. June 2013;56(6):692-701.

23. Lambert A-S, Rothenbuhler A, Charles P, Braillly-Tabard S, Trabado S, Célestin E, et al. Lower incidence of fracture after IV bisphosphonates in girls with Rett syndrome and severe bone fragility. PloS One. 2017;12(10):e0186941.

24. Henderson RC, Lark RK, Kecskemethy HH, Miller F, Harcke HT, Bachrach SJ. Bisphosphonates to treat osteopenia in children with quadriplegic cerebral palsy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. J Pediatr. Nov 2002;141(5):644-51.

25. Sbrocchi AM, Forget S, Laforte D, Azouz EM, Rodd C. Zoledronic acid for the treatment of osteopenia in pediatric Crohn's disease. Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc. Oct 2010;52(5):754-61.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2022; 13 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.743

METABOLISMO MINERAL Y HUESO

Hipercalcemia: del genotipo al fenotipo

Hypercalcaemia: from genotype to phenotype

Gema Grau Bolado[1], Alejandro García Castaño[2], Amaia Vela Desojo[3], Itxaso Rica[4]

[1] Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces. Biocruces Bizkaia. Osakidetza. [2] II Biocruces. Instituto de Investigación Sanitaria de Bizkaia, Barakaldo, España. [3] Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces. CIBERER. Biocruces Bizkaia. Osakidetza. [4] Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces. CIBERDEM. CIBERER. Biocruces Bizkaia. Osakidetza

La hipercalcemia suele ser un hallazgo casual en la edad pediátrica. Se define como una concentración de calcio sérico (Ca) superior a 2 desviaciones estándar del valor medio para la edad (Tabla 1). Una cifra de calcio elevada siempre debería confirmarse en una segunda determinación y considerarse en función de los niveles de calcio iónico o de la calcemia corregida. La hipercalcemia en pediatría es menos frecuente que en la etapa adulta, pero su relevancia clínica suele ser mayor. El valor de la parathormona (PTH) va a orientar su diagnóstico. El hiperparatiroidismo primario (HPP) es la causa más frecuente de hipercalcemia franca y mantenida en la infancia. Otras situaciones frecuentes son la hipercalcemia hipocalciúrica familiar y la inmovilización prolongada [1-3]. Los recientes avances en el diagnóstico molecular están permitiendo clarificar la etiopatogenia de la hipercalcemia infantil en muchos casos [4,5].

Mecanismos fisiológicos de regulación de la hipercalcemia

La homeostasis del calcio está regulada por las glándulas paratiroideas, el riñón, el intestino y el hueso. En condiciones normales, la elevación de la calcemia por encima de límites normales supone la activación del sensor de calcio (CaSR) expresado en la membrana de las células paratiroideas (receptor acoplado a la proteína G), lo que determina una supresión de la secreción de PTH. A nivel renal, la falta de activación del receptor de la PTH (PTHR1) disminuye la expresión de CYP27B1 (gen codificante de la hidroxilasa activadora de la 25 hidroxivitamina D) y aumenta la expresión de CYP24A1 (gen responsable de la síntesis de la enzima inactivante de la 1,25 hidroxivitamina D). En el hueso, el descenso de la PTH supone una inhibición de la resorción ósea, lo que contribuye, añadido a los pasos anteriores, a disminuir el calcio circulante [4].

Tabla 1. Niveles normales de calcio en función de la edad.

Edad	Calcio sérico total		Calcio iónico	
	(mg/dL)	(mmol/L)	(mg/dL)	(mmol/L)
Cordón umbilical	8,2-11,2	2,05-2,8	5,2-6,4	1,3-1,6
Neonato (24 horas)	–	–	4,4-5,44	1,1-1,36
Neonato (5 días)	–	–	4,88-5,92	1,22-1,38
5-90 días	8-11,3	2,0-2,8	–	–
91-180 días	8,9-11,2	2,2-2,8	–	–
181-364 días	9,0-11,3	2,3-2,8	–	–
1-3	8,9-11,1	2,2-2,8	4,80-5,52	1,2-1,38
4-11 años	8,7-10,7	–	–	–
12-18 años	8,5-10,7	–	–	–

Adaptada de Gorvin[4] y de Rica et al [8].

Clínica y clasificación de la hipercalcemia

La gravedad clínica de la hipercalcemia dependerá del nivel del Ca y de la velocidad con la que se instaure. Se clasifica en leve (Ca < 12 mg/dL), moderada (12-14 mg/dL) y grave (Ca >14 mg/dL). La hipercalcemia suele ser un hallazgo incidental o accidental, pero, en ocasiones, se refieren síntomas como letargo, hipotonía, anorexia, estancamiento ponderal, poliuria y polidipsia, vómitos, dolor abdominal y estreñimiento. En los casos de larga evolución y/o graves, nos podemos encontrar ante un fallo renal (por hipercalciuria y nefrolitiasis), una pancreatitis (por depósitos de Ca y activación de tripsinógeno a nivel pancreático), arritmias (por acortamiento del QT), deterioro del nivel de conciencia y/o convulsiones. En el adolescente puede originar un cuadro psiquiátrico (ansiedad, depresión y/o psicosis). La calcemia y la gravedad de los síntomas pueden orientar hacia una etiología (Tabla 2). A la hora de plantear una correcta orientación diagnóstica, es de gran utilidad clasificar la hipercalcemia en función de los niveles de PTH (Figura 1) [6-8].

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de las principales causas de hipercalcemia.

	Ca	P	Calciuria	PTH	PTHrP	25(OH)D_3	1,25(OH)$_2D_3$
HHF	↑	N o↓	*<0,01*	*N o ↑*	↓	*N*	↑
HPP	↑	↓	*>0,01*	↑	↓	*N*	↑
Maligna humoral	↑	↓	↑	↓	↑	*N*	*N o ↑*
Maligna osteolítica	↑↑	↑	↑↑	↓	↓	*N*	↓
Enfermedad granulomatosa	↑↑	↑	↑↑	↓	↓	*N*	↑↑
Intoxicación por 25(OH)D_3	↑	↑	↑↑	↓	↓	↑↑	*N o ↓*
Inmovilización	↑	↑	↑↑	↓	↓	*N*	↓
Williams-Beuren	↑	N o ↑	↑	↓	*N*	*N*	*N o ↑*

HFF: hipercalcemia hipocalciúrica familiar; HPP: hiperparatiroidismo primario; PTH: parathormona; PTHrP: péptido homólogo a la parathormona; N: normal.

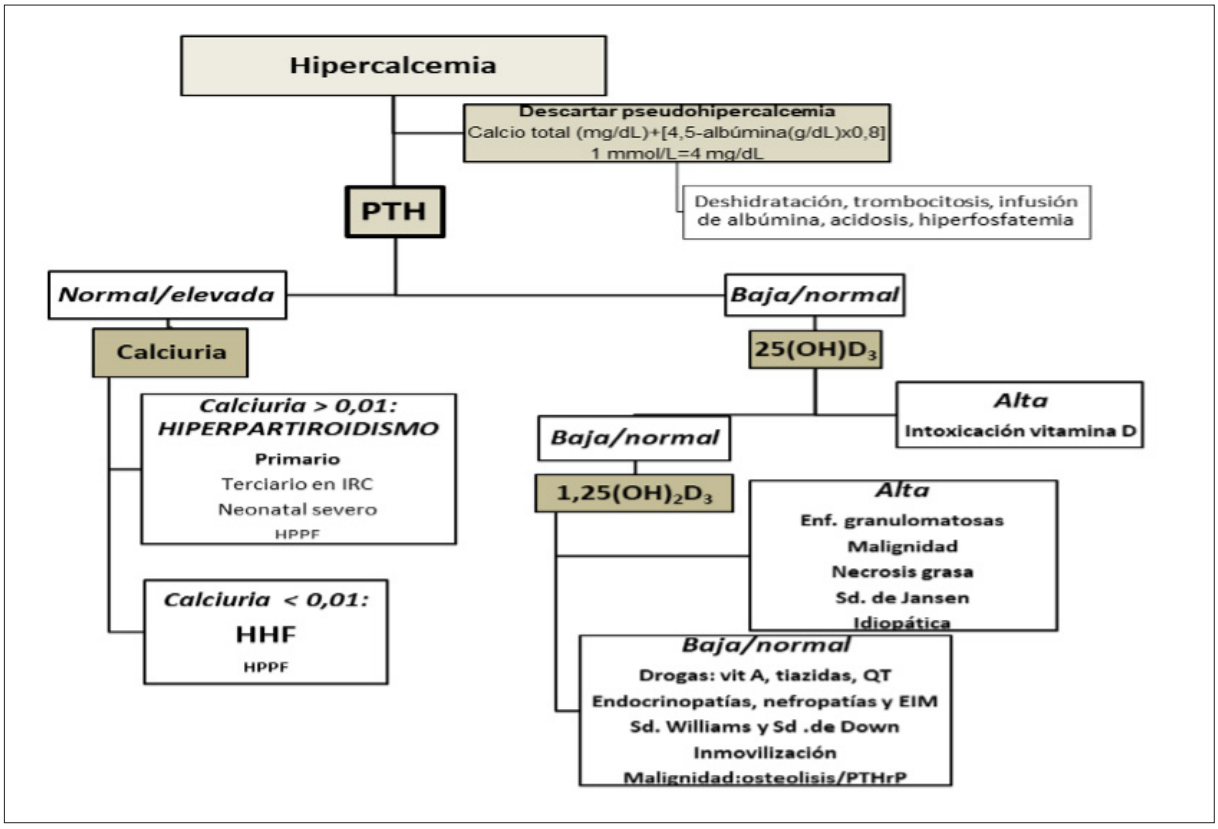


Figura 1. Algoritmo de diagnóstico de la hipercalcemia.

1. Hipercalcemia PTH dependiente

1.1. Hiperparatiroidismo primario

a. Hiperparatiroidismo primario esporádico

- En el recién nacido o en el lactante: en hijos de madres con hipocalcemia gestacional o en neonatos con una depleción de P (inadecuada suplementación).

- En el niño mayor o en el adolescente: el adenoma paratiroideo es la causa más frecuente de HPP en este grupo de edad (el 65% de los casos). Generalmente, existe afectación de órganos diana ya en el momento del diagnóstico: quistes pardos y/o nefrocalcinosis.

b. Hiperparatiroidismo primario de causa genética

- Hiperparatiroidismo primario sindrómico

La causa más frecuente es la neoplasia endocrina múltiple de herencia autosómica dominante, de manera que suelen existir antecedentes familiares en el momento del diagnóstico [9,10]. En la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (OMIM#131100), el hiperparatiroidismo constituye la primera manifestación de la enfermedad en el 90% de los casos, y la hipercalcemia está ya presente en la adolescencia. Su prevalencia es de 1 de cada 30.000 individuos y se caracteriza por la presencia combinada de tumores en la paratiroides (90%), la hipófisis (30%) y el páncreas (40%). Algunos pacientes, además, pueden desarrollar tumores tímicos, bronquiales y adrenocorticales. La neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 resulta de mutaciones inactivantes heterocigóticas del gen *MEN1*, que codifica la proteína supresora de tumores Menina [11,12]. Las neoplasias endocrinas múltiples de tipo 2 y 3 están causadas por mutaciones activadoras en el protooncogén *RET* (codifica el receptor de transmembrana de la tirosina cinasa), pero sólo la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A (OMIM#171400) está asociada con tumores paratiroideos (el 20% de los casos). El cáncer medular de tiroides, el feocromocitoma y el HPP constituyen la tríada clásica descrita en la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A [13]. En la neoplasia endocrina múltiple de tipo 4 (#OMIM 610755), mutaciones inactivantes de la línea germinal del gen supresor de tumores *CDKN1B* (codifica el inhibidor de la cinasa dependiente de la ciclina) condicionan la aparición de tumores hipofisarios y paratiroideos en la edad adulta. En los casos sospechosos de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 con estudio genético negativo, se debe considerar descartar una neoplasia endocrina múltiple de tipo 4, ya que ambos fenotipos son muy similares [14].

Menos frecuente es el síndrome HPP-tumor de mandíbula (OMIM#145001). También de herencia autosómica dominante, se caracteriza por la presencia de tumores paratiroideos y de fibromas osificantes del maxilar y la mandíbula. Está causado por mutaciones inactivantes en el gen *CDC73*, el cual codifica para la proteína supresora de tumores parafibromina [15].

- Hiperparatiroidismo primario no sindrómico: este apartado incluye el hiperparatiroidismo familiar aislado, la hipercalcemia hipocalciúrica familiar y el hiperparatiroidismo neonatal.

El HPP familiar aislado se refiere al HPP autosómico dominante que ocurre como una endocrinopatía aislada, en ausencia de características clínicas asociadas con los síndromes de HPP conocidos. La base genética de la mayoría de los casos de HPP familiar aislado permanece sin explicación, aunque se ha informado de que entre el 15 y el 20% de los pacientes albergan mutaciones activantes en el gen *GCM2*, codificante del factor de transcripción específico de la paratiroides *GCMb*[16]. Además, también se han descrito casos asociados a mutaciones en los genes inhibidores de cinasas dependientes de ciclina (*CDKN1A, CDKN1B, CDKN2B* y *CDKN2C*) [17].

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (OMIM#145980) es un trastorno autosómico dominante genéticamente heterogéneo caracterizado por hipercalcemia leve o moderada no progresiva de por vida, hipermagnesemia leve, PTH elevada o inapropiadamente normal y baja excreción urinaria de calcio. Su diagnóstico diferencial se plantea con los hiperparatiroidismos familiares, lo cual supone un reto diagnóstico en ausencia de otros tumores. Se han descrito tres distintas variantes de hipercalcemia hipocalciúrica familiar (hipercalcemia hipocalciúrica familiar de tipos 1-3) debidas a mutaciones de pérdida de función en los genes *CASR, GNA11* y *AP2S1*, respectivamente [4,5,18]. Mutaciones en homocigosis o en heterocigosis compuesta con pérdida de función del CaSR son causantes del hiperparatiroidismo neonatal grave (OMIM#239200). En este cuadro, las cifras de calcio son superiores a 20 mg/dL y en un 80% de los casos la PTH se encuentra elevada de forma exagerada e inapropiada condicionando una importante desmineralización ósea que acompaña a los síntomas propios de una hipercalcemia grave. Algunos cambios en heterocigosis en el CaSR también se han relacionado con este fenotipo grave por afectar de forma importante a la estructura del receptor o por verse amplificada su expresión al asociarse con ciertos polimorfismos del sensor o con una deficiencia intraútero de vitamina D y/o calcio [4,5].

1.2. HPP terciario o adquirido

Es secundario a una insuficiencia renal crónica o al tratamiento de los raquitismos hipofosfatémicos.

2. Hipercalcemia independiente de la parathormona

2.1. Asociada a altos niveles de vitamina D

a. Intoxicación de vitamina D

La ingesta accidental o por prescripción incorrecta de cantidades excesivas de vitamina D (o sus metabolitos) en el niño puede originar una hipercalcemia. Si esto acontece en una madre gestante, puede verse en el neonato. Los niveles de 25-hidroxivitamina D estarán elevados, los de calcitriol serán normales y la PTH estará suprimida.

b. Hipercalcemia idiopática infantil o síndrome de Lightwood (#OMIM143880)

Se caracteriza por hipercalcemia, hipercalciuria y nefrocalcinosis con valores de PTH bajos. Las cifras de 1,25-hidroxivitamina están elevadas o son inapropiadamente normales para la calcemia. Este cuadro generalmente se resuelve antes del año de vida, aunque en algunos casos se describe persistencia de la hipercalciuria. En los últimos años se ha encontrado el mecanismo molecular subyacente de algunos de estos casos.

- Mutaciones del gen *CYP24A1* (codificante de la citocromo P450 24-hidroxilasa). Cambios inactivantes (en homocigosis o en heterocigosis compuesta) inhiben la degradación de la 1,25-hidroxivitamina D y dan lugar al cuadro actualmente denominado hipercalcemia infantil de tipo 1 [4,5].

- Mutaciones del gen *SLC34A1* (codificante del cotransportador renal NaPi-IIa). De herencia autosómica recesiva, este cuadro, llamado en la actualidad hipercalcemia infantil de tipo 2, es consecuencia de la inactivación del cotransportador renal NaPi-IIa, lo que determina un aumento de la pérdida de fosfato e hipofosfatemia. Las cifras de fósforo bajo en sangre condicionan niveles bajos de FGF23. En el túbulo proximal renal, la no activación del receptor de FGF23 (FGFR-Klotho) supone una menor expresión de CYP24A1 y una sobreexpresión del gen CYP27B1, lo que implica el aumento de los niveles de calcitriol [4,5,19].

c. Necrosis grasa del recién nacido

Es una paniculitis de causa desconocida, más frecuente en neonatos postérmino y relacionada con estrés perinatal, en la que existe un aumento de la 1,25-hidroxivitamina D a nivel del tejido de granulación cutáneo con el consiguiente aumento de absorción de Ca a nivel intestinal [7,8,20].

d. Otras causas de hipercalcemia dependientes de la vitamina D

Los linfomas y los disgerminomas ováricos, así como algunas enfermedades inflamatorias y granulomatosas, son productores de citocinas con actividad 1α-hidroxilasa[7,8].

2.2. No asociada con un aumento de los metabolitos de la vitamina D

a. Inmovilización prolongada

Es una causa frecuente de hipercalciuria en niños/adolescentes y también puede ser la causa de hipercalcemia.

b. Tóxicos y drogas

Existen fármacos que producen hipercalcemia por diferentes motivos. Ejemplos de uso habitual son las tiacidas, el ácido retinoico, el litio, el tamoxifeno o la teofilina. Una administración excesiva de carbonato cálcico o bicarbonato sódico y una intoxicación de vitamina A también pueden originar hipercalcemia[7,8].

c. Hipercalcemia maligna

Aparece en menos del 1% de los niños con cáncer asociado a tumores hematológicos, neurológicos, hepáticos, disgerminomas o rabdomiosarcomas. Se debe a una osteólisis directa producida por las células tumorales o a la síntesis tumoral de factores con actividad osteoclástica, y destacando el péptido homólogo a la PTH, que es capaz de activar el receptor de la PTH [10].

d. Otras causas de hipercalcemia no dependientes de la vitamina D

En esta miscelánea se incluyen el aporte excesivo de Ca (nutrición parenteral), algunas endocrinopatías (feocromocitoma, Addison, acromegalia o patología tiroidea), tubulopatías (acidosis tubular renal distal y síndrome de Bartter), el síndrome de Williams-Beuren, la trisomía 21, la condrodisplasia metafisaria de Jansen, el síndrome IMAGe y algunos errores innatos del metabolismo (hipofosfatasia, deficiencia congénita de lactasa, intolerancia a los disacáridos, mucopolisacaridosis de tipo I y síndrome del pañal azul) [7,8].

Tratamiento de la hipercalcemia

La hipercalcemia leve y asintomática no precisará tratamiento inmediato. En la crónica moderada y asintomática, la actitud inicial puede ser expectante, pero, en las situaciones restantes, el tratamiento será urgente[6]. La hiperhidratación, junto con la administración de calcitonina y/o bisfosfonatos, es la medida de elección, tal y como se representa en la tabla 3.

Comentarios

La hipercalcemia suele ser un hallazgo casual en la edad pediátrica. La PTH determina la orientación diagnóstica. Sólo las hipercalcemias sintomáticas o graves precisan tratamiento urgente. En la actualidad, son muchas las hipercalcemias con un trastorno monogénico subyacente: HPP sindrómicos, trastornos asociados con un deterioro de la

Tabla 3. Tratamiento de la hipercalcemia.

Intervención	Mecanismo de acción	Inicio	Duración
Salino	↑ volumen intravascular ↑ excreción urinaria de calcio	Horas	Infusión
Calcitonina	↓ resorción ósea ↑ calciuria	4-6 horas	48 horas
Bisfosfonato intravenoso	↓ resorción ósea	24-72 horas	2-4 semanas
Diuréticos del asa	↑ calciuria (no uso de rutina)	Horas	Tiempo de acción
Corticoides	↓ absorción intestinal de calcio ↓1,25(OH)D	2-5 días	Días/semanas
Denosumab	↓resorción ósea	4-10 días	4-15 semanas
Calcimiméticos	Agonistas CaSR ⇒ ↓ PTH	2-3 días	Tiempo de acción
Diálisis		Horas	Tiempo de acción

PTH: parathormona.

señalización del CaSR y condiciones asociadas con el metabolismo anormal de la vitamina D. Los antecedentes personales y familiares alertan, en muchas ocasiones, de una posible etiología genética.

Bibliografía

1. Shane E, Dinaz I. Hypercalcemia: pathogenesis, clinical manifestations, differencial diagnosis, and management. In Bilezikian JP, Bouillon R, Clemens T, Compston J, Bauer DC, Ebeling PR, eds. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 6 ed. Chicago: American Society of Bone and Mineral Research; 2006. p. 179.

2. Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker RV. Hypercalcemic disorders in children. J Bone Miner Res 2017; 32: 2157-70.

3. Lietman SA, Germain-Lee LE, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. Curr Opin Pediatr 2010; 22: 508-15.

4. Gorvin CM. Genetic causes of neonatal and infantile hipercalcemia. Pediatric Nephrology 2022; 37: 289-301.

5. Newey PJ, Hannan FM, Wilson A, Thakker RV. Genetics of monogenic disorders of calcium and bone metabolism. Clin Endocrinol 2021; [Epub ahead of print].

6. Davies JH, Shaw NJ. Investigation and management of hypercalcemia in children. Arch Dis Child 2012; 97: 533-8.

7. Justin H. Davies. Approach to the child with hypercalcaemia. Calcium and bone disorders in children and adolescents. 2 revisión. Endocr Dev 2015; 28: 101-18.

8. Rica Echevarría I, Vela Desojo A, Grau Bolado G. Metabolismo fosfocálcico. Pediatr Integral 2020; XXIV: 268–75.

9. Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 3993-4004.

10. Wysolmerski JJ. Parthyroid hormone-related: an update. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 2947-56.

11. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 2990-3011.

12. Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND, Lines KE, Valk GD, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1: latest insights. Endocr Rev 2021; 42: 133-70.

13. Plaza-Menacho I. Structure and function of RET in multiple endocrine neoplasia type 2. Endocr Relat Cancer 2018; 25: T79-90.

14. Frederiksen A, Rossing M, Hermann P, Ejersted C, Thakker RV, Frost M. Clinical features of multiple endocrine neoplasia type 4: novel pathogenic variant and review of published cases. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104: 3637-46.

15. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, Forsberg L, Presciuttini S, Bailey-Wilson J, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. Nature Genet 2002; 32: 676-80.

16. García-Castaño A, Madariaga L, Gómez-Conde S, Cordo CLR, López-Iglesias M, Garcia-Fernández Y, et al. Five patients with disorders of calcium metabolism presented with GCM2 gene variants. Sci Rep 2021; 3: 2968.

17. Costa-Guda J, Soong CP, Parekh VI, Agarwal SK, Arnold A. Germline and somatic mutations in cyclinβ dependent kinase inhibitor genes CDKN1A, CDKN2B, and CDKN2C in sporadic parathyroid adenomas. Horm Cancer 2013; 4: 301-7.

18. García-Castaño A, Madariaga L, Pérez de Nanclares G, Ariceta G, Gaztambide S, Castaño L. Novel mutations associated with inherited human calcium-sensing receptor disorders: a clinical genetic study. Eur J Endocrinol 2019; 180: 59-70.

19. Schlingmann KP, Ruminska J, Kaufmann M, Dursun I, Patti M, Kranz B, et al. Autosomal-recessive mutations in SLC34A1 encoding sodium-phosphate cotransporter 2A cause idiopathic infantile hypercalcemia. J Am Soc Nephrol 2016; 27: 604-14.

20. Hunt R. Subcutaneous fat necrosis of the newborn. UpToDate. Literature review current through: Feb 2022. URL: https://www.uptodate.com/contents/subcutaneous-fat-necrosis-of-the-newborn#. Fecha última consulta: 04.03.2022.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2022; 13 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.746

METABOLISMO MINERAL Y HUESO

Enfermedad metabólica ósea del prematuro

Metabolic bone disease in preterm infants

Silvia Marín

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Introducción

La enfermedad metabólica ósea del prematuro (EMOP) consiste en una alteración de la mineralización ósea que afecta principalmente a recién nacidos pretérmino y que condiciona una densidad mineral ósea menor que la esperada para un niño comparable en talla y edad gestacional [1]. También conocida como raquitismo u osteopenia del prematuro, actualmente se considera EMOP la denominación más apropiada.

Los recién nacidos pretérmino suponen el 11% de los nacimientos diarios en el mundo [2], y la incidencia de EMOP es difícil de cuantificar debido a diferencias en la terminología y los criterios diagnósticos. En la década de los ochenta, se estimaba que ocurría en el 55% de los prematuros nacidos con extremado bajo peso (menos de 1.000 g) y en el 23% de los recién nacidos con muy bajo peso (menos de 1.500 g) [3,4].

Gracias a la mejoría en el cuidado general del niño pretérmino, y especialmente con la fortificación de la leche materna y el uso de fórmulas especiales con alto contenido en calcio y fosfato, la incidencia ha disminuido a un 15-31% en los recién nacidos con extremado bajo peso, y hasta el 34% de éstos presenta fracturas espontáneas [5,6]. En la figura 1 puede observarse la radiografía de un niño con EMOP y una fractura

Fisiopatología

Homeostasis del hueso en el feto

En el tercer trimestre, se produce un gran aumento del volumen óseo, un aumento que es 240 veces más rápido en el feto que en el niño [4]. Los osteoblastos producen osteoide, al cual se incorporan después calcio y fosfato, y el 80% de esta acreción ósea se produce entre las semanas 24 y 37 de gestación [7]. Se ha estimado que en el tercer trimestre la acreción fetal es de 100-120 mg/Kg/día de calcio y 50-65 mg/Kg/día de fosfato [4]. Por eso es tan importante este período para la salud ósea del recién nacido y su alteración en el nacido pretérmino.

En el desarrollo del esqueleto fetal, la placenta desempeña un papel clave por dos motivos [8]. En primer lugar, porque gracias a una bomba de calcio hay un



Figura 1. Radiografía de un niño con enfermedad metabólica ósea del prematuro. Disminución de la densidad ósea, reacción perióstica y fractura trocantérica de fémur derecho.

transporte activo transplacentario y se consigue una proporción de calcio madre-feto de 1:4. En segundo lugar, la activación de vitamina D a 1,25-dihidroxivitamina D (1,25$(OH)_2$D) también se produce en la placenta, lo que es esencial para el transporte de fosfato. Así pues, en la vida fetal hay un estado de hipercalcemia, apropiado para la formación de hueso endocortical y el remodelado óseo. Todos estos procesos se ven interrumpidos en los niños pretérmino, lo que predispone a una alteración en la mineralización.

Homeostasis del hueso en el neonato

Después del nacimiento, los niños a término disminuyen un tercio su densidad ósea los primeros seis meses de vida [9]. Esto se debe al aumento de la cavidad de su médula ósea, que es más rápido que el del grosor del hueso cortical. Sin embargo, el niño a término mantiene la integridad ósea, a diferencia de lo que ocurre en el pretérmino, debido a que presentan diferentes condiciones antes y después del nacimiento.

Independientemente de la edad gestacional, se ha observado que después del nacimiento hay una disminución de la calcemia. No obstante, en las primeras 48 horas de vida, la caída de la calcemia no se acompaña del aumento esperado de hormona paratiroidea (PTH), por lo que la calcemia alcanza su punto más bajo a las 24-30 horas de vida en niños pretérmino [7]. Posteriormente, con el incremento de la PTH, el riñón aumenta la reabsorción de calcio y disminuye la de fosfato. En el hueso, la PTH estimula la resorción ósea, con la consiguiente liberación de calcio y fosfato. Y en el intestino, la PTH estimula la síntesis de 1,25$(OH)_2$D, lo que produce un aumento de la absorción intestinal de fosfato y calcio. En su conjunto, el efecto global del aumento de la PTH es la hipercalcemia y la hipofosfatemia. Si en este contexto hay una ingesta disminuida de calcio prolongada, estos cambios pueden persistir y favorecer la EMOP [1,7].

En la figura 2 se puede observar la evolución de la densidad mineral ósea aparente durante el último trimestre de gestación y el primer año de vida. Se calcula como el contenido mineral óseo/superficie ósea$^{1.5}$. En el último trimestre de embarazo, la densidad mineral ósea aparente aumenta más rápido en los niños a término (intraútero) que en los pretérmino (fuera del útero). El recién nacido a término presenta una reducción pronunciada de la densidad mineral ósea aparente en el período neonatal, seguida por una estabilización durante el primer año de vida. En los prematuros ocurre algo similar: desde el nacimiento hasta la edad corregida de 40 semanas de gestación, hay una disminución marcada de la densidad mineral ósea aparente (a diferencia de lo que ocurre intraútero), con un incremento de la mineralización después del alta [9].

Etiología y factores de riesgo

La etiología de la EMOP es multifactorial (Tabla 1). Junto con la edad gestacional, el factor de riesgo más importante asociado al desarrollo de la EMOP es el peso en el nacimiento [10]. Algunas publicaciones sugieren que todos los niños de menos de 27 semanas de gestación o peso en el nacimiento menor de 1.000 g tienen un alto riesgo de EMOP, aunque se recomienda evaluar a todos los menores de 1.500 g [11].

Clínica

El inicio de la EMOP ocurre entre la 6.ª y la 16.ª semanas de vida. Sin embargo, los signos clínicos son escasos hasta que el proceso ha avanzado y la des-

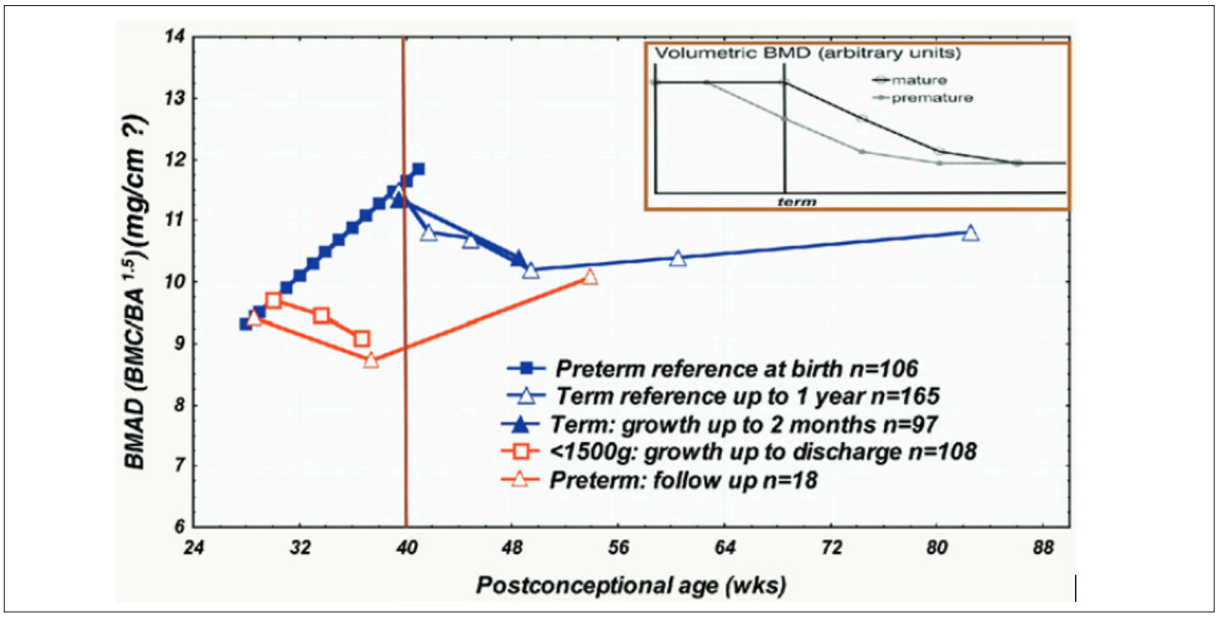


Figura 2. Evolución fisiológica de la densidad mineral ósea aparente durante el último trimestre de gestación y el primer año de vida[9].

Tabla 1. Factores de riesgo de enfermedad metabólica ósea del prematuro y mecanismo de acción[3,7].

Factor de riesgo	Mecanismo
Prematuridad	Pérdida de la mineralización intraútero
Bajo peso al nacimiento	Asociado a prematuridad y a insuficiencia placentaria (disminución del transporte placentario de minerales intraútero)
Disminución de estrógenos maternos	Aumento de la actividad de los osteoclastos y resorción ósea
Menor actividad física	Aumento de la resorción ósea
Nutrición parenteral	Limitación en el aporte de contenido mineral por precipitación
Nutrición enteral	Bajo aporte mineral y de vitamina D en la leche materna y fórmula no específica de prematuro, en comparación con aporte intraútero
Enterocolitis necrotizante	Nutrición parenteral prolongada Disminución de la absorción intestinal mineral
Colestasis	Malabsorción de vitamina D
Enfermedad pulmonar crónica	Altos requerimientos energéticos Utilización de diuréticos y glucocorticoides
Diuréticos del asa	Hipercalciuria
Glucocorticoides	Aumento de la resorción ósea, disminución de la formación ósea y reducción de la absorción de calcio intestinal
Suplementación excesiva con fosfato	Desequilibrio de la *ratio* calcio/fosfato, lo que origina un hiperparatiroidismo secundario y resorción ósea
Deficiencia de fosfato	Disminución de la absorción de calcio e hipercalciuria
Otros	Deficiencia materna de vitamina D, restricción hídrica, otras medicaciones (metilxantinas, antiepilépticos)

mineralización radiológica no es evidente hasta que se ha perdido un 20-40% de contenido mineral óseo [7]. Si hay presencia de fracturas (habitualmente en huesos largos y costillas), puede haber dolor en la manipulación, inflamación y deformidad en el lugar de la fractura, y puede condicionar un empeoramiento del manejo respiratorio y una dificultad para el destete [3,7]. Para evitar un diagnóstico tardío y la presencia de fracturas, es muy importante hacer un correcto cribado en los niños con riesgo de EMOP.

Diagnóstico

El cribado para la EMOP debería realizarse alrededor de la cuarta semana de vida [3,12]. Se recomienda realizarlo en todos los prematuros de menos de 28 semanas de gestación o menos de 1.500 g [3].

Bioquímica

Hay diferentes datos bioquímicos que orientan el diagnóstico (Tabla 2). La hipofosfatemia y la hiperfosfatasia se han considerado los mejores marcadores para el diagnóstico de EMOP [1].

La hipofosfatemia es el dato más precoz (incluso 7-14 días después del nacimiento). Un valor inferior a 5,6 mg/dL se ha asociado con datos radiológicos evidentes de EMOP [13].

La fosfatasa alcalina sérica aumenta de forma fisiológica en las primeras semanas de vida y alcanza una meseta a las 5-6 semanas de vida. Aumentos posteriores pueden sugerir una EMOP [14]. A pesar de haberse utilizado ampliamente para el diagnóstico, no hay consenso en la cifra más apropiada. Se han contemplado valores entre 500 y 900 UI/L, mostrando una sensibilidad y una especificidad diferentes para el diagnóstico [13,15,16].

Figueras-Aloy et al proponen la combinación de fosfatasa alcalina sérica > 500 UI/L y un fosfato < 4,5 mg/dL como criterio de EMOP grave, en un estudio con más de 300 prematuros en los que se trató de identificar el umbral óptimo comparando estos datos con la densidad mineral ósea [16].

En los últimos años se ha sugerido la PTH como un marcador también importante, pero no ha sido hasta

Tabla 2. Datos bioquímicos de interés en el cribado y el seguimiento de la enfermedad metabólica ósea del prematuro [1,3].

	Valor bioquímico de interés	Puntos clave
FA (UI/L)	>800 o >600 aumentando	Elevado si hay colestasis (valorar la FA ósea)
Calcio corregido (mg/dL)	<8,5	Generalmente normal Elevado: sobretratamiento Disminuido: baja ingesta o pérdidas aumentadas
Fosfato (mg/dL)	<5,5	Según la cita bibliográfica, entre 4,5 y 5,5
TRP (%)	>95 (con hipofosfatemia)	Fisiológicamente disminuida, <28 SG (VN, 78-91%) En la hipofosfatemia: TRP alta y PTH baja: déficit de fosfato TRP baja y PTH elevada: déficit de calcio
Calcio:creatinina (micción única)	3,8 mmol/mmol (1,3 mg/mg)	Límite de hipercalciuria (exceso de calcio, vitamina D, diuréticos o metilxantinas)
PTH (pg/mL)	>100	Elevada en la hipocalcemia subclínica
25(OH)vitamina D (ng/mL)	Mantener >20	Un valor < 20 ng/ml indica deficiencia

FA: fosfatasa alcalina sérica; PTH: hormona paratiroidea; SG: semanas de gestación; TRP: reabsorción tubular de fosfato; VN: valor normal.

recientemente que se ha demostrado que los pretérmino tienen valores de PTH similares a los de los adultos [17]. Valores de PTH > 100 pg/ml podrían sugerir una EMOP y beneficiarse de suplementación con calcio [18]. Además, en asociación con la reabsorción tubular de fosfato, puede ayudar a discriminar la causa de la hipofosfatemia. Un aumento de la PTH y una disminución de la reabsorción tubular de fosfato sugerirán una deficiencia de calcio, mientras que un aumento de la reabsorción tubular de fosfato (>95%) y una PTH normal o baja orientarán hacia un déficit de fosfato [1].

Radiología

La radiografía simple permite confirmar la presencia de fracturas y objetivar signos de desmineralización ósea; sin embargo, no es útil para la detección precoz de la EMOP.

La absorciometría de rayos X de doble energía es la técnica de referencia para valorar la densidad mineral ósea también en niños prematuros [16]. Una densidad mineral ósea mayor de 0,068 g/m^2 en el alta, en pretérminos de menos de 31 semanas de gestación y 1.500 g, se ha asociado con una baja probabilidad de EMOP [16]. Sin embargo, la escasa disponibilidad, la dificultad para realizarla en un niño pequeño con frecuente comorbilidad y la presencia de artefactos por el movimiento limitan su uso.

La ecografía cuantitativa provee información de la densidad mineral ósea midiendo la velocidad del sonido, y diferentes estudios han evaluado su aplicabilidad para la detección de EMOP [19]. Sin embargo, hoy en día, su uso se limita a la investigación [14].

Manejo terapéutico

La prevención y el tratamiento de la EMOP se basan en optimizar la nutrición, asegurando unos correctos aportes de calcio, fosfato y vitamina D, así como en intentar evitar las medicaciones que puedan empeorarla.

Las recomendaciones para la ingesta oral de calcio, fosfato y vitamina D difieren según la guía consultada, con aportes de minerales más altos y de vitamina D más bajos en Estados Unidos respecto a Europa (Tabla 3).

En la figura 3 se resume el manejo diagnóstico terapéutico. Para alcanzar una ingesta óptima de estos minerales es imprescindible la fortificación de la leche

Tabla 3. Recomendaciones de nutrición enteral para niños recién nacidos con muy bajo peso.

Recomendación	Calcio (mg/kg/día)	Fosfato (mg/kg/día)	Vitamina D (UI/día)
Rigo et al (2007)[20]	100-160	60-90	800-1.000
ESPGHAN (2009)[21]	120-140	60-90	800-1.000
AAP (2013)[11]	150-220	75-140	200-400

materna o la utilización de leche específica para el nacido pretérmino. Esta alimentación se recomienda mantenerla al menos hasta las 36 semanas de edad gestacional o los 2 kg de peso [22]. Alargar su uso puede considerarse en niños con restricción hídrica, nutrición parenteral prolongada o fosfatasa alcalina sérica persistentemente elevada [11].

Cuando no es posible aumentar los aportes minerales mediante la alimentación, pueden administrarse suplementos de calcio y fosfato. En los últimos años, a la PTH se le ha otorgado un valor mayor para determinar cuándo y cómo es necesario suplementar con calcio y/o fosfato en caso de no poder aumentar los aportes con la dieta [1,3]:

- En caso de hipofosfatemia con RTP elevada y PTH normal o baja: debería valorarse empezar fosfato oral (dosis inicial, 10-20 mg/kg/día; máxima, 40-50 mg/kg/día).

- En caso de hiperparatiroidismo secundario con RTP baja: debe considerarse la suplementación con calcio (dosis inicial, 20 mg/kg/día; máxima, 70-100 mg/kg/día).

La bibliografía sugiere que la retención de fosfato y la absorción de calcio son óptimas cuando la *ratio* calcio:fosfato es de 1,5:1 a 1,7:1 mg/mg, por lo que es importante mantener este cociente. Por último, hay que evitar dar simultáneamente el calcio y el fosfato y administrarlos con comidas, puesto que esto disminuiría su absorción [3].

Para un pequeño grupo de pacientes con hiperparatiroidismo secundario (PTH >100 pg/mL), principalmente en aquéllos con parenteral que no pueden recibir o aumentar los suplementos orales, puede estar indicado el tratamiento con calcitriol [1,23], que disminuiría la PTH y la pérdida de fosfato, y aumentaría la absorción intestinal de calcio y fosfato. La dosis inicial es 0,05 µg/kg/día, con un máximo de 0,2 µg/kg/día.

Por otro lado, el papel que desempeña la estimulación mecánica para promover la mineralización también debe contemplarse. Una revisión Cochrane demostró beneficios a corto plazo con actividad de 5-15 minutos/día durante 3-8 semanas [24,25].

Evolución a largo plazo

Las consecuencias de la EMOP son difíciles de estudiar, debido a los diferentes criterios diagnósticos y a la dificultad para controlar otros factores que podrían influir en la evolución de los niños pretérmino como la edad gestacional, el peso al nacimiento, la presencia de comorbilidad o tratamientos y la nutrición recibida.

Los niños prematuros a los tres meses (edad corregida: a término) presentan un contenido mineral óseo menor que el que tiene uno a término [26,27]. Sin embargo, hay controversia sobre cómo evoluciona posteriormente. Según algunos autores, a los seis meses ya presentan valores similares a los del niño a término [26,28], aunque otras publicaciones retrasan dicha recuperación a los dos años [27,29]. Por otro lado, hay trabajos en los que se demuestra una densidad mineral ósea todavía disminuida respecto al niño a término a la edad de tres [30,31] y siete años [32,33].

En cuanto a lo que sucede con la densidad mineral ósea en los adultos que fueron pretérmino, el consenso es mayor. Diferentes estudios observacionales recientes muestran una densidad mineral ósea disminuida y un menor pico de masa ósea, con una mayor frecuencia de osteopenia y osteoporosis [34-38], que *a priori* comportaría un mayor riesgo de fractura. Estos resultados fueron más evidentes en los pacientes adultos que fueron recién nacidos con muy bajo peso o peso bajo para la edad gestacional, lo que sugeriría algún tipo de programación temprana de la vida en el desarrollo esquelético.

En lo referente al riesgo de fracturas, Balasuriya et al no encontraron diferencias en la historia previa de fracturas cuando compararon adultos que habían sido pretérmino con a término [34]. Sin embargo, el estudio se realizó en adultos jóvenes (25-28 años), y las fracturas osteoporóticas aumentan su incidencia a partir de los 65 años [39].

Está documentado que los adultos que han sido recién nacidos prematuros tienen una talla menor que los que fueron a término [40,41]. Sin embargo, no hay una evidencia clara de si esta alteración del crecimiento podría estar relacionada con la presencia de EMOP. Lucas et al mostraron en un estudio de más

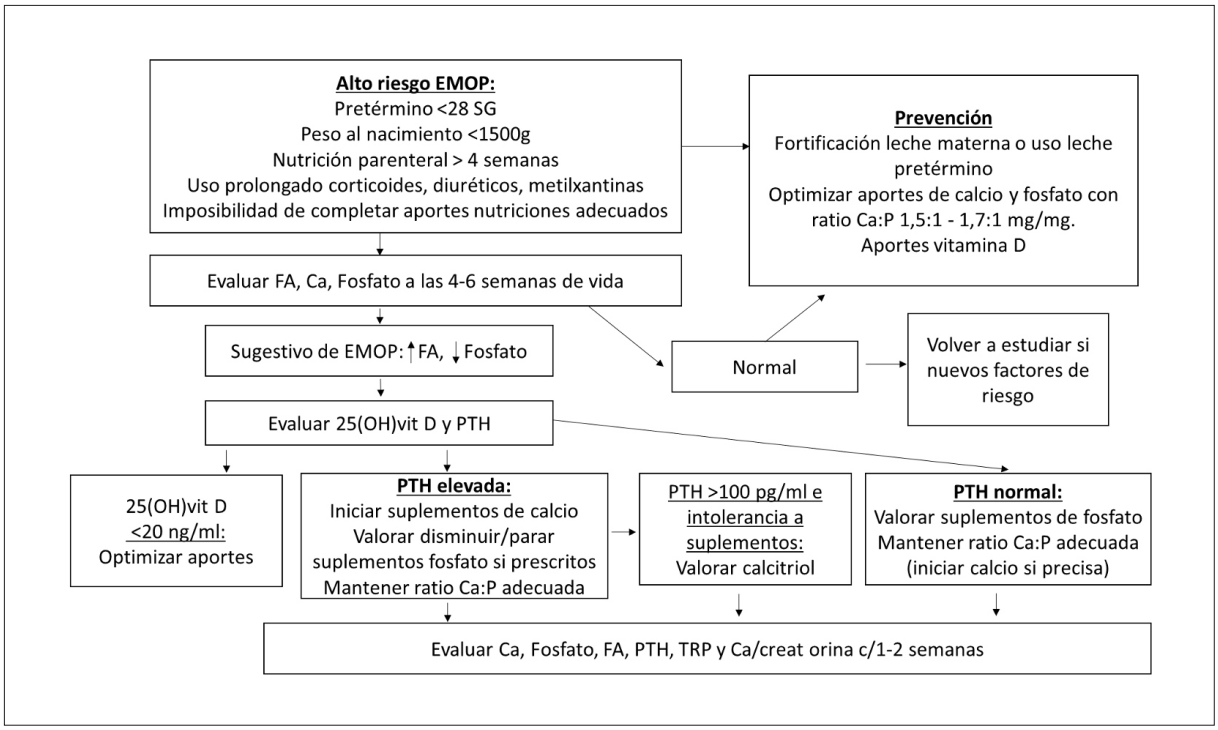


Figura 3. Algoritmo diagnóstico terapéutico para niños con alto riesgo de EMOP[1,3]. Ca: calcio; EMOP: enfermedad metabólica ósea del prematuro; FA: fosfatasa alcalina sérica; P: fósforo; PTH: hormona paratiroidea; SG: semana gestacional; TRP: reabsorción tubular de fosfato.

de 800 recién nacidos pretérmino cómo un valor de fosfatasa alcalina elevado se correlacionaba de forma independiente con una longitud menor a los 9 y a los 18 meses de vida [42]. Esta misma cohorte fue seguida entre los 9 y los 12 años de edad, y se encontró una correlación similar [43]. Estos estudios sugerirían una correlación entre la EMOP y el crecimiento en la infancia, usando el valor de fosfatasa alcalina como marcador bioquímico [3].

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. J Clin Transl Endocrinol.2014; 1: 85-91.

2. Crippa BL, Morniroli D, Baldassarre ME, Consales A, Vizzari G, Colombo L, et al. Preterm's nutrition from hospital to solid foods: are we still navigating by sight? Nutrients 2020; 12: 3646.

3. Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2019; 104: F560-6.

4. Bozzetti V, Tagliabue P. Metabolic bone disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. Ital J Pediatr 2009; 35: 20.

5. Mitchell SM, Rogers SP, Hicks PD, Hawthorne KM, Parker BR, Abrams SA. High frequencies of elevated alkaline phosphatase activity and rickets exist in extremely low birth weight infants despite current nutritional support. BMC Pediatr 2009; 9: 47.

6. Viswanathan S, Khasawneh W, McNelis K, Dykstra C, Amstadt R, Super DM, et al. Metabolic bone disease: a continued challenge in extremely low birth weight infants. J Parenter Enter Nutr 2014; 38: 982-90.

7. Chacham S, Pasi R, Chegondi M, Ahmad N, Mohanty SB. Metabolic bone disease in premature neonates: an unmet challenge. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2020; 12: 332-9.

8. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. Endocr Rev 1997; 18: 832-72.

9. Rigo J, Senterre J. Nutritional needs of premature infants: current issues. J Pediatr 2006; 149: S80-8.

10. Avila-Díaz M, Flores-Huerta S, Martínez-Muñiz I, Amato D. Increments in whole body bone mineral content associated with weight and length in pre-term

and full-term infants during the first 6 months of life. Arch Med Res 2001; 32: 288-92.

11. Abrams SA, Bhatia JJS, Corkins MR, De Ferranti SD, Golden NH, Silverstein J, et al. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. Pediatrics 2013; 131: e1676-83.

12. Golden NH, Abrams SA, Daniels SR, Corkins MR, De Ferranti SD, Magge SN, et al. Optimizing bone health in children and adolescents. Pediatrics 2014; 134: e1229-43.

13. Backström MC, Kouri T, Kuusela A-L, Sievänen H, Koivisto A-M, Ikonen RS, et al. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. Acta Paediatr 2000; 89: 867-73.

14. Rayannavar A, Calabria AC. Screening for metabolic bone disease of prematurity. Semin Fetal Neonatal Med 2020; 25: 101086.

15. Hung YL, Chen PC, Jeng SF, Hsieh CJ, Peng SSF, Yen RF, et al. Serial measurements of serum alkaline phosphatase for early prediction of osteopaenia in preterm infants. J Paediatr Child Health 2011; 47: 134-9.

16. Figueras-Aloy J, Álvarez-Domínguez E, Pérez-Fernández JM, Moretones-Suñol G, Vidal-Sicart S, Botet-Mussons F. Metabolic bone disease and bone mineral density in very preterm infants. J Pediatr 2014; 164: 499-504.

17. Matejek T, Navratilova M, Zaloudkova L, Malakova J, Maly J, Skalova S, et al. Parathyroid hormone–reference values and association with other bone metabolism markers in very low birth weight infants–pilot study. J Matern Neonatal Med 2019; 32: 2860-7.

18. Moreira A, February M, Geary C. Parathyroid hormone in neonates. J Paediatr Child Health 2013; 49: E12-6.

19. Tong L, Gopal-Kothandapani JS, Offiah AC. Feasibility of quantitative ultrasonography for the detection of metabolic bone disease in preterm infants — systematic review. Pediatr Radiol.2018; 48: 1537-49.

20. Rigo J, Pieltain C, Salle B, Senterre J. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. Acta Paediatr Int J Paediatr 2007; 96: 969-74.

21. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the european society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition committee on nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 50: 85-91.

22. Faienza MF, D'Amato E, Natale MP, Grano M, Chiarito M, Brunetti G, et al. Metabolic bone disease of prematurity: diagnosis and management. Front Pediatr 2019; 7: 143.

23. Rustico SE, Kelly A, Monk HM, Calabria AC. Calcitriol treatment in metabolic bone disease of prematurity with elevated parathyroid hormone: a preliminary study. J Clin Transl Endocrinol 2015; 2: 14-20.

24. Schulzke SM, Kaempfen S, Trachsel D, Patole SK. Physical activity programs for promoting bone mineralization and growth in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2014; 4: CD005387.

25. Stalnaker KA, Poskey GA. Osteopenia of prematurity: does physical activity improve bone mineralization in preterm infants? Neonatal Netw 2016; 35: 95-104.

26. Lapillonne AA, Glorieux FH, Salle BL, Braillon PM, Chambon M, Rigo J, et al. Mineral balance and whole body bone mineral content in very low-birth-weight infants. Acta Paediatr Suppl 1994; 405: 117-22.

27. Yeste D, Almar J, Demente M, Güssinye M, Audi L, Carrascosa A. Areal bone mineral density of the lumbar spine in 80 premature newborns. a prospective and longitudinal study. J Pediatr Endocrinol Metab 2004; 17: 959-66.

28. Quintal VS, Diniz EMA, de F. Caparbo V, Pereira RMR. Bone densitometry by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) in preterm newborns compared with full-term peers in the first six months of life. J Pediatr (Rio J) 2014; 90: 556-62.

29. Bergner EM, Shypailo R, Visuthranukul C, Hagan J, O'Donnell AR, Hawthorne KM, et al. Growth, body composition, and neurodevelopmental outcomes at 2 years among preterm infants fed an exclusive human milk diet in the neonatal intensive care unit: a pilot study. Breastfeed Med 2020; 15: 304-11.

30. Mihatsch W, Martín ID, Barrios-Sabador V, Couce ML, Martos-Moreno G, Argente J, et al. Bone mineral density, body composition, and metabolic health of very low birth weight infants fed in hospital following current macronutrient recommendations during the first 3 years of life. Nutrients 2021; 13: 1-20.

31. Mihatsch W, Thome U, de Pipaon MS. Update on calcium and phosphorus requirements of preterm infants and recommendations for enteral mineral intake. Nutrients 2021; 13: 1470.

32. Abou Samra H, Stevens D, Binkley T, Specker B. Determinants of bone mass and size in 7-year-old former term, late-preterm, and preterm boys. Osteoporos Int 2009; 20: 1903-10.

33. Zamora SA, Belli DC, Rizzoli R, Slosman DO, Bonjour J-P. Lower femoral neck bone mineral density in prepubertal former preterm girls. Bone 2001; 5: 424-7.

34. Balasuriya CND, Evensen KAI, Mosti MP, Brubakk AM, Jacobsen GW, Indredavik MS, et al. Peak bone mass and bone microarchitecture in adults born with low birth weight preterm or at term: a cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2017 ; 102: 2491-500.

35. Haikerwal A, Doyle LW, Patton G, Garland SM, Cheung MM, Wark JD, et al. Bone health in young adult survivors born extremely preterm or extremely low birthweight in the post surfactant era. Bone 2021; 143: 115648.

36. Fewtrell MS, Williams JE, Singhal A, Murgatroyd PR, Fuller N, Lucas A. Early diet and peak bone mass: 20 year follow-up of a randomized trial of early diet in infants born preterm. Bone 2009; 45: 142-9.

37. Buttazzoni C, Rosengren B, Tveit M, Landin L, Nilsson JÅ, Karlsson M. Preterm children born small for gestational age are at risk for low adult bone mass. Calcif Tissue Int 2016; 98: 105-13.

38. Hovi P, Andersson S, Järvenpää AL, Eriksson JG, Strang-Karlsson S, Kajantie E, et al. Decreased bone mineral density in adults born with very low birth weight: a cohort study. PLoS Med 2009; 6: e1000135.

39. Xie LF, Alos N, Cloutier A, Béland C, Dubois J, Nuyt AM, et al. The long-term impact of very preterm birth on adult bone mineral density. Bone Rep 2018: 10: 100189.

40. Mihatsch W, Fewtrell M, Goulet O, Molgaard C, Picaud JC, Senterre T, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: calcium, phosphorus and magnesium. Clin Nutr 2018; 37: 2360-5.

41. Fewtrell MS. Does early nutrition program later bone health in preterm infants? Am J Clin Nutr 2011; 94 (6 Suppl): S1870-3.

42. Lucas A, Brooke G, Morley R. High alkaline phosphatase activity and growth in preterm neonates. Arch Dis Chil. 1989; 64: 902-9.

43. Fewtrell MS, Cole TJ, Bishop NJ, Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ, et al. Neonatal factors predicting childhood height in preterm infants: evidence for a persisting effect of early metabolic bone disease? J Pediatr 2000; 137: 668-73.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2022; 13 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.737

Quistes pituitarios y otros hallazgos en niños y adolescentes. ¿Son realmente incidentales?

Pituitary cysts and other findings in children and adolescents: Are they really incidental?

Élida Vázquez Méndez

Radiología pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Objetivos docentes

Desde la introducción de la resonancia magnética (RM) para el estudio de la región hipotalámico-hipofisaria, la presencia de los llamados hallazgos incidentales (incidentalomas) se ha convertido en fuente de preocupación para los radiólogos y para los pediatras tanto en lo que respecta a su significado (¿son realmente incidentales?) como en su evaluación y manejo. En la bibliografía existía una información limitada sobre el abordaje clinicorradiológico adecuado para el diagnóstico y el tratamiento de estos hallazgos en la edad pediátrica, si bien han ido surgiendo artículos recientes que intentan estandarizar ciertas claves para su diagnóstico y seguimiento.

Los principales objetivos docentes de esta ponencia son:

a. Proporcionar información práctica para radiólogos y pediatras sobre la incidencia de lesiones incidentales del eje hipotalámico-hipofisario en niños y adolescentes.
b. Definir la técnica de imagen de RM óptima para diferenciar estos hallazgos de condiciones como los microadenomas y realizar una interpretación adecuada de los hallazgos.
c. Determinar si estas lesiones pueden están relacionadas o no con los síntomas del paciente y los datos hormonales.
d. Plantear una estrategia estándar para el seguimiento por imagen y el posible tratamiento de estas entidades.

Introducción

El llamado incidentaloma pituitario es una lesión que se detecta incidentalmente en estudios de imagen o en la autopsia en un paciente sin signos, síntomas o anomalías de laboratorio atribuibles a ella, como pueden ser la disfunción endocrina o síntomas relacionados con el efecto de masa (cefalea o cambios visuales) [(1)]. La mayoría de la bibliografía existente sobre la prevalencia e incidencia de estos incidentalomas se refiere a la población adulta [(2)]. En el mayor metaanálisis de estudios de autopsia, Molitch comunicó una prevalencia media promedio de incidentalomas pituitarios del 10,7% (1,5-27%) [(3)].

En esta ponencia discutiremos los diversos hallazgos incidentales que se descubren a menudo en los exámenes de RM pediátrica, realizados por síntomas relacionados o no. Proporcionaremos datos prácticos sobre quistes hipofisarios y otros hallazgos, con casos representativos, en correlación con los datos clínicos y hormonales, esperando que resulten útiles para radiólogos y pediatras, basados en una experiencia de 30 años en un centro terciario de referencia.

Quistes pituitarios

Los avances en la técnica de imagen por RM han permitido la detección incidental de casos cada vez más numerosos de estas minúsculas lesiones hipofisarias, que, en pacientes jóvenes, suelen corresponder a quistes de la *pars intermedia*. En un estudio de 341 pacientes menores de 15 años, se encontró una lesión quística hipofisaria en el 1,2% de los pacientes asintomáticos [(4)]. El principal problema es que estas lesiones a menudo se interpretan como microadenomas, pero ciertas características de la RM y su ubicación típica permiten diferenciar estas dos condiciones. En niños son principalmente pequeños quistes de la hendidura de Rathke, lesiones bien delimitadas ubicadas entre los lóbulos hipofisarios anterior y posterior, con intensidad de señal homogénea y ausencia de realce tras la administración de contraste. Por el contrario, los microadenomas en la edad pediátrica se ubican normalmente dentro del parénquima de la adenohipófisis, están parcial o completamente rodeados por tejido hi-

pofisario normal y generalmente realzan después de la administración de contraste, particularmente en la técnica de RM dinámica.

Los quistes de la hendidura de Rathke son lesiones intraselares no neoplásicas derivadas de restos de la bolsa de Rathke embrionaria, debido a que esta bolsa no involuciona tras la formación de adenohipófisis y neurohipófisis. La bolsa de Rathke es un componente del conducto craneofaríngeo en desarrollo que da origen al lóbulo anterior, la *pars intermedia* y la *pars tuberalis* de la glándula pituitaria, y normalmente se cierra en el desarrollo fetal temprano [5]. Se encontraron incidentalmente estas lesiones en un 11,3% de 1.000 especímenes de autopsias de personas de 10 a 29 años y en un 13-22% de las autopsias de personas mayores [6]. Aparecen como lesiones quísticas ubicadas entre los lóbulos anterior y posterior de la hipófisis y suelen ser clínicamente asintomáticas durante toda la vida, aunque un lento aumento de tamaño puede hacerlas clínicamente evidentes más adelante en la vida, con síntomas como cefaleas, alteraciones visuales o alteraciones endocrinológicas, y disfunción, más común en los quistes con un componente supraselar [7]. Se han notificado algunos casos de niños y adolescentes con quistes sintomáticos que mostraron pubertad retrasada, pubertad precoz central, retraso del crecimiento y anomalías menstruales. Sin embargo, dada la probabilidad relativamente baja de mejoría y el potencial de empeoramiento de la función pituitaria después de la cirugía, la intervención quirúrgica podría no ser una buena opción en esta población específica si no hay síntomas evidentes debido al efecto de masa del quiste en las estructuras adyacentes, como pérdida visual o cefalea persistente [8,9]. Una reciente serie de casos publicados en pacientes pediátricos tratados quirúrgicamente mostró que la disfunción pituitaria no se resolvió en la mayoría de los pacientes [9-11].

Para la mayoría de los autores, los quistes de la *pars intermedia* son equivalentes a los quistes de la hendidura de Rathke, y en ambos son casos lesiones quísticas benignas que se han ido detectando cada vez más con la RM moderna [12]. Delman [13] describió los quistes de la *pars intermedia* como quistes a lo largo del margen posterior de la bolsa de Rathke con un diámetro anteroposterior de 1-3 mm que son generalmente asintomáticos.

Los quistes de la *pars intermedia* son casi siempre asintomáticos. Sin embargo, se han descrito síntomas debido a la compresión del tejido pituitario adyacente, desde déficits hormonales aislados a hipopituitarismo global. Un aspecto interesante es la alta de frecuencia de la pubertad precoz asociada comunicada (26%), que puede deberse, no obstante, a una enfermedad hipofisaria independiente [9]. En pacientes con un quiste sintomático, las características clínicas pueden empeorar posteriormente o mejorar espontáneamente, y es difícil predecir la influencia real sobre la hipófisis. La cefalea intensa, la disminución de la agudeza visual, los defectos del campo visual o un quiste de mayor tamaño con extensión supraselar se relacionaron con el hipopituitarismo, pero no la pubertad precoz ni el hipogonadismo.

La intensidad de la señal del quiste en las imágenes de RM varía considerablemente según el contenido del quiste [4,8]. La disfunción adenohipofisaria se ha asociado más con la hiper- o la isointensidad de señal en las imágenes de RM ponderadas en T_1 en lugar de con el tamaño del quiste, debido al alto contenido de proteínas o material mucinoso que podría inducir una respuesta inflamatoria tisular que influiría en el desarrollo de los síntomas, incluso en el caso de pequeños quistes [14]. Por el contrario, se cree que los quistes con una intensidad de señal similar al líquido cefalorraquídeo crecerían lentamente y no causarían síntomas clínicos a menos que aumentasen de tamaño.

El diagnóstico diferencial de los quistes de la *pars intermedia* incluye principalmente microadenomas, dermoides, quistes epidermoides, quistes aracnoideos y craneofaringiomas quísticos [15]. Parker et al [16] evaluaron ciertas características de la RM que permiten diferenciar el quiste de Rathke del adenoma pituitario quístico, como el nivel líquido-líquido, la localización fuera de la línea media y la presencia de septos o tabiques (que favorecen el adenoma quístico), frente a la presencia de un nódulo intraquístico (que favorece el quiste de Rathke). Estos nódulos no suelen verse en mi experiencia, como en la de otros autores, probablemente por el relativamente pequeño tamaño de los quistes y la isointensidad del nódulo con respecto a la señal interna de la lesión [17]. Los quistes dermoides y epidermoides surgen en la línea media; el dermoide, por lo general, contiene grasa y muestra una señal hiperintensa en las imágenes en T_1, mientras que el epidermoide tiene una señal similar al líquido cefalorraquídeo, pero muestra una difusión restringida. Los quistes aracnoideos pueden ser intraselares o supraselares. Todos estos quistes no realzan después de la administración de gadolinio. Los craneofaringiomas pueden ser de naturaleza predominantemente quística, sólida o mixta; los craneofaringiomas quísticos son generalmente supraselares, con una glándula pituitaria normal identificada inferiormente, tienen realce de la pared del tumor o realce del componente sólido y con frecuencia se presentan con calcificación; rara vez son asintomáticos, pues tienen un comportamiento localmente agresivo, infiltrando estructuras adyacentes y causando síntomas [18]. En mi experiencia, los quistes de la *pars intermedia* son todos intraselares y sin evidencia de calcificación o nódulos intraquísticos.

Respecto al seguimiento de los quistes pituitarios, un artículo del American College of Radiology sobre su tratamiento recomienda no realizar más estudios o

seguimiento de un quiste simple, considerado como quiste de la *pars intermedia*, si no hay efecto de masa en las estructuras circundantes [19,20]. Boguszewski et al clasifican los incidentalomas en micro- (<10 mm) o macroincidentalomas (≥10 mm) según su tamaño. En los estudios de RM retrospectivos, tienen una frecuencia distinta: del 10 al 38% en los microincidentalomas, mientras que los porcentajes de macroincidentalomas son mucho menores y varían del 0,16 al 0,3% [21]. Siguiendo las recomendaciones de estos autores, los microincidentalomas tendrían un curso benigno y no necesitarían seguimiento prolongado, mientras que los macroincidentalomas (sin efecto masa significativo) precisarían observación y seguimiento más prolongado.

Nuestra serie

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de 25 niños y adolescentes con quistes pituitarios diagnosticados con imágenes de RM en nuestro hospital desde enero de 2010 a diciembre de 2017. La clínica, los parámetros hormonales y los hallazgos de imagen se analizaron en los pacientes seleccionados. El tamaño y las características de la imagen (intensidad de señal en las diferentes secuencias de RM), así como la evolución de las lesiones en los pacientes que tuvieron RM de seguimiento, se presentan en la tabla 1.

Los casos revisados incluyeron 25 pacientes (14 hombres y 11 mujeres), con una edad media en el momento del diagnóstico de 4,6 años (rango: 2-17). No hubo seguimiento por RM en ocho pacientes, si bien se confirmó que todos ellos permanecían asintomáticos por revisión de la historia clínica compartida. Un total de 17 pacientes tuvieron seguimiento por imagen, con un período de seguimiento medio de 4,3 años (variable entre 6 meses y 10 años). Cinco pacientes mostraron en la RM quistes hipointensos en

Tabla 1. Características clínicas y de resonancia magnética (RM) en nuestra serie de pacientes pediátricos con quistes de la *pars intermedia*[a].

Paciente	Edad/sexo	Datos clínicos	Tamaño del quiste	Intensidad de la señal	Evolución
1	2 años/F	Telarquia	3 × 4 mm	Hipo en T_1/hiper en T_2	Estable
2	2 años/M	Retraso, cefalea	3 × 4 mm	Hipo en T_1/hiper en T_2	Sin seguimiento
3	2 años/M	Cardiopatía, TGV	8 × 7 mm	Hipo en T_1/ hiper en T_2	Sin seguimiento
4	5 años/F	PPC	3 × 2 mm	Iso en T_1/hipo en T_2	Sin seguimiento
5	5 años/F	PPC	4,5 × 3 mm	Hipo en T_1/hiper en T_2	Estable a los cinco años
6	6 años/M	Talla baja	4 × 3 mm	Hipo en T_1/ hipo en T_2	Estable a los dos años
7	7 años/M	Déficit de GH	7 × 6 mm	Hiper en T_1/hipo en T_2	Estable
8	7 años /F	PPC	3 × 4 mm	Iso en T_1/hipo en T_2	Estable a los cuatro años
9	7 años/M	Déficit de GH	6 × 3 mm	Iso en T_1/hipo en T_2	Estable a los seis meses
10	8 años/M	Déficit de GH	3 × 4 mm	Hipo en T_1/hipo en T_2	Sin seguimiento
11	8 años/F	PPC	3 × 4 mm	Iso en T_1/iso en T_2	Estable a los cuatro años
12	8 años/M	PPC	6 × 5 mm	Iso en T_1/iso en T_2	Estable
13	9 años /F	Déficit de GH	6 × 3 mm	Hiper en T_1/hipo en T_2	Estable a los 10 años
14	10 años/M	PPC	3 × 3 mm	Hiper en T_1/hipo en T_2	Sin seguimiento
15	10 años/F	Déficit de GH	5 × 3 mm	Iso en T_1/hipo en T_2	Sin seguimiento
16	10 años/F	PPC	10 × 7 mm	Hiper en T_1/hipo en T_2	Estable al año
17	11 años/F	Déficit de GH	3 × 4 mm	Hipo en T_1/hipo en T_2	Sin seguimiento
18	11 años/M	Déficit de GH	3 × 2 mm	Iso en T_1/hipo en T_2	Estable a los dos años
19	12 años/M	DSO/cefalea	4,5 × 3 mm	Hiper en T_1/hipo en T_2	Estable a los dos años
20	12 años/M	Déficit de GH	7 × 5 mm	Iso en T_1/hipo en T_2	Sin seguimiento
21	13 años/M	Déficit de GH	13 × 9 mm	Hiper en T_1/hipo en T_2	Estable a los tres años
22	13 años/M	Déficit de GH	5 × 4 mm	Hiper en T_1/hiper en T_2	Estable a los cuatro años
23	15 años/F	Epilepsia	3,5 × 1,5 mm	Hipo en T_1/hipo en T_2	Sin seguimiento
24	15 años/M	Cefalea	9 × 8 mm	Hiper en T_1/hipo en T_2	Estable al año
25	17 años/F	Asintomática	11 × 7 mm	Hiper en T_1/hipo en T_2	Estable a los cuatro años

F: femenino; GH: hormona de crecimiento; M: masculino; PPC: pubertad precoz central. TGV: transposición de grandes vasos; DSO: Displasia septo-óptica. [a] Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de 25 niños y adolescentes con quistes pituitarios diagnosticados por RM desde enero de 2010 a diciembre de 2017. Se analizaron la clínica, los parámetros hormonales y los hallazgos de imagen en los pacientes seleccionados. Se presentan en la tabla el tamaño y las características de imagen (intensidad de señal en las diferentes secuencias de RM), así como la evolución de las lesiones en los pacientes que tuvieron RM de seguimiento.

secuencias ponderadas en T_1 e hiperintensos en T_2, 11 tuvieron quistes isointensos o hipointensos en T_1 e hipointensos en T_2, mientras que un total de nueve mostraban hiperseñal en T_1 e hipointensidad en T_2, atribuible a un alto contenido proteico intraquístico. En cuanto al tamaño, el diámetro máximo en nuestros pacientes fue de 10-11 mm, aunque la mayoría fue inferior a 10 mm (Figuras 1 y 2). Todos los quistes se mantuvieron estables en tamaño, si bien algunos con seguimiento más prolongado evolucionaron a un mayor contenido hiperintenso en T_1 (contenido hiperproteico). En dos casos, se demostró que el quiste provocaba desviación del tallo pituitario. Por otro lado, todos los pacientes que recibieron tratamiento médico para el déficit de hormona de crecimiento o la pubertad precoz central respondieron de manera adecuada a esta terapéutica. Ninguno de nuestros pacientes se consideró candidato a cirugía, y todos fueron tratados con actitud conservadora.

Las lesiones con alta intensidad en las imágenes ponderadas en T_1 y baja intensidad en las imágenes ponderadas en T_2 fueron más comunes en nuestro estudio que en las series notificadas en la bibliografía previa. La mayoría de estos quistes fueron también hipointensos en FLAIR y CISS, mientras que algunos quistes (dos en nuestra serie) demostraron restricción en el estudio de difusión.

Por otra parte, varios de nuestros pacientes tuvieron una exploración de RM proveniente de otros centros, incluso alguna de nuestro hospital, con un diagnóstico inicial de microadenoma, con las consiguientes repercusiones en el tratamiento y la preocupación de las familias. El diagnóstico diferencial con lesiones sólidas, principalmente con microadenomas, es, no obstante, relativamente sencillo si se aplican rigurosamente los criterios de RM necesarios para un diagnóstico certero (Tabla 2).

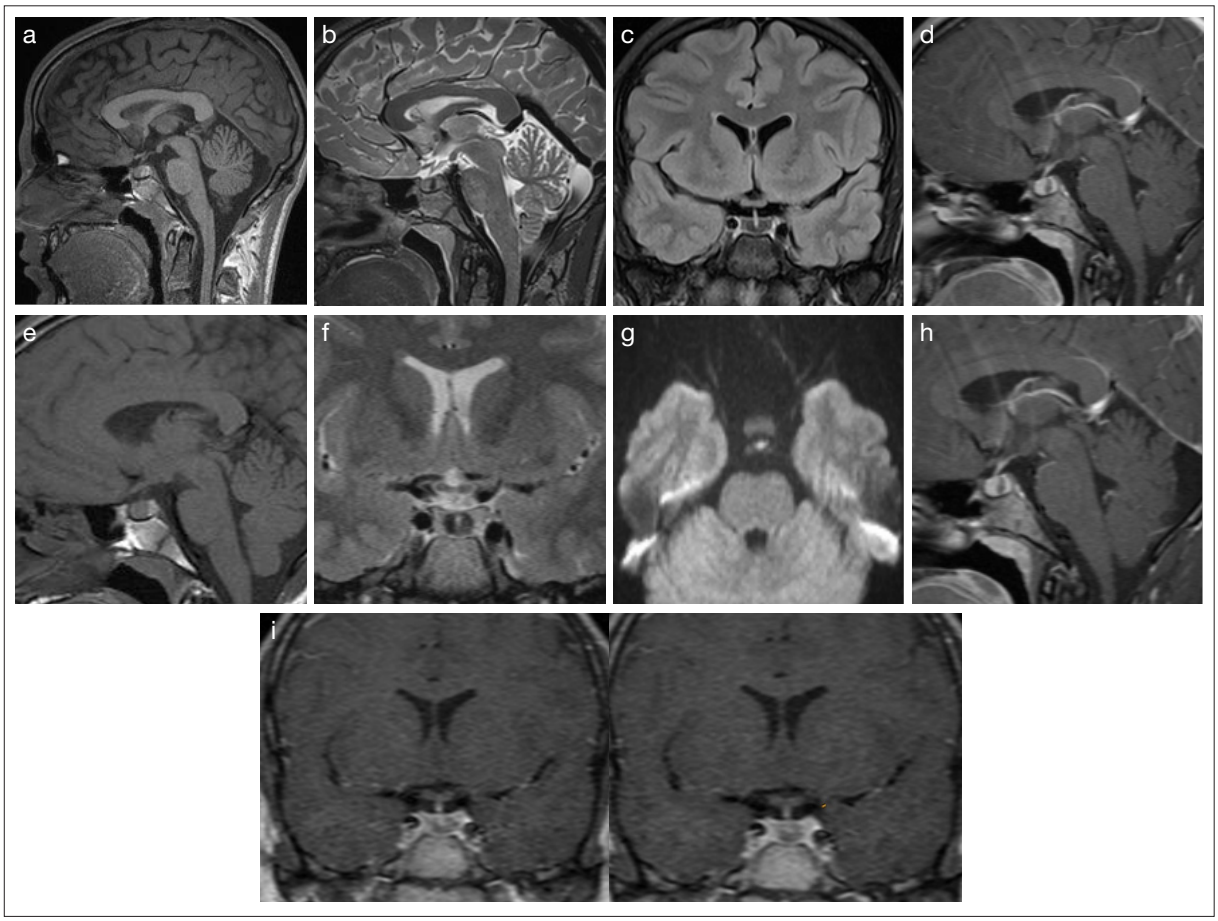


Figura 1. Paciente varón de 15 años con hallazgo casual de quiste hipofisario en el estudio por cefaleas. Imágenes de resonancia magnética, a) sagital T_1, b) sagital T_2, c) coronal FLAIR y d) sagital T_1 poscontraste, que muestran lesión quística hiperintensa en T_1, hipointensa en T_2 y FLAIR, sin realce tras contraste, altamente sugestiva de quiste de la *pars* intermedia con contenido hiperproteico. Se realiza un estudio hormonal que resulta normal. La resonancia magnética de seguimiento a los seis meses muestra la lesión quística, con las mismas características, con discreta restricción en difusión y estable en tamaño, sagital T_1 (d), coronal T_2 (e), en difusión (f) y sagital T_1 poscontraste (g). Las imágenes coronales T_1 (h, i) del estudio dinámico ponen de manifiesto la ausencia de realce de la lesión. El paciente permanece asintomático pasados ya varios años.

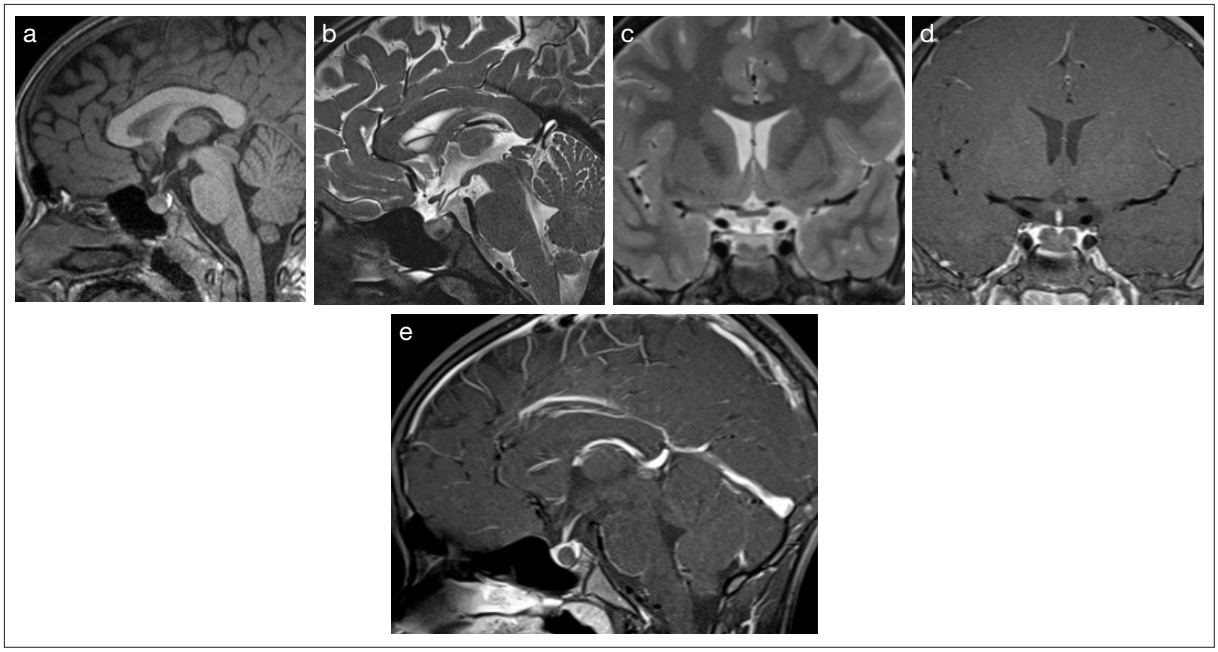


Figura 2. Paciente varón de 13 años con talla baja y déficit de GH. Imágenes de resonancia magnética de 2010, a) sagital en T_1, b) sagital en T_2, c) coronal en T_2, d) coronal en T_1 poscontraste y e) sagital en T_1 poscontraste, que muestran la lesión quística parcialmente hiperintensa en T_1, hipointensa en T_2, sin realce tras contraste, compatible con quiste de la *pars* intermedia. No hubo cambios significativos en cinco resonancias magnéticas de seguimiento, la última realizada en 2013.

Tabla 2. Quistes de la *pars intermedia*. Propuesta de criterios diagnósticos[a].

Localización	Entre la adeno- y la neurohipófisis en el plano sagital, en la línea media, aunque pueden lateralizarse ligeramente en el plano coronal
Intensidad de la señal	Variable en T_1, si bien la mayoría es hipointensa en T_2 y CISS, y puede mostrar restricción en difusión (sobre todo, en las imágenes coronales)
Comportamiento tras contraste intravenoso	Sin realce significativo tras la administración de contraste. Se puede constatar la ausencia de realce precoz en el estudio dinámico y de realce tardío en las secuencias en T_1 3D, y demostrarse mejor en la imagen en plano sagital en T_1 de adquisición tardía y con supresión grasa. Si hay dudas, se puede realizar la adquisición de la secuencia dinámica en el plano sagital
Tamaño	El diámetro máximo en nuestros pacientes fue de 10-11 mm, si bien la mayoría fue inferior a 10 mm. Todos los quistes se mantuvieron estables en tamaño
Evolución	La mayoría (en nuestra serie todos) permanece estable en tamaño durante el seguimiento, si bien pueden cambiar su intensidad de señal, normalmente hacia una hiperintensidad de señal en T_1 e hipointensidad de señal en T_2, con relación al aumento del contenido proteico intraquístico
Correlación clínica y hormonal	Siempre se ha de establecer una correlación con los parámetros hormonales y con la clínica del paciente
Seguimiento por resonancia magnética	Se aconseja un seguimiento evolutivo de la lesión, con resonancia magnética inicial a los seis meses, seguida de resonancia magnética al año y posteriormente espaciando los controles

[a] Basados en nuestra experiencia y en la bibliografía revisada, proponemos unos criterios para poder diagnosticar de manera fidedigna por RM un hallazgo hipofisario como quiste de la pars intermedia en niños y adolescentes.

Variantes del desarrollo: hiperplasia/hipertrofia pituitaria

La glándula hipófisis en fetos y lactantes menores de 2 meses es globulosa e hiperintensa en las secuencias en T_1, sin poder diferenciar la adenohipófisis de la neurohipófisis, apariencia que se atribuye a la intensa actividad celular glandular durante este período del desarrollo, con altos niveles de síntesis proteica [22]. Esta hiperintensidad de señal relativa de la adenohipófisis va disminuyendo durante el primer año de vida, probablemente por la disminución progresiva de los niveles de la hormona de crecimiento, secundariamente a la retroalimentación negativa del factor de crecimiento seudoinsulínico I. Asimismo, el lóbulo posterior o la neurohipófisis normal muestran una señal hiperintensa, atribuible a los fosfolípidos presentes en las membranas de las vesículas que contienen

una proteína transportadora (neurofisina) y la hormona antidiurética. Entre los lóbulos anterior y posterior, se encuentra un lóbulo intermedio, la *pars intermedia*, que es vestigial, un sitio potencial para la formación de pequeños quistes de Rathke no funcionales [23-25].

Posteriormente, la altura de la glándula pituitaria va disminuyendo con la edad y el margen superior de la glándula se torna más aplanado. El tamaño posterior en la infancia puede ser variable y no siempre se correlaciona con la actividad hormonal, pero menos de 3 mm en altura o más de 5 mm se considera sospechoso de patología. Para una referencia más exacta del tamaño pituitario normal según la edad, hay excelentes artículos en la bibliografía que correlacionan los tres diámetros, aunque el más utilizado es el diámetro vertical o altura, así como el volumen de la glándula, volumen que se calcula como el de un elipsoide (producto de los tres diámetros dividido entre 2 [26]. El tallo pituitario no debería exceder 2-3 mm en su diámetro transverso.

Aunque por imagen la hipertrofia es indistinguible de la hiperplasia hipofisaria, la hipertrofia se refiere a un hallazgo asociado con una función hormonal normal, mientras que la hiperplasia puede deberse a un agrandamiento fisiológico (como la pubertad o el embarazo) o uno patológico causado por fallo del órgano terminal (por ejemplo, hipotiroidismo primario o enfermedad de Addison) [26,27]. En ambos casos, por imagen observaremos una glándula pituitaria aumentada de tamaño, con aspecto superior convexo, con una altura mayor de 8 mm en los hombres y mayor de 10 mm en las mujeres. Se ha descrito el síndrome del ovario poliquístico como causa de hiperplasia hipofisaria, pero esto continúa siendo discutible [28].

Los hallazgos que son indicios de una hiperplasia puberal incluyen el agrandamiento pituitario simétrico, la convexidad superior, la señal normal y homogénea de adeno- y neurohipófisis, y el realce de contraste también homogéneo [21] (Figura 3). En diferentes series, el 25-50% de las mujeres sanas de 18 a 35 años presentó un contorno pituitario superior convexo, pero la altura pituitaria superaba los 9 mm en menos del 0,5% de los casos [28,29]. Es interesante observar que, en las escasas series donde se realizó seguimiento seriado con RM, no se demostró cambio en el tamaño pituitario, lo cual podría apuntar a la existencia de variaciones normales del tamaño glandular, con persistencia en el tiempo, no atribuibles sólo a eventos hormonales transitorios, como la pubertad [29].

La guía de práctica clínica de la Endocrine Society recomienda que todos los pacientes con hiperplasia pituitaria, independientemente de su tamaño, deben someterse a evaluaciones de laboratorio para descartar hipopituitarismo e hipersecreción hipofisaria. Una vez que la edad, el sexo, el contexto clínico y los estudios de laboratorio respaldan la hiperplasia/hipertrofia fisiológica, puede no ser necesario un seguimiento a largo plazo [30].

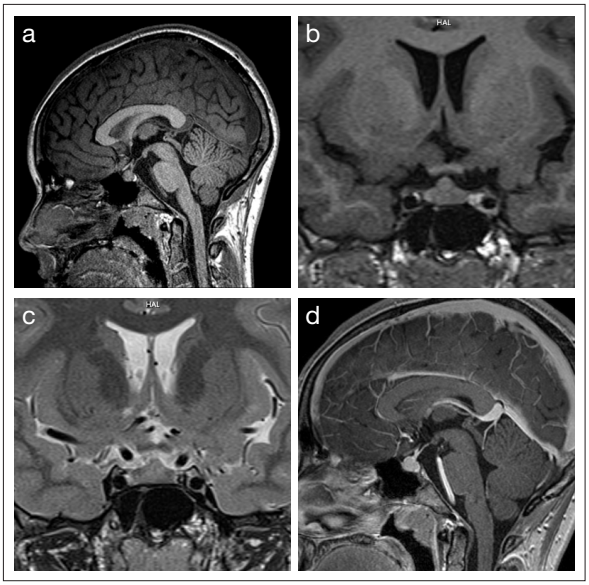


Figura 3. Paciente femenina de 11 años con pubertad adelantada. Imágenes de resonancia magnética de 2020, a) sagital en T_1, b) coronal en T_1, c) coronal en T_2 y d) sagital en T_1 poscontraste, que muestran una hipófisis aumentada de tamaño, con borde superior convexo, con preservación de neurohipófisis brillante en T_1, con intensidad de señal homogénea y realce tras contraste también homogéneo, compatibles con hipertrofia puberal fisiológica. No hubo cambios en el tamaño y la morfología de la glándula en la resonancia magnética de control realizada tras un año.

Silla turca vacía: incidental o no tan incidental

Se define como una hernia de las leptomeninges y el espacio subaracnoideo hacia la silla turca, asociada con estiramiento del tallo pituitario y aplanamiento de la glándula pituitaria contra el suelo sellar. Se clasifica en secundaria (por adenomas hipofisarios con necrosis, infecciosa, vascular, autoinmune, traumática, por cirugía o radioterapia) y primaria (debida a una formación congénita incompleta del diafragma sellar y/o causas como el aumento intermitente de la presión intracraneal). Se describe como un hallazgo incidental en el 5,5-35% de las personas, y es más frecuente en las mujeres (4/1) y en los obesos [31].

La incompetencia del diafragma sellar se considera esencial en la formación de la silla turca parcialmente vacía y se ha demostrado en el 22-77% de los casos, aunque otros factores son relevantes, particularmente la hipertensión intracraneal, pues se encuentra una presión de líquido cefalorraquídeo basal elevada hasta en el 84% de los pacientes, y es probable que refleje una absorción alterada del líquido cefalorraquídeo.

La clasificación neurorradiológica distingue entre silla turca parcial y completamente vacía, según que me-

nos o más del 50% de la cavidad sellar esté ocupada por líquido cefalorraquídeo, con espesor del tejido glandular menor de 2 mm en la completa. Los quistes aracnoideos o de Rathke pueden similar una silla turca vacía, pero, en estos casos, el tallo pituitario estará desplazado. La imagen de silla turca parcialmente vacía generalmente permanece constante, pero, dado el riesgo teórico de progresión, una reevaluación a largo plazo, incluso en ausencia de indicaciones clínicas, es razonable.

El síndrome Primary Empty Sella (PES) incluye trastornos endocrinos (hiperprolactinemia leve y variable grado de hipopituitarismo), neurológicos y oftalmológicos. Aproximadamente el 10% de los pacientes tiene dolor de cabeza inespecífico, mientras que los defectos del campo visual son raros y generalmente asociados con aumento de la presión intracraneal. La incidencia en la infancia varía significativamente con los diferentes artículos, que van desde el 1,2% en sujetos sin defectos hipofisarios al 11% en niños y adolescentes con trastornos hipotalámicos o hipofisarios; en particular, se observó con mayor frecuencia (35%) en sujetos con deficiencia múltiple, pero también en la deficiencia de la hormona de crecimiento, el hipogonadismo hipogonadótropo, la pubertad tardía y la pubertad precoz. El hipopituitarismo y las anomalías visuales son más frecuentes en los niños que en los adultos, mientras que no se ha notificado relación con la diferencia de género o la obesidad. Los niños con silla turca parcialmente vacía deben tener una evaluación endocrina, neurológica y oftalmológica, junto con un minucioso seguimiento. Una atención particular debe prestarse a posibles asociaciones con causas genéticas de los defectos hormonales hipotalámico-hipofisarios [32].

Como conclusión, el hallazgo de una silla turca parcialmente vacía no debe considerarse un mero incidentaloma. Debemos ser conscientes de sus diferentes presentaciones clínicas. Los casos asintomáticos no requieren tratamiento, pero se recomienda encarecidamente un seguimiento periódico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

Bibliografía

1. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 894-904.

2. Souteiro P, Maia R, Santos-Silva R, Figueiredo R. Pituitary incidentalomas in paediatric age are different from those described in adulthood. Pituitary 2019; 22: 124-28.

3. Molitch ME. Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009; 23: 667-75.

4. Takanashi J, Tada H, Barkovich AJ, Saeki N, Kohno Y. Pituitary cysts in childhood evaluated by MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2005; 26: 2144-7.

5. Solov'ev GS, Bogdanov AV, Panteleev SM, Yanin VL. Embryonic morphogenesis of the human pituitary. Neurosci Behav Physiol 2008; 38: 829-33.

6. Raper DM, Besser M. Clinical features, management and recurrence of symptomatic Rathke's cleft cyst. J Clin Neurosci 2009; 16: 385-9.

7. Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, Osamura Y. Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens. Radiology 1994; 193: 161-4.

8. Oh YJ, Park HK, Yang S, Song JH, Hwang IT. Clinical and radiological findings of incidental Rathke's cleft cysts in children and adolescents. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2014; 19: 20-6.

9. Jahangiri A, Molinaro AM, Tarapore PE, Blevins L Jr, Auguste KI, Gupta N, et al. Rathke cleft cysts in pediatric patients: presentation, surgical management, and postoperative outcomes. Neurosurg Focus 2011; 31: E3.

10. Zada G, Ditty B, McNatt SA, McComb JG, Krieger MD. Surgical treatment of Rathke cleft cysts in children. Neurosurgery 2009; 64: 1132-7.

11. Frazier JL, Chaichana K, Jallo GI, Quinones-Hinojosa A. Combined endoscopic and microscopic management of pediatric pituitary region tumors through one nostril: technical note with case illustrations. Childs Nerv Syst 2008; 24: 1469-78.

12. Lim HH, Yang SW. Risk factor for pituitary dysfunction in children and adolescents with Rathke's cleft cysts. Korean J Pediatr 2010; 53: 759-65.

13. Delman BN. Imaging of pediatric pituitary abnormalities. Endocrinol Metab Clin N Am 2009; 38: 673-98.

14. Mahdi ES, Webb RL, Whitehead MT. Prevalence of pituitary cysts in children using modern magnetic resonance imaging techniques. Pediatr Radiol 2019; 49: 1781-7.

15. Nishioka H, Haraoka J, Izawa H, Ikeda Y. Magnetic resonance imaging, clinical manifestations, and management of Rathke's cleft cyst. Clin Endocrinol (Oxf) 2006; 64: 184-8.

16. Shareef M, Nasrallah MP, AlArab N, Atweh LA, Zadeh C, Hourani Roula. Pituitary incidentalomas in

paediatric population: Incidence and characteristics. Clin Endocrinol (Oxf) 2021; 94: 269-76.

17. Byun WM, Kim OL, Kim D. MR imaging findings of Rathke's cleft cysts: significance of intracystic nodules. AJNR Am J Neuroradiol 2000; 21: 485-8.

18. Park M, Lee S-K, Choi J, Kim S. Differentiation between cystic pituitary adenomas and Rathke cleft cysts: a diagnostic model using MRI. Am J Neuroradiol 2015; 36: 1866-73.

19. Abdelmannan D, Aron DC. Incidentally discovered pituitary masses: pituitary incidentalomas. Expert Rev Endocrinol Metab 2010; 5: 253-64.

20. Hoang JK, Hoffman AR, González RG, Wintermark M, Glenn BJ, Pandharipande PV, et al. Management of incidental pituitary findings on CT, MRI, and 18F-fluorodeoxyglucose PET: a white paper of the ACR incidental findings committee. J Am Coll Radiol 2018; 15: 966-72.

21. Boguszewski CL, de Castro Musolino NR, Kasuki L. Management of pituitary incidentaloma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2019; 33: 101268.

22. Cox TD, Elster AD. Normal pituitary gland: changes in shape, size and signal intensity during the 1st year of life at MR imaging. Radiology 1991; 179: 721-4.

23. Argyropoulou MI, Xydis V, Kiortsis DN, Pantou K, Zikou A, Efremidis SC, Andronikou S, et al. Pituitary gland signal in pre-term infants during the 1st year of life: an MRI study. Neuroradiology 2004; 46: 1031-5.

24. Marziali S, Gaudiello F, Bozzao A, Scirè G, Ferone E, Colangelo V, et al. Evaluation of anterior pituitary gland volume in childhood using three-dimensional MRI. Pediatr Radiol 2004; 34: 547-51.

25. Sari S, Sari E, Akgun V, Ozcan E, Ince S, Saldir M, et al. Measures of pituitary gland and stalk: from neonate to adolescence. J Pediatr Endocrinol Metab 2014; 27: 1071-6.

26. Shivaprasad K, Siddardha K. Pituitary hyperplasia from primary hypothyroidism. N Engl J Med 2019; 380: e9.

27. Chanson P, Daujat F, Young J, Bellucci A, Kujas M, Doyon D, et al. Normal pituitary hypertrophy as a frequent cause of pituitary incidentaloma: a follow-up study. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3009-15.

28. Tsunoda A, Okuda O, Sato K. MR height of the pituitary gland as a function of age and sex: especially physiological hypertrophy in adolescence and in climacterium. AJNR Am J Neuroradiol 1997; 18: 551-4.

29. De Sousa SM, Earls P, McCormack AI. Pituitary hyperplasia: case series and literature review of an under-recognised and heterogeneous condition. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep 2015; 2015: 150017.

30. Giustina A, Aimaretti G, Bondanelli M, Buzi F, Cannavò S, Cirillo S, et al. Primary empty sella: Why and when to investigate hypothalamic-pituitary function. J Endocrinol Invest 2010; 33: 343-6.

31. De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A, Maira G, Giustina A. Primary empty sella. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 5471-7.

32. Maira G, Anile C, Mangiola A. Primary empty sella syndrome in a series of 142 patients. J Neurosurg 2005; 103: 831-6.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2022; 13 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.738

Displasias esqueléticas en endocrinología pediátrica: perspectiva clínica y genética

Skeletal dysplasias in paediatric endocrinology: a clinical and genetic perspective

Karen E. Heath[1], Lucía Sentchordi Montané[2]

[1]Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid. Unidad multidisciplinar de displasias esqueléticas (UMDE, ERN-BOND), Hospital Universitario La Paz, Madrid. CIBERER, ISCIII, Madrid.
[2] Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid.

Resumen

Las displasias esqueléticas constituyen un grupo de enfermedades de origen genético caracterizadas por la organización anormal del tejido óseo y cartilaginoso. De especial interés en endocrinología infantil son aquéllas cuyo síntoma cardinal es el retraso del crecimiento, y es preciso conocer las características clínicas y radiológicas de las que se presentan con mayor frecuencia para poder sospecharlas. El diagnóstico siempre se basa en: a) una historia clínica que recoja tallas y antecedentes osteoarticulares familiares y exploración física dirigida a reconocer los aspectos más característicos, como la desproporción corporal, la dismorfia facial y las anomalías esqueléticas; b) una serie ósea donde se identifiquen los segmentos afectados y la posible existencia de otras anomalías; y c) estudios moleculares dirigidos, donde las técnicas de secuenciación masiva ocupen el lugar principal. El tratamiento clásico de las displasias es sintomático; en los últimos años están emergiendo fármacos modificadores del curso de la enfermedad, con resultados prometedores a corto y medio plazo.

Introducción

Las displasias esqueléticas representan un grupo muy amplio y heterogéneo de enfermedades genéticas caracterizadas por la organización anormal del tejido óseo y cartilaginoso[(1)]. Son entidades infrecuentes, aunque colectivamente integran un grupo significativo (2-5 por cada 10.000 recién nacidos) que afecta de forma primaria a la formación, el crecimiento y/o la homeostasis del hueso y el cartílago [(2)].

La clasificación actual de 2019 de las displasias esqueléticas recoge 461 entidades agrupadas en 42 grupos según criterios clínicos, radiológicos o moleculares [(3)]. Se conoce la base genética de 425 de estas enfermedades (92%) gracias a la descripción de variantes patogénicas en 437 genes diferentes. Su espectro clínico y radiológico es muy amplio, así como su gravedad, morbilidad y pronóstico. Comprende enfermedades con implicación esquelética significativa, enfermedades óseas metabólicas, disostosis, malformaciones de uno o más huesos y síndromes de reducción. Los síntomas característicos, por tanto, serán diversos: retraso del crecimiento (con/sin desproporción corporal), sobrecrecimiento, deformidad corporal, limitación articular y dolor, dismorfia facial, fragilidad o trastornos de la función metabólica del hueso [(4)]. La clasificación es objeto de continuas variaciones de forma periódica con el hallazgo de nuevos genes y la descripción de nuevas entidades clínicas.

En términos globales, las más frecuentes son la acondroplasia, la osteogénesis imperfecta, la exóstosis múltiple y la discondrosteosis de Léri-Weill. De especial interés en endocrinología pediátrica son aquéllas cuyo signo cardinal es la talla baja; centraremos la atención en ellas, eludiendo entidades como la osteogénesis imperfecta, el pseudohipoparatiroidismo o el raquitismo hipofosfatémico ligado a X [(5)].

Considerando las displasias que cursan con retraso del crecimiento, distinguimos dos grupos atendiendo al momento de aparición del mismo:

- *Displasias esqueléticas con expresión prenatal*: el retraso del crecimiento y otros rasgos característicos aparecen en la etapa fetal y son detectables por medio de la ecografía prenatal. De ellas, la más frecuente es la acondroplasia. Otras entidades son la displasia diastrófica, la displasia metatrópica, la condrodisplasia punteada, las ciliopatías y la displasia espondiloepifisaria. Las displasias letales (displasia tanatofórica, acondrogenia, displasias platiespondílicas, etc.) pertenecen también a este subgrupo. Su estudio rebasa el interés de este capítulo.

- *Displasias esqueléticas con expresión posnatal*: el retraso del crecimiento y los rasgos característicos se manifiestan durante la infancia y la adolescencia. Es un grupo numeroso y heterogéneo, donde, a su vez, encontramos distintas categorías: epifisarias, metafisarias, espondilometafisarias, acromélicas, rizomélicas, acromesomélicas, meso- y rizomesomélicas, etc.

El diagnóstico de todas las displasias esqueléticas está basado, en primer lugar, en la historia clínica y la exploración, seguido de los estudios radiológicos y, por último, la genética molecular.

Examen clínico

Los principales puntos de interés de la anamnesis y la exploración quedan recogidos en la tabla 1. Entre ellos destacan, por su importancia, el árbol genealógico

Tabla 1. Guía para la aproximación clínica y radiológica de pacientes con sospecha de displasia esquelética.

EVALUACIÓN CLÍNICA
1. Historia general pediátrica y prenatal. Embarazo, parto y antropometría neonatal 2. Anamnesis del sistema esquelético: dolor, rigidez, debilidad y talla baja (momento de aparición y progresión) 3. Árbol genealógico (al menos tres generaciones): consanguinidad, origen geográfico, antropometría (talla y desproporción), antecedentes ortopédicos (fracturas, artrosis precoz, dolor) y detalles del fenotipo (tamaño de manos, y número de pie) 4. Examen general pediátrico. Debe incluir posibles dismorfias y rasgos particulares 5. Antropometría (comparación con estándares poblacionales): • Básica (peso, talla y perímetro cefálico) y elaboración de una curva de crecimiento • Proporciones corporales: talla sentado y envergadura. Otros segmentos corporales (mano, antebrazo, brazo, etc.) 6. Rasgos esqueléticos: examen externo del esqueleto. • Aspecto general: longilíneo, musculoso, achaparrado-tosco, etc. • Desviaciones de la columna en cualquier plano (escoliosis, lordosis y cifosis) • Aspecto del tórax (estrecho, corto, acampanado…) • Deformidades: *genu valgo/varo*, pies zambos, tumoraciones palpables y dismetría de las extremidades • Acortamiento de segmentos: acortamiento rizomélico (extremo proximal de los miembros), mesomélico (segmento medio) o acromélico (distal), o acortamiento del tronco • Examen externo de las manos: número de dedos, tamaño y forma (braquidactilia) • Forma del cráneo • Contracturas, hiperlaxitud y rango de movimiento • Estática y marcha
EVALUACIÓN RADIOLÓGICA (hemiesqueleto y cráneo anteroposterior y lateral en los recién nacidos y serie ósea en los lactantes/niños: cráneo anteroposterior y lateral, tórax, pelvis, rodillas, dorsolumbar lateral y manos)
• Tamaño y número de los huesos • Forma de los huesos. Posible afectación por segmentos dependiendo de los hallazgos: • Afectación epifisaria: epífisis pequeñas, retrasadas y/o irregulares • Afectación metafisaria: metáfisis irregulares, ensanchadas, desflecadas • Diáfisis: diáfisis ensanchadas, con aumento cortical o expansión medular • Afectación espondílea: platiespondilia o vértebras irregulares • Densidad ósea • Existencia y/o número de fracturas • Grado de maduración (edad ósea, presencia de núcleos de osificación), teniendo en cuenta la distorsión de su valoración en los casos de displasias esqueléticas con afectación grave • Desviaciones, dismetrías, tumoraciones, huesos supernumerarios, dislocaciones, etc.

(que recoge tallas y síntomas esqueléticos), la antropometría completa y el fenotipo esquelético externo; este apartado es el que requiere mayor entrenamiento. La expresividad clínica de las displasias puede variar a lo largo del tiempo, por tanto, en ausencia de un diagnóstico definitivo, debemos repetir la exploración en busca de síntomas y signos, desproporción, deformidades y/o manifestaciones extraesqueléticas. Asimismo, la gravedad del retraso de crecimiento puede variar a lo largo del tiempo.

Examen radiológico

Ante un paciente con sospecha de displasia esquelética, se debe practicar una serie ósea. Según consenso de expertos, deben practicarse hemiesqueleto y cráneo en el recién nacido y al menos radiografías de cráneo anteroposterior y lateral, de tórax, de pelvis, de rodillas, dorsolumbar lateral y de manos en el niño [6]. En la interpretación de la serie ósea es clave la presencia de un radiólogo con experiencia en displasias esqueléticas. La tabla 1 enumera los datos que se deben extraer de la serie ósea. En las displasias cuyo síntoma cardinal es el retraso del crecimiento, debe detallarse el tamaño y la forma de los huesos, así como el segmento implicado. La afectación esquelética de una displasia puede recaer sobre la epífisis, la metáfisis, la diáfisis y/o las vértebras. En la figura 1 se representa de forma esquemática la morfología normal y la displásica de la epífisis, la metáfisis y las vértebras [7].

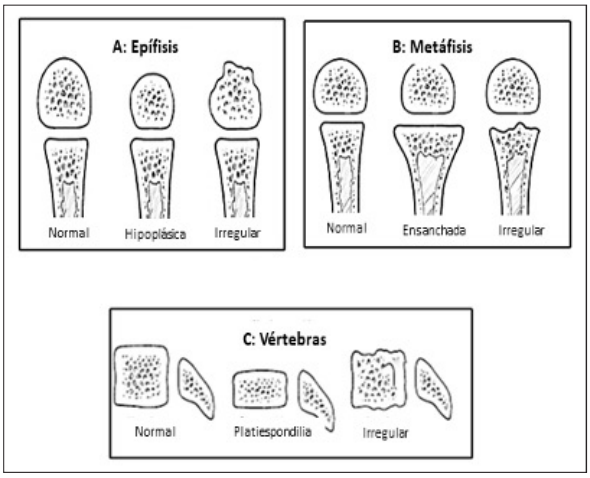


Figura 1. a) Representación esquemática de una epífisis normal seguida de distintos patrones de afectación epifisaria: epífisis pequeña o hipoplásica y epífisis de morfología irregular. El retraso en la maduración esquelética también es propio de las displasias epifisarias; b) Representación de una metáfisis normal seguida de patrones de afectación metafisaria: metáfisis ensanchada y/o desflecada y metáfisis irregular; c) Representación de una vértebra normal seguida de patrones de afectación espondílea: vértebra aplanada (platiespondilia) y vértebra irregular. Reproducido de Alanay y Lachman [6].

Se debe practicar una serie ósea completa en el momento del diagnóstico, evitando la realización repetida de radiografías sin fines clínicos, ya que puede suponer un exceso de radiación para el paciente. Se realizarán radiografías de regiones concretas para el cribado de complicaciones o con intención terapéutica. En ausencia de diagnóstico también puede ser de utilidad, dado que, al igual que sucede con los aspectos clínicos, la expresión radiológica varía a lo largo del tiempo.

Tras la evaluación clínica y la radiológica, y sobre la base de la experiencia, se podrá adjudicar un diagnóstico preliminar al paciente, o asignarlo a uno o más subgrupos de la clasificación. Según los hallazgos y la sospecha diagnóstica, se realizarán otros estudios de forma dirigida (radiografías de regiones concretas, radiografías dinámicas, tomografía axial computarizada, resonancia magnética, etc.). Muchas de estas entidades se acompañan de manifestaciones extraesqueléticas y requerirán valoración por otros especialistas (oftalmología, otorrinolaringología, cardiología, etc.).

Genética de las displasias esqueléticas

Los estudios moleculares suponen el último paso del proceso diagnóstico y ocupan actualmente un lugar relevante. La identificación de la variante genética responsable de una enfermedad tiene indudables consecuencias para el paciente; en el caso de las displasias óseas, puede conducir a una mejor atención clínica, así como a guiar el manejo y el tratamiento médico presente y futuro, y a realizar asesoramiento genético [8]. Distinguimos dos tipos de estudios:

- *Estudios básicos*: tienen dos indicaciones concretas:

    a. Acondroplasia: la técnica indicada es la secuenciación Sanger, dado que el 99% de los pacientes presenta la misma variante en el gen *FGFR3*.

    b. Haploinsuficiencia de *SHOX*: se realiza una amplificación de sondas tras ligación múltiple, dado que el 70% de los pacientes presenta deleciones/duplicaciones en el gen o sus regiones reguladoras. Posteriormente se realizará una secuenciación Sanger de la región codificante. Otras técnicas, como el array de hibridación genómica comparada o el array de polimorfismos de nucleótido único, están indicadas si la sospecha de microrreordenamientos es elevada o en presencia de cuadros polimalformativos.

- *Secuenciación masiva (secuenciación de nueva generación [NGS])*: la NGS ha transformado el diagnóstico y el descubrimiento de nuevos genes en la última década. Existen varios tipos de

estudios en función del número de genes o regiones incluidas: paneles (número variable de genes), secuenciación completa del exoma, donde se analizan unos 22.000 genes, y secuenciación completa del genoma. Los paneles grandes (por ejemplo, un panel que contenga todos los genes implicados en displasias esqueléticas) tienen un alto rendimiento diagnóstico y la posibilidad de detectar variantes en mosaico. La reducción de los costes ha hecho que hoy en día puedan ser, en muchas ocasiones, la primera elección. Sin embargo, los exomas permiten analizar los mismos genes implicados en las displasias, y además existe la opción de analizar el resto de los genes cuando no se ha encontrado la variante causante entre los genes de displasias. El análisis por tríos (probando y progenitores) supone una mejoría importante de la tasa diagnóstica gracias a la ayuda en la interpretación de las variantes identificadas, sobre todo en los casos más complejos. No obstante, el estudio aislado del probando identifica el defecto en una gran proporción de casos. La decisión final sobre qué técnica emplear depende, sobre todo, de la disponibilidad y experiencia del centro u hospital.

El éxito global de la NGS en las displasias esqueléticas se sitúa en torno al 60%; el rendimiento es mayor en las displasias letales y menor en las displasias leves.

La secuenciación del genoma se está extendiendo en el diagnóstico de las displasias esqueléticas. Permite detectar variantes intrónicas potencialmente patogénicas y variantes estructurales (inversiones, translocaciones, etc.), a diferencia de las anteriores. En España, su empleo es aún reducido; la necesidad de grandes aparatos, la dificultad en el almacenamiento de la gran cantidad de datos generados y la complejidad de su análisis limitan su utilización.

Análisis de datos genéticos

El número de variantes genéticas detectadas en la secuenciación masiva es inmenso; su interpretación persigue determinar si alguna de ellas es responsable del fenotipo observado. Por tanto, la descripción clínica y radiológica precisa del paciente y su historia familiar es muy importante. La figura 2 refleja en un diagrama de flujo el proceso de análisis de los datos genéticos, desde el filtrado e interpretación de las variantes encontradas en la NGS hasta la emisión de un informe según la clasificación del American College of Medical Genetics and Genomics [9].

Aspectos terapéuticos

El elevado número de displasias y su escasa prevalencia, unido a la complejidad clínica, radiológica y genética que las caracteriza, hace difícil tener un extenso conocimiento de ellas. El seguimiento de los pacientes con displasias esqueléticas es complejo y requiere equipos multidisciplinares adscritos idealmente a unidades de referencia (centros, servicios y unidades de referencia; European Reference Network on Rare Bone Disorders). El endocrinólogo pediátrico, el genetista clínico y el ortopeda serán, en la mayoría de los centros, quienes coordinen la atención de estos pacientes, y pueden requerir cardiólogos, neumólogos, neonatólogos, oftalmólogos, rehabilitadores, etc.

El tratamiento de la mayoría de los pacientes consta de prevención y tratamiento precoz de las complicaciones, tratamiento del dolor, manejo ortopédico de las deformidades, tratamiento neuroquirúrgico, tratamiento rehabilitador, apoyo social y acompañamiento psicológico.

En la última década asistimos a la aparición de fármacos específicos modificadores del curso de la enfermedad. Algunos de ellos se encuentran ya aceptados para su uso (Crysvita® de Kyowa Kyrin en el raquitismo hipofosfatémico ligado a X, Strensiq® de Alexion en la hipofosfatasia y, el más reciente, Voxzogo® de BioMarin en la acondroplasia) y otros se encuentran en fase de ensayo clínico (la carbamacepina en la displasia metafisaria de Schmid, el palovaroteno en la fibrodisplasia osificante progresiva).

El tratamiento con hormona de crecimiento no está indicado en la mayoría de las displasias esqueléticas. La excepción la constituye la deficiencia de *SHOX*, donde se ha visto ganancia de talla en niños prepuberales. Existen estudios limitados y descripciones aisladas de uso en otras patologías que no avalan su prescripción en el momento actual.

Displasias esqueléticas más frecuentes en la consulta de endocrinología pediátrica

Teniendo en cuenta que la talla baja es el signo cardinal en muchas displasias, el reconocimiento y la primera aproximación de estos pacientes corresponde, en ocasiones, al pediatra endocrinólogo. Revisaremos a continuación entidades pertenecientes al grupo de las displasias óseas que cursan con talla baja y pueden presentarse en una consulta de endocrinología infantil con una frecuencia significativa.

Incluiremos en este apartado enfermedades que pertenecen al espectro más leve de las displasias y también entidades que no están incluidas en la clasificación actual[3], bien por considerarse que carecen de afectación esquelética significativa (*NPR2, ACAN*), bien por su reciente descripción (*IHH*). Desde el punto de vista didáctico, es práctico incorporarlas, al responder su patogenia a defectos en genes implicados en la condrogénesis [10,11]. La generalización en el uso de la secuenciación masiva permite la descripción de nuevos fenotipos a medio camino entre la displasia leve y la talla baja idiopática [12]. En la tabla 2 se resu-

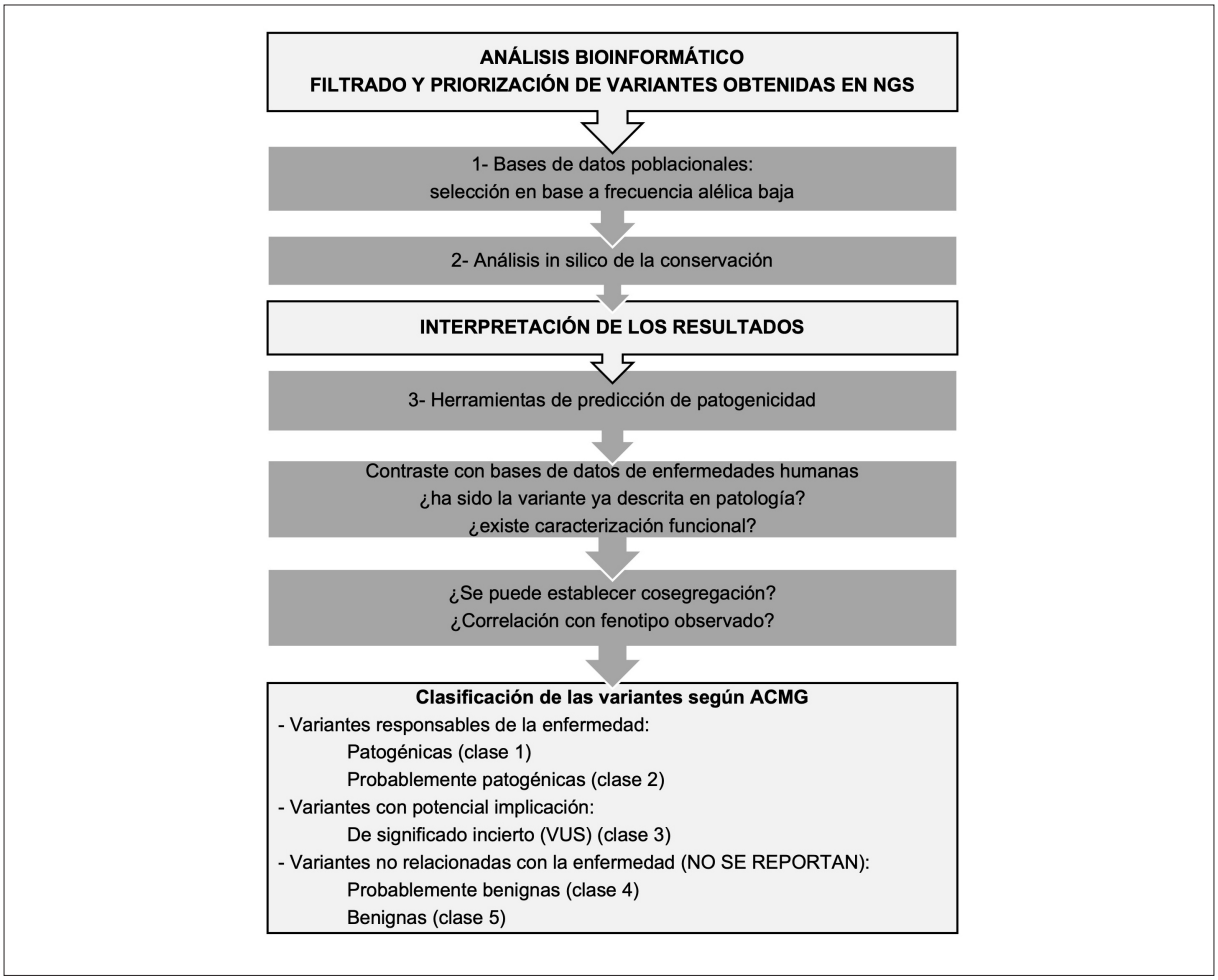


Figura 2. Diagrama de flujo de trabajo utilizado en NGS. Análisis bioinformático e interpretación de las variantes.

Tabla 2. Características comunes a las displasias óseas leves y entidades en relación con defectos en la condrogénesis.

• Talla baja leve-moderada (–2/–4 desviaciones estándar) • Desproporción corporal leve o ausente (comprobada por antropometría en mayores de 4 años) • Expresión esquelética leve o incluso ausente (ausencia de dolor y deformidades) • Dismorfia facial • Historia familiar de osteoartritis precoz y artroplastia en edad temprana • Inespecificidad de los hallazgos: ausencia de signos guía y elementos característicos. Solapamiento entre entidades • Heterogeneidad clínica

men sus características comunes. La tabla 3 muestra, de modo resumido, los rasgos propios de todas ellas.

- *Acondroplasia (MIM 100800)*: su interés radica en ser la displasia ósea más frecuente. En el 99% de los casos se origina por la variante en *FGFR3*, p.Gly380Arg, causada por NM_001354809.2:c.1138G>A o, con menor frecuencia, c.1136G>C. Son variantes de ganancia de función; la proteína FGFR3 se encuentra activada de forma continua, y da lugar a una reducción del crecimiento [13]. Se trata de una displasia con expresión prenatal que se detecta por ecografía a partir de la semana 23 de gestación. Los individuos afectos presentan longitud al nacimiento en el límite bajo con rizomelia, macrocráneo, tórax algo estrecho, manos cortas en tridente (Figura 3) y ensilladura nasal. Cursa con una afectación importante del crecimiento (talla

Tabla 3. Rasgos clínicos y radiológicos característicos de las displasias esqueléticas y otras entidades relacionadas con defectos en la condrogénesis frecuentes en la consulta de endocrinología.

ENTIDAD (genes responsables) Herencia	PRESENTACIÓN CLÍNICA	RASGOS RADIOLÓGICOS
Displasias óseas con afectación esquelética significativa		
Acondroplasia *(FGFR3)* AD	Talla baja grave, acortamiento rizomélico, *genu varum,* hiperlordosis lumbar, dismorfia	Acortamiento rizomélico, manos en tridente, cuello femoral corto, ensanchamiento metafisario
Displasia epifisaria múltiple *(COMP, COL9A1-2-3, MATN3, SLC26A2, CANT)* AD/AR	Talla baja/normal, dolor y rigidez articular, alteraciones de la marcha, dorsalgia, cifosis	Alteración epifisaria de articulaciones de carga, platiespondilia Osteoartritis precoz
Displasia metafisaria sin hipotricosis *(RMRP)* AR	Talla baja, micromelia, *genu varum*, braquidactilia e hiperlaxitud Riesgo de desarrollo de inmunodeficiencia	Ensanchamiento metafisario, coxa vara, varo de rodillas
Displasia metafisaria Schmid *(COL10A1)* AD	Talla baja, micromelia, marcha de pato	Ensanchamiento metafisario, coxa vara, varo de rodillas
Discondrosteosis de Léri-Weill *(SHOX)* AD	Talla baja, acortamiento mesomélico extremidades, paladar ojival, hipertrofia de los gemelos	Deformidad de Madelung, acortamiento del cuarto metacarpiano
Displasias óseas leves y entidades relacionadas con defectos en la condrogénesis que cursan con talla baja y anomalías esqueléticas leves		
Talla baja por deficiencia de SHOX (*SHOX*) AD	Talla baja y anomalías esqueléticas leves TBI	Anomalías esqueléticas inespecíficas
ACAN AD	Talla baja ± desproporción Braquidactilia, dismorfia facial leve, cese crecimiento precoz	Braquidactilia, adelanto de la maduración esquelética, defectos osteocondrales leves, osteocondritis disecante
NPR2 AD	Fenotipo similar a DLW (sin deformidad de Madelung) Talla baja y otras anomalías esqueléticas inespecíficas TBI	Anomalías esqueléticas inespecíficas
Hipocondroplasia *FGFR3* AD	Talla baja, acortamiento rizomélico extremidades, macrocefalia relativa, frente abombada, hiperlordosis lumbar TBI	Acortamiento de los huesos largos
IHH AD	Talla baja, micromelia	Acortamiento de la falange media de los dedos segundo y quinto Braquidactilia con anomalías variables

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; DLW: discondrosteosis de Léri-Weill; TBI: talla baja idiopática.

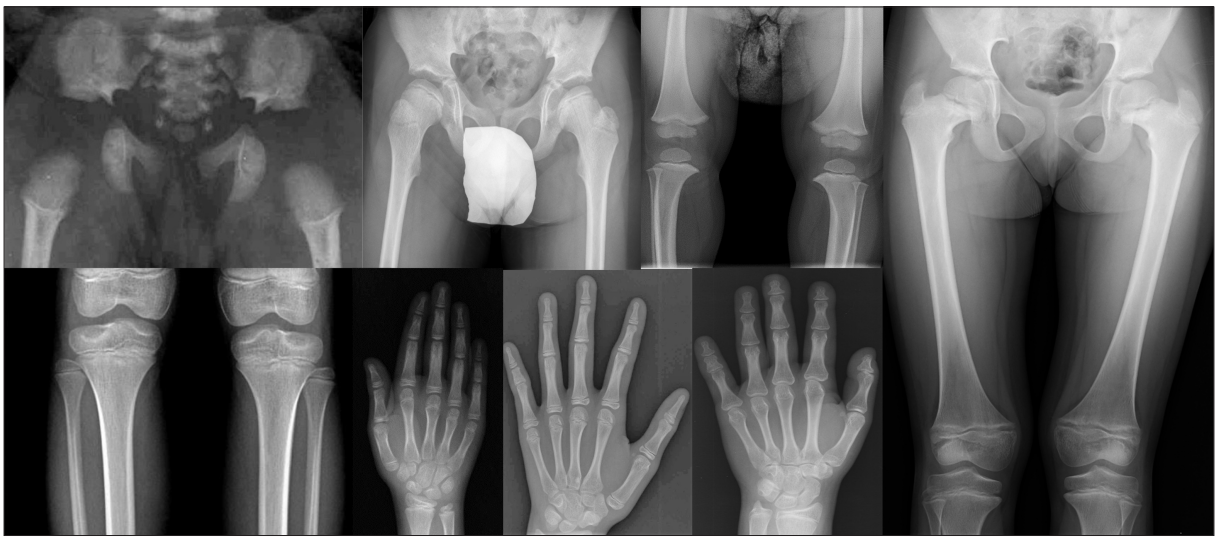


Figura 3. Imágenes radiológicas características de displasias con afectacion esquelética significativa y de entidades relacionadas con defectos en la condrogénesis. 1. Pelvis de un recién nacido con acondroplasia: epífisis femorales en 'bola de helado', ilíacos pequeños y redondeados, acetábulo horizontal y escotadura ciática reducida. 2. Pelvis de un niño de 6 años con displasia epifisaria múltiple de tipo 4: cuellos femorales anchos, aplanamiento de las cabezas femorales con morfología de *crèpe*. 3. Rodillas de un niño de 2 años con displasia metafisaria sin hipotricosis: ensanchamiento metafisario. 4. Miembros inferiores de una niña de 8 años con displasia metafisaria de Schmid. Coxa vara, *genu valgo*, ensanchamiento metafisario, epífisis grandes. 5. Defectos osteocondrales en tibias proximales en una niña de 7 años con variante en *ACAN*. 6. Radiografía de la mano de una niña de 7 años con variante en *ACAN* con braquidactilia leve. 7. Niña de 11 años con acortamiento mesofalángico leve del quinto dedo. 8. Niña de 11 años con variante en *IHH*. Acortamiento mesofalángico del quinto dedo, acortamiento de la falange distal de los dedos primero, segundo, tercero y quinto.

adulta, 125-135 cm) y deformidades esqueléticas (acortamiento rizomélico de los miembros, cifosis dorsal, varo tibial e hiperlordosis lumbar). Además, conlleva una importante morbilidad por la potencial aparición de apneas, hipotonía, obesidad, estenosis cervicooccipital y estenosis lumbar. Los rasgos radiológicos característicos al nacimiento son: pelvis en tridente con cotilos horizontales, cuerpos vertebrales pequeños y fémur proximal en bola de helado [14]. El tratamiento clásico se apoya en la prevención de complicaciones, la corrección quirúrgica de la estenosis y los malalineamientos, y la rehabilitación [15]. Recientemente se ha aprobado el uso de Voxzogo® (péptido natriurético de tipo C recombinante) en niños afectos de acondroplasia mayores de 2 años sin cierre epifisario [16]. Se trata de un regulador negativo de FGFR3 que favorece la osificación endocondral. En los ensayos clínicos (Vosotoride, Biomarin) ha demostrado un buen perfil de seguridad, así como una ganancia de talla entre 1,5-2 cm/año a lo largo de 42 meses, con pocos efectos adversos [17-19]. Además, existen distintas estrategias en desarrollo para el tratamiento de la acondroplasia dirigidas a diferentes dianas [20,21].

- *Hipocondroplasia (MIM 146000)*: es una entidad clínica heterogénea cuya incidencia en la población general se desconoce. Su espectro clínico es muy amplio; el fenotipo clásico consta de talla baja variable (125-160 cm), acortamiento rizomélico de las extremidades, incurvación en varo de los miembros inferiores, macrocefalia relativa y frente abombada, e hiperlordosis lumbar. Radiológicamente puede presentar signos sutiles, como ausencia de ensanchamiento de la distancia interpeduncular lumbar de L1 a L5, aspecto tosco de los huesos largos, braquimetacarpia y ensanchamiento metafisario. Sin embargo, se han descrito pacientes con talla normal, con acortamiento mesomélico e incluso pacientes sin ningún rasgo destacable, y otros cuyo fenotipo recuerda más al espectro leve de la acondroplasia. Está causada por variantes en heterocigosis en *FGFR3* y aproximadamente el 60% de los casos tiene la variante NM_001354809.2:c.1620C>G; p.Asn540Lys.

- Displasia epifisaria múltiple: comprende un grupo heterogéneo de siete entidades en las que la afectación principal es epifisaria, si bien pueden cursar con alteraciones vertebrales. Su incidencia, junto con la pseudoacondroplasia (MIM 177170), se estima en 1/20.000. La afectación epifisaria de grandes articulaciones tiene un inicio y una gravedad variables. Clínicamente pueden cursar con cojera, dolor y rigidez articular progresivos, que pueden iniciarse en la infancia y que conducen a osteoartritis precoz (las caderas y las rodillas son las articulaciones de mayor

expresión). Las que cursan con afectación vertebral se acompañan de dorsalgia y cifosis torácica. Los pacientes pueden presentar talla normal o talla baja leve/moderada y acortamiento de los miembros. En la serie ósea podemos encontrar epífisis pequeñas, planas, irregulares y/o retraso en la maduración esquelética, así como grados variables de platiespondilia en algunos casos. Las metáfisis serán normales y, en ocasiones, encontraremos acortamiento leve de los huesos largos. Se clasifican en función del gen causante y la mayoría presenta herencia autosómica dominante: displasia epifisaria múltiple de tipo 1 causada por una variante en heterocigosis en *COMP* (MIM 132400); displasia epifisaria múltiple de tipo 2-*COL9A2* (MIM 600204); displasia epifisaria múltiple de tipo 3-COL9A3 (MIM 600969); displasia epifisaria múltiple de tipo 5-*MATN3* (MIM 607078); y displasia epifisaria múltiple de tipo 6-*COL9A1* (MIM 614135). Las de los tipos 4 y 7 presentan una herencia autosómica recesiva, por variantes bialélicas en *SCL26A2* (MIM 226900) y *CANT1* (MIM 617719), respectivamente. Aunque cada entidad tiene rasgos propios, existe solapamiento entre ellas.

El tratamiento de estos pacientes es ortopédico y requiere, en muchas ocasiones, artroplastia precoz. Desde la infancia destaca la importancia de prevenir el sobrepeso y la obesidad, así como de orientar hacia actividades deportivas adecuadas.

Ante un paciente pediátrico con talla baja asociada a trastorno de la marcha y/o dolor articular, debemos pensar en este tipo de entidades, máxime si uno de los progenitores sufre talla baja y/u osteoartritis precoz.

- *Displasia metafisaria de Schmid (MIM 156500)*: se trata de una entidad de herencia autosómica dominante originada por variantes en heterocigosis en el gen *COL10A1*. Se caracteriza por acortamiento los de huesos largos junto con irregularidad y ensanchamiento metafisarios, que conducen a varo de los miembros inferiores y coxa vara. Suele manifestarse a partir de los 2-3 años con talla baja moderada, desproporción a expensas de los miembros inferiores, marcha de pato y, en ocasiones, dolor articular. El tratamiento de esta entidad es ortopédico. Durante la infancia irá dirigido a mejorar la alineación de los miembros inferiores; en la edad adulta, los pacientes pueden precisar artroplastia [22]. Existen estudios preclínicos en marcha que muestran cómo la carbamacepina estimula el crecimiento en el hueso y disminuye la displasia. En la displasia de Schmid, el colágeno anómalo es retenido provocando estrés en el retículo endoplásmico. Estudios en ratones demuestran que la carbamacepina parece estimular la proteólisis de ese colágeno por autofagia o degradación proteasómica, reduciendo el estrés del retículo endoplásmico *in vitro* e *in vivo* [23].

- *Hipoplasia de cartílago-pelo, condrodisplasia metafisaria de tipo McKusick (MIM 250250)*: entidad originada por variantes en homocigosis o heterocigosis compuesta en *RMRP*. Este gen codifica un ARN con actividad endorribonucleasa procesadora de ARN mitocondrial (RNasa MRP) que interviene en el ciclo celular y el mantenimiento de los telómeros. Las manifestaciones aparecen al nacimiento y los pacientes afectos presentan de forma progresiva talla baja micromélica (talla adulta, 104-151 cm), *genu varo*, y braquidactilia e hiperlaxitud. Además, estos pacientes presentan hipotricosis, grados variables de disfunción inmunológica, anemia, enfermedad de Hirschprung y riesgo de malignidad. Los pacientes con disfunción inmunológica presentan un curso clínico más grave y la mortalidad es más elevada que en la población general. Radiológicamente, cursa con acortamiento de los huesos largos y anomalías metafisarias de éstos que provocan incurvación femoral [24]. Se han descrito variantes en *RMRP* como responsables de la displasia metafisaria sin hipotricosis (MIM 250460); los pacientes se caracterizan por presentar una displasia metafisaria superponible a la que presentan los pacientes con hipoplasia pelo-cartílago (Figura 3), pero sin manifestaciones extraesqueléticas, como la hipotricosis o la inmunodeficiencia, aunque se ha descrito el desarrollo de estos rasgos de forma tardía [25]. Actualmente, esta displasia está considerada como una forma leve de la hipoplasia cartílago-pelo más que como una entidad separada. Estos pacientes tienen menor afectación del crecimiento en el nacimiento. Para completar el espectro de variantes en dicho gen, cabe citar la displasia anauxética de tipo 1 (MIM 607095), que es la forma más grave. Se trata de una displasia espondiloepimetafisaria que cursa con talla baja extrema (85 cm en la edad adulta) y retraso mental leve.

- *Talla baja relacionada con variantes en heterocigosis en ACAN*: este gen codifica agrecano, un proteoglicano que constituye el principal componente de la matriz extracelular en la placa de crecimiento. Se conoce su implicación en tres displasias esqueléticas. Una de ellas, la displasia espondiloepifisaria de tipo agrecano (MIM 612813), es una displasia muy grave de herencia autosómica recesiva. Se caracteriza por talla baja extrema (talla adulta, 66-71 cm), macrocefalia relativa con dismorfia facial, braquidactilia, platiespondilia grave y acortamiento de las extremidades con epífisis irregulares y metáfisis ensanchadas [26]. Las otras dos, la osteocondritis disecante (MIM 165800) y la displasia espondiloepimetafisaria de tipo Kimberly (MIM 608361), son de herencia autosómica dominante.

El uso de la secuenciación masiva ha permitido identificar numerosos casos con talla baja y variantes en heterocigosis en *ACAN* [27]. Aunque la prevalencia real se desconoce, parece que esta nueva entidad podría ser la segunda causa de talla baja monogénica, por detrás de la deficiencia de *SHOX*. Una publicación reciente encuentra una prevalencia de variantes en heterocigosis en *ACAN* del 1,4% tras analizar mediante secuenciación completa del exoma una cohorte de individuos con talla baja [28]. El fenotipo descrito es variable, y existe heterogeneidad clínica incluso entre individuos de la misma familia [29]. Los pacientes afectos presentan talla baja leve-moderada (entre –2 y –4 desviaciones estándar) con pérdida progresiva de talla en probable relación con el cese del crecimiento precoz o un brote puberal escaso. La aceleración de la maduración esquelética, presente en muchos casos, no es una condición obligatoria. Puede existir desproporción corporal leve a expensas de los miembros inferiores [30], braquidactilia y dismorfia facial leve con frente abombada e hipoplasia malar [31].

De forma característica, existe disfunción del cartílago articular; algunos pacientes presentan precozmente osteoartritis y/o discopatía, y pueden requerir tratamiento quirúrgico temprano. En la serie ósea de los pacientes pediátricos, los hallazgos son inespecíficos, y se pueden encontrar braquidactilia global, anomalías osteocondrales en las rodillas y datos de osteocondritis disecante en algunos pacientes [31]. Un estudio reciente encuentra osteocondritis disecante en la resonancia de niños afectos asintomáticos [32]. El seguimiento de estos pacientes debe vigilar la aparición temprana de una enfermedad articular. Un ensayo clínico reciente en 10 pacientes prepuberales tratados durante un año con hormona de crecimiento recombinante humana encuentra un incremento medio de talla de 0,6 desviaciones estándar sin adelanto inapropiado de la maduración esquelética ni efectos secundarios [33]. Son necesarios estudios más amplios para la indicación de este tratamiento.

- *Haploinsuficiencia o ausencia de* SHOX: la prevalencia global estimada de deficiencia de *SHOX* es 1:1.000-2.000, y es la causa más frecuente conocida de talla baja monogénica. Alteraciones en *SHOX* o sus regiones reguladoras *(enhancers*) en la región pseudoautosómica 1 (PAR1) en heterocigosis son responsables aproximadamente del 70% de los casos de discondrosteosis de Léri-Weill (MIM 127300) y del 2,5% de los pacientes con talla baja idiopática [34]. La mayoría (dos tercios) de las alteraciones son deleciones del gen o sus regiones reguladoras, pero un tercio son variantes del gen *SHOX* [35]. La haploinsuficiencia de *SHOX* es responsable también de las manifestaciones esqueléticas del síndrome de Turner.

La discondrosteosis de Léri-Weill se caracteriza por una tríada característica: talla baja (aunque se han descrito individuos con talla normal, la talla media adulta encontrada es de –2.2 desviaciones estándar), mesomelia y deformidad de Madelung [36]. Además de la tríada, existe una serie de signos menores también característicos: cuarto metacarpiano corto, paladar ojival, hipertrofia de los gemelos e incremento del índice de masa corporal no originado por exceso de grasa. Cursa con una gran heterogeneidad clínica y el fenotipo es altamente variable, incluso entre individuos de una misma familia. Los pacientes en edad pediátrica pueden desarrollar los rasgos propios de la discondrosteosis de Léri-Weill o alguno de los signos menores más adelante. Otros, sin embargo, no presentan las características fenotípicas distintivas. La discondrosteosis de Léri-Weill se da tanto en hombres como en mujeres, aunque sus signos y síntomas tienden a ser más graves en las mujeres [37].

El seguimiento de los pacientes con deficiencia de *SHOX* está bien establecido y los pacientes son candidatos a recibir hormona de crecimiento, como se ha comentado anteriormente [38].

- *Talla baja relacionada con variantes en heterocigosis en NPR2*: variantes en heterocigosis con pérdida de función en el gen *NPR2* se asocian con talla baja con un fenotipo similar a la de discondrosteosis de Léri-Weill, con anomalías esqueléticas inespecíficas sin evidencia de complicaciones ortopédicas y sin deformidad de Madelung [39,40]. Se han descrito algunos individuos con talla baja aislada y otros con talla normal. Su prevalencia se desconoce.

- *Talla baja relacionada con mutaciones en IHH*: las variantes en heterocigosis en *IHH* son responsables de la braquidactilia A1, caracterizada por talla baja y acortamiento e incluso ausencia de la falange media de los dedos [41]. En los últimos años se han descrito familias con variantes en heterocigosis en *IHH* sin el fenotipo típico, caracterizadas por talla baja leve/moderada, micromelia leve, así como acortamiento de la falange media del segundo y el quinto dedos de las manos. Destaca una elevada heterogeneidad, al existir pacientes con talla normal, anomalías esqueléticas inespecíficas en los dedos e incluso ausencia de rasgos. Ninguno de los pacientes descritos presenta afectación esquelética significativa [42,43].

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Unger S, Superti-Furga A, Rimoin DL. A diagnostic approach to skeletal dysplasias. In Glorieux F, Pettifor

J, Jüppner H, eds. Pediatric bone. 2 ed. San Diego: Elsevier; 2003. p. 375-401.

2. Rimoin DL, Lachman R, Unger S. Chondrodysplasias. I: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz R, eds. Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics. 4 ed. Edinburgh, Scotland: Churchill-Livingstone; 2002. p. 4071-115.

3. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. Am J Med Genet A 2019; 179: 2393-419.

4. Savarirayan R, Rimoin DL. The skeletal dysplasias. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2002; 16: 547-60.

5. Pozo Román J. Crecimiento normal y talla baja. Pediatr Integral. 2015; 19: 411.e1-23.

6. Alanay Y, Lachman RS. A review of the principles of radiological assessment of skeletal dysplasias. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2011; 3: 163-78.

7. Offiah AC, Hall CM. Radiological diagnosis of the constitutional disorders of bone. As easy as A, B, C? Pediatr Radiol 2003; 33: 153-61.

8. Superti-Furga A. Significant clinical benefits of molecular studies in the skeletal dysplasias. Am J Med Genet A 2015; 167: 476-7.

9. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015; 17: 405-24.

10. Baron J, Sävendahl L, De Luca F, Dauber A, Phillip M, Wit JM, et al. Short and tall stature: a new paradigm emerges. Nat Rev Endocrinol 2015; 11: 735-46.

11. Jorge AAL, Grimberg A, Dattano MT, Baron J. Disorders of childhood growth. In Sperling M, Majzoub JA, Menon R, Stratakis CA, eds. Sperling pediatric endocrinology. 5 ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 299-356.

12. Sentchordi-Montané L, Benito-Sanz S, Aza-Carmona M, Díaz-González F, Modamio-Høybjør S, de la Torre C, et al. High prevalence of variants in skeletal dysplasia associated genes in individuals with short stature and minor skeletal anomalies. Eur J Endocrinol 2021; 185: 691-705.

13. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. Cell 1994; 78: 335-42.

14. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. Lancet Lond Engl 2007; 370: 162-72.

15. Hoover-Fong J, Scott CI, Jones MC, Committee on Genetics. Health Supervision for People With Achondroplasia. Pediatrics 2020; 145: e20201010.

16. Duggan S. Vosoritide: first approval. Drugs 2021; 81: 2057-62.

17. Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, Bostwick B, Charrow J, Cormier-Daire V, et al. C-Type natriuretic peptide analogue therapy in children with achondroplasia. N Engl J Med 2019; 381: 25-35.

18. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet Lond Engl 2020; 396: 684-92.

19. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox WR, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. Genet Med Off J Am Coll Med Genet 2021; 23: 2443-7.

20. Semler O, Rehberg M, Mehdiani N, Jackels M, Hoyer-Kuhn H. Current and emerging therapeutic options for the management of rare skeletal diseases. Paediatr Drugs 2019; 21: 95-106.

21. Legeai-Mallet L, Savarirayan R. Novel therapeutic approaches for the treatment of achondroplasia. Bone 2020; 141: 115579.

22. Al Kaissi A, Ghachem MB, Nabil NM, Kenis V, Melchenko E, Morenko E, et al. Schmid's type of metaphyseal chondrodysplasia: diagnosis and management. Orthop Surg 2018; 10: 241-6.

23. Marzin P, Cormier-Daire V. New perspectives on the treatment of skeletal dysplasia. Ther Adv Endocrinol Metab 2020; 11: 2042018820904016.

24. Vakkilainen S, Taskinen M, Mäkitie O. Immunodeficiency in cartilage-hair hypoplasia: pathogenesis, clinical course and management. Scand J Immunol 2020; 92: e12913 .

25. Bonafé L, Schmitt K, Eich G, Giedion A, Superti-Furga A. RMRP gene sequence analysis confirms a cartilage-hair hypoplasia variant with only skeletal manifestations and reveals a high density of single-nu-

cleotide polymorphisms. Clin Genet 2002; 61: 146-51.

26. Tompson SW, Merriman B, Funari VA, Fresquet M, Lachman RS, Rimoin DL, et al. A recessive skeletal dysplasia, SEMD aggrecan type, results from a missense mutation affecting the c-type lectin domain of aggrecan. Am J Hum Genet 2009; 84: 72-9.

27. Nilsson O, Guo MH, Dunbar N, Popovic J, Flynn D, Jacobsen C, et al. Short stature, accelerated bone maturation, and early growth cessation due to heterozygous aggrecan mutations. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: E1510-8.

28. Hauer NN, Sticht H, Boppudi S, Büttner C, Kraus C, Trautmann U, et al. Genetic screening confirms heterozygous mutations in ACAN as a major cause of idiopathic short stature. Sci Rep 2017; 7: 12225.

29. Gkourogianni A, Andrew M, Tyzinski L, Crocker M, Douglas J, Dunbar N, et al. Clinical characterization of patients with autosomal dominant short stature due to aggrecan mutations. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 460-9.

30. Gerver WJM, Gkourogianni A, Dauber A, Nilsson O, Wit JM. Arm span and its relation to height in a 2- to 17-year-old reference population and heterozygous carriers of ACAN variants. Horm Res Paediatr 2020; 93: 164-72.

31. Sentchordi-Montané L, Aza-Carmona M, Benito-Sanz S, Barreda-Bonis AC, Sánchez-Garre C, Prieto-Matos P, et al. Heterozygous aggrecan variants are associated with short stature and brachydactyly: description of 16 probands and a review of the literature. Clin Endocrinol (Oxf) 2018; 88: 820-9.

32. Alexandrou E, Dauber A, Tyzinski L, Hwa V, Andrew M, Kim H, et al. Clinical phenotype and musculoskeletal characteristics of patients with aggrecan deficiency. Am J Med Genet A 2022; 188: 1193-203.

33. Muthuvel G, Dauber A, Alexandrou E, Tyzinski L, Andrew M, Hwa V, et al. Treatment of Short stature in aggrecan-deficient patients with recombinant human growth hormone: 1-year response. J Clin Endocrinol Metab 2022; XX: 1-7.

34. Binder G, Rappold GA. SHOX deficiency disorders. 2005 Dec 12 [Updated 2018 Jun 28]. In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al, eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. URL: https: //www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1215/.

35. Marchini A, Rappold G, Schneider KU. SHOX at a glance: from gene to protein. Arch Physiol Biochem 2007; 113: 116-23.

36. Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. Horm Res Paediatr 2011; 75: 81-9.

37. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. J Med Genet 2007; 44: 306-13.

38. Marchini A, Ogata T, Rappold GA. A track record on SHOX: from basic research to complex models and therapy. Endocr Rev 2016; 37: 417-48.

39. Vasques GA, Amano N, Docko AJ, Funari MFA, Quedas EPS, Nishi MY, et al. Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) gene as a cause of short stature in patients initially classified as idiopathic short stature. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: E1636-44.

40. Hisado-Oliva A, Garre-Vázquez AI, Santaolalla-Caballero F, Belinchón A, Barreda-Bonis AC, Vasques GA, et al. Heterozygous NPR2 mutations cause disproportionate short stature, similar to Léri-Weill dyschondrosteosis. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: E1133-42.

41. Gao B, Guo J, She C, Shu A, Yang M, Tan Z, et al. Mutations in IHH, encoding Indian hedgehog, cause brachydactyly type A-1. Nat Genet 2001; 28: 386-8.

42. Vasques GA, Funari MFA, Ferreira FM, Aza-Carmona M, Sentchordi-Montané L, Barraza-García J, et al. IHH gene mutations causing short stature with nonspecific skeletal abnormalities and response to growth hormone therapy. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 604-14.

43. Sentchordi-Montané L, Benito-Sanz S, Aza-Carmona M, Pereda A, Parrón-Pajares M, de la Torre C, et al. Clinical and molecular description of 16 families with heterozygous ihh variants. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: dgaa218.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2022; 13 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.740

Retos en la transformación digital de la endocrinología: las 15 palancas de la *e-health*

Challenges in the digital transformation of endocrinology: the 15 levers of e-health

Manuel Alonso Coto

PhD, Consultor y Profesor del IE Business School

Sin duda, la actual crisis propiciada por la COVID-19 ha influido en el desarrollo exponencial de la telemedicina. La telemedicina va más allá de realizar consultas telefónicas con los pacientes y está incluida en la transformación digital aplicada a la medicina.

Ninguna revolución tecnológica llega sin sus luces y sus sombras, y la telemedicina no es ninguna excepción. Quizás es el componente de la 'revolución *e-health*' que más abruptamente se ha impuesto por las peculiaridades de la presente pandemia. Su implementación ultrarrápida nos ha dejado ya evidencia de lo bueno y de lo menos bueno de ella: desde la seguridad ante el contagio y la velocidad de un diagnóstico remoto, hasta la frialdad y su falta de empatía para un paciente muy necesitado de calor humano en tal difícil trance. Dos caras de una misma moneda. La clave para maximizar lo positivo y minimizar lo negativo pasa por entender la forma adecuada de manejar las 15 palancas de la *e-health*:

1. *Cloud-health*, el origen de todo.
2. Movilidad, recetando aplicaciones.
3. *Big data medicine*, los datos son el nuevo oro negro.
4. *IOT-health*, dispositivos inteligentes que nos curan.
5. *Wearables*, medicina que se viste.
6. *S-health*, medios sociales para la medicina.
7. *3D-printing*, imprimiendo salud.
8. *AI-health*, inteligencia artificial médica.
9. *Robotic-health*, la nueva realidad droide.
10. Telemedicina, el futuro ya más presente.
11. *AR-medicine*, aumentando la realidad médica más allá de nuestra vista.
12. *VR-medicine*, realidad virtual para experiencias médicas multisensoriales.
13. 5G, velocidad que salva vidas.
14. Nanomedicina, el poder más allá del microscopio.
15. Ser humano virtual, cuando la ciencia ficción se hace realidad.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2022; 13 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.739

Utilidad de la genética en la endocrinología pediátrica

The usefulness of genetics in paediatric endocrinology

Lourdes Loidi Fernández de Trocóniz

Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (Santiago de Compostela)

Introducción

Hasta hace no mucho tiempo, los estudios genéticos en la endocrinología pediátrica se utilizaban para un número limitado de síndromes monogénicos, como el déficit de 21-hidroxilasa o la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2, o para alteraciones cromosómicas, como el síndrome de Turner o el de Klinefelter. Sin embargo, con los nuevos avances tecnológicos y con la introducción de la secuenciación masiva, o secuenciación de nueva generación (NGS), se han descubierto un gran número de genes asociados a enfermedades y por tanto los estudios se han ampliado muchísimo. Pero, antes de plantearnos realizar estudios genéticos, debemos valorar su utilidad potencial y su validez, así como los posibles daños que puedan surgir. Entre los factores que influyen en la utilidad clínica y la validez, podemos considerar los siguientes: la heterogeneidad genética de la enfermedad, la fiabilidad de los resultados (una correcta interpretación de las variantes), y el conocimiento de la penetrancia y de la expresividad variable de la enfermedad. Por el contrario, los daños potenciales pueden estar causados por una clasificación errónea de las variantes detectadas, como puede ser una variante benigna informada como patogénica, por resultados de significado incierto y por hallazgos inesperados (variantes detectadas no relacionadas con la enfermedad en estudio), así como por el impacto psicológico del estudio. Es cada vez más importante que el clínico tenga en cuenta estas consideraciones antes de decidir si el estudio genético está indicado.

Aunque la contribución de la variación genética a los distintos fenotipos frecuentemente es un continuo, en el contexto clínico normalmente hacemos distinción entre enfermedades monogénicas y enfermedades complejas poligénicas. Actualmente, la mayoría de los estudios genéticos en endocrinología pediátrica se centra en la detección de enfermedades monogénicas o 'mendelianas', que son en las que nos vamos a centrar en esta sesión.

Fases del flujo de trabajo de los estudios genéticos

Fase pretest

Esta fase incluye la identificación de los pacientes en los que es apropiado realizar un test genético. Estos estudios se solicitan normalmente tras la identificación de un fenotipo clínico particular o por existir una historia familiar relevante.

Varias características en la presentación clínica pueden alertar al clínico de la posibilidad de una enfermedad genética: identificación de una característica clínica específica, bien de forma individual o en combinación con otras, y edad temprana de inicio de los síntomas; por ejemplo, el 50% de los niños y adolescentes con hiperparatiroidismo primario tiene una enfermedad monogénica. También la historia familiar de enfermedad genética puede ayudar, aunque en este último caso, en muchas ocasiones, los datos son limitados.

El reconocimiento y el diagnóstico de una enfermedad genética en pediatría requiere experiencia especializada. Es el caso de enfermedades presentes en el período neonatal o en la primera infancia, trastornos de la diferenciación sexual, el hiperinsulinismo congénito, el hiperparatiroidismo grave o el fenotipo diabético. Establecer la historia familiar relevante es esencial. Una historia de consanguinidad entre los progenitores incrementa la probabilidad de una enfermedad autosómica recesiva.

Una vez identificados estos pacientes, la decisión de realizar el test deberá valorar la utilidad clínica del diag-

nóstico genético haciéndose las siguientes preguntas: ¿es útil para el paciente?; ¿modificará el seguimiento o el tratamiento?; ¿es útil para la familia o para futuros embarazos?; ¿puede provocar algún daño el test genético, como, por ejemplo, carga psicológica?

En algunos casos, la respuesta es muy clara, por ejemplo, si el paciente se beneficia de una terapia específica, como el tratamiento con sulfonilureas en pacientes con MODY 3. En otros casos, este beneficio o daño potencial es más difícil de establecer. Además, se ha de tener en cuenta que el test genético no solamente afecta al paciente, sino también a su familia. Para el paciente, el diagnóstico genético puede tener importantes implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas, como en el caso de la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1. Además, permite resolver dudas diagnósticas evitando pruebas adicionales o tratamientos no apropiados. A menudo, el establecimiento de un diagnóstico genético tiene beneficios para los miembros de la familia, porque permite test predictivos a los individuos de riesgo. También es información valiosa antes del embarazo o antenatal facilitando el asesoramiento genético. En algunos casos, el beneficio del estudio aparece con el tiempo gracias a la investigación que se lleva a cabo. Cualquier beneficio potencial se debe sopesar frente a daños potenciales que pueden incluir impacto psicológico negativo por ser etiquetado, estigmatizado o discriminado.

El test genético, además de ser útil, debe tener validez clínica, y para ello tiene que tener una alta sensibilidad y una especificidad máxima, y ser coste-efectivo. La validez clínica se define como la precisión en que un test predice una enfermedad o fenotipo particular, y está determinada por distintos factores, que incluyen los siguientes: certeza de que una variante genética está asociada con la enfermedad, probabilidad de que un portador de una variante desarrolle la enfermedad (penetrancia), rango de expresividad clínica y grado de heterogeneidad genética. Así, las variantes inciertas o la penetrancia incierta reducen la validez del test en el marco predictivo.

Se entiende por penetrancia la probabilidad de que un individuo portador de una variante causal de enfermedad la manifieste. Además, la penetrancia puede variar según el tipo de variante de que se trate en un mismo gen; por ejemplo, la variante p.(V804M) en *RET* confiere un riesgo mucho menor de desarrollar carcinoma medular de tiroides que algunas otras variantes en el mismo gen. En el caso de las variantes de penetrancia reducida, la existencia de otros factores genéticos y/o ambientales la están afectando y en la mayoría de los casos se desconocen.

La expresividad de la enfermedad se refiere al rango de fenotipos observado entre individuos que son portadores de la misma variante. En ocasiones, este fenotipo es muy variable, incluso dentro de la misma familia, como la neurofibromatosis de tipo 1 o la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1. En otros casos, existe una buena correlación fenotipo-genotipo, como las variantes en el gen *RET* asociadas a la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2. A la hora de predecir un fenotipo, se ha de tener en cuenta que, aunque la mayoría de los estudios genéticos se centra en enfermedades mendelianas, en las que una mutación, o dos mutaciones si se trata de una enfermedad recesiva, explica la mayor parte del fenotipo de un individuo, todas las proteínas (codificadas por los genes) del organismo interaccionan con otras proteínas y esta interacción influye en el fenotipo resultante. Además, la mayoría de ellas sufre modificaciones postraducción o deben transportarse a una localización subcelular o extracelular, procesos que, a su vez, están mediados por otras proteínas que están sujetas también a variaciones interindividuales. Esto explica por qué existen diferencias fenotípicas interindividuales en pacientes con la misma mutación, incluso dentro de la misma familia.

También se debe valorar la estrategia del estudio, y para ello nos haremos las siguientes preguntas: ¿las características clínicas sugieren una enfermedad monogénica o una alteración cromosómica?; ¿cuál es el modo de herencia probable?; ¿la enfermedad tiene alta o baja heterogeneidad genética?

La heterogeneidad genética describe la situación en la que un fenotipo clínico similar puede estar causado por alteraciones en distintos genes. Por ejemplo, el hipogonadismo hipogonadótropo autosómico puede estar causado por alteraciones en más de 30 genes diferentes. En algunos casos, diferentes variantes en el mismo gen pueden causar fenotipos distintos, por ejemplo, variantes en *RET* pueden provocar enfermedad de Hirschprung o neoplasia endocrina múltiple de tipo 2.

La herencia de las enfermedades mendelianas puede ser autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada a X dominante, ligada a X recesiva y ligada a Y. Existe también una herencia mitocondrial no mendeliana. Además de estas formas de herencia, puede existir mosaicismo germinal en uno de los progenitores que puede confundir el patrón de herencia; en estos casos, se ha producido una variante poscigótica en un individuo que afecta a sus células germinales, y un progenitor sano puede, por ejemplo, en relación con una enfermedad autosómica dominante, tener varios hijos afectados. Existe, asimismo, para algunas enfermedades el efecto de impronta genética o *imprinting*, que hace que se manifieste la enfermedad solamente cuando se hereda de uno de ambos sexos. Así, en el feocromocitoma/paraganglioma asociado a variantes patogénicas en el gen *SDHD*, si éstas se heredan del padre, puede aparecer la enfermedad, pero no si se heredan de la madre. Por último, pueden aparecer síndromes monogénicos endocrinos en ausencia

de defecto heredado como resultado de variantes *de novo*; éstas son variantes que aparecen durante la gametogenia parental o poscigóticas en el embrión, como la mayoría de los casos de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 o de acondroplasia.

En todos los casos, se debe conseguir el consentimiento informado, el cual debe obtenerse tras responder a todas las dudas que se puedan presentar. El clínico debe conocer y trasmitir las limitaciones de los estudios genéticos. Los pacientes o sus padres o tutores deben ser previamente advertidos de que puede que no se obtenga un resultado concluyente, y también de que se pueden detectar variantes que no están relacionadas con el fenotipo primario y que estos hallazgos pueden tener implicaciones no sólo para el propio paciente, sino también para su familia.

Fase de test e interpretación de los resultados

En primer lugar, se debe tener en cuenta qué tipo de estudio es más apropiado. Éste estará determinado por los hallazgos clínicos, el coste, el tiempo de respuesta y la razón por la que se hace el estudio. Existen diversas posibilidades de estudio:

- *Estudio de cariotipo, FISH o arrays* para las enfermedades causadas por anomalías cromosómicas o variantes en el número de copias (duplicaciones o deleciones de segmentos de ADN).

- *Análisis de variantes específicas en un gen concreto*. Esta opción se utiliza cuando existe historia familiar de una determinada variante patogénica.

- *Secuenciación de un gen en concreto*. Se estudia un gen de principio a fin, normalmente las regiones codificantes (exones) e intrónicas flanqueantes, apropiado para enfermedades con baja heterogeneidad genética, como la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A. Generalmente se realiza mediante secuenciación Sanger (método clásico).

- *Secuenciación de un panel de genes* por secuenciación masiva o NGS, apropiado para enfermedades con alta heterogeneidad genética, como el hipogonadismo hipogonadótropo. La transición de la secuenciación Sanger a la NGS ha reducido mucho los costes y el tiempo de obtención de resultados, ya que la NGS permite estudiar varios genes en paralelo en lugar de hacerlo en serie de uno en uno. Mediante NGS se puede secuenciar al mismo tiempo, por ejemplo, todos los genes conocidos involucrados en una ruta metabólica. Además de las ventajas antes mencionadas, está ayudando a entender diferencias fenotípicas. En algunos casos hay evidencia de que mutaciones múltiples en la misma ruta o rutas relacionadas son importantes moduladores de la expresión de algunas enfermedades, incluso en algunas enfermedades con herencia mendeliana clásica. Con la secuenciación en serie gen a gen Sanger, una vez que se encontraba un gen mutado, normalmente se consideraba el estudio terminado, con lo que podría quedar el cuadro incompleto.

- *Secuenciación del exoma completo* (conjunto de las regiones codificantes de todos los genes, aproximadamente 20.000), estudio apropiado para enfermedades con presentación clínica compleja o cuando no se obtuvieron hallazgos en los estudios anteriores; por ejemplo, fenotipos graves no diagnosticados o displasias esqueléticas no filiadas.

- *Secuenciación del genoma completo* (3.000 millones de nucleótidos), pero hoy en día no es una realidad en la práctica rutinaria.

Otra parte muy importante de esta segunda fase es la interpretación. Los laboratorios de genética molecular encuentran cada vez más variantes de secuencia en el transcurso de los análisis que realizan. El conocimiento en este campo está cambiando continua y rápidamente. La certeza de que una variante determinada tenga significado clínico se encuentra dentro de un rango de interpretaciones, que va desde aquéllas en las que tiene significado clínico seguro y aquéllas en las que no.

Para las enfermedades monogénicas, la patogenicidad de las variantes se debe hacer siguiendo las guías del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (2015) y la Association for Clinical Genomic Science (ACGS) (2020) de clasificación de variantes, que las agrupan en cinco clases:

- Patogénicas.

- Probablemente patogénicas.

- De significado incierto.

- Probablemente benignas.

- Benignas.

Para la clasificación se utilizan criterios basados en datos poblacionales, datos computacionales y predictivos, estudios funcionales, estudios de segregación, datos de heredabilidad o de *novo*, datos alélicos, bases de datos específicas y datos fenotípicos del paciente.

Fase postest

En esta última fase de revisión de los resultados habrá que preguntarse lo siguiente: ¿el fenotipo del paciente es concordante con el resultado del estudio?; ¿encaja

con el cuadro clínico?; ¿encaja con el patrón de herencia? Para que los informes genéticos puedan dar una respuesta clara, concisa, precisa e interpretada a una pregunta clínica es importante tener una mínima información clínica, así como saber cuál es el propósito del test. Estos datos se deben facilitar al laboratorio cuando se solicita el estudio, ya que la interpretación normalmente depende del contexto clínico. Cuando existan dudas, se deben discutir en un equipo multidisciplinar.

Cuando se encuentra una variante, se debe evaluar si el fenotipo conocido asociado a ese gen coincide con el fenotipo del paciente. Si se encuentran múltiples variantes con potencial significado clínico, la interpretación debe discutir la probabilidad de que sean relevantes para el fenotipo del paciente y priorizar las variantes conforme a ello.

Esto es especialmente importante en estudios mediante NGS, donde se incrementa la posibilidad de detectar variantes no relacionadas con el fenotipo de la enfermedad.

En cuanto a la utilidad clínica del resultado nos podemos encontrar:

- *Resultado positivo*: por ejemplo, una variante es patogénica en un gen relevante para el fenotipo del paciente, lo cual permite establecer un diagnóstico, tomar las medidas de seguimiento o tratamiento apropiadas, o ampliar el estudio a otros miembros de la familia cuando sea apropiado. Un ejemplo sería la hiperplasia suprarrenal congénita.

- *Resultado sin hallazgos*: no se han detectado variantes o se han detectado variantes benignas o probablemente benignas. En estos casos se debe considerar una revisión clínica del paciente, ampliar el estudio genético o reevaluar el mismo pasado un tiempo, ya que el número de genes asociados a patologías aumenta continuamente y las variantes pueden reclasificarse también con el tiempo. Es muy importante tener en cuenta que un resultado sin hallazgos ('no se ha detectado ninguna variante o no se ha detectado ningún genotipo asociado con…') puede fácilmente interpretarse erróneamente como una exclusión. Al contrario, no se descarta una causa genética, salvo en los estudios en los que estemos buscando variantes particulares, como, por ejemplo, en estudios familiares o en estudios de patologías que se deben casi exclusivamente a una o pocas variantes conocidas, como en la acondroplasia.

- *Resultado ambiguo*: se han detectado variantes de significado incierto. Se ha de considerar si existe una estrecha relación entre el gen y el fenotipo. El laboratorio debe interpretar la probabilidad de que la variante sea o no causante de enfermedad si tiene suficientes datos para ello y valorar si posibles estudios posteriores pueden ayudar a esclarecer el significado de la variante, por ejemplo, estudios familiares de segregación, estudios de ARN mensajero, estudios bioquímicos o radiológicos, etc. Las guías de la ACGS (2020) recomiendan no informar de este tipo de variantes a menos que se pueda hacer algún estudio posterior que sirva para reclasificar la variante como probablemente patogénica o probablemente benigna. Se recomienda ser conservador y evitar especulaciones, y clasificar la variante simplemente como de significado incierto, aunque sea más frustrante para el clínico y para el paciente.

Se consideran hallazgos inesperados, también llamados incidentales y secundarios, variantes patogénicas o probablemente patogénicas en genes que no están relacionados con la enfermedad del paciente para la que se solicitó el estudio. Incluyen variantes asociadas con enfermedades dominantes de aparición en la edad adulta, variantes asociadas con cáncer, estados de portador de enfermedades recesivas y variantes relacionadas con farmacogenética. Estos hallazgos plantean problemas éticos respecto a su comunicación al paciente y son motivo de intenso debate. Se debe tener una política local de qué hacer en estos casos, y esta situación debe recogerse en el consentimiento informado.

El ACMG recomendó inicialmente (2013) la identificación y la información de hallazgos inesperados en un mínimo de 56 genes que causan un agregado de 24 enfermedades. La mayoría está asociada a cáncer o muerte por causa cardiovascular. El grupo de trabajo priorizó enfermedades sobre las que se pueden tomar medidas o realizar tratamientos preventivos y enfermedades en las que los individuos con mutaciones patogénicas pueden permanecer asintomáticos durante largos períodos de tiempo. Consideraron que estas variantes se deben buscar activamente y que se debe informar de ellas independientemente de la edad del paciente. Las listas de genes sobre los que se debe intervenir se revisan continuamente y se ponen al día, por lo que probablemente aumenten en el futuro. Los beneficios de la intervención deben ser suficientes para contrarrestar los problemas surgidos por la predisposición inesperada a cierta enfermedad. Posteriormente (2015), el ACMG revisó las recomendaciones, permitiendo que los pacientes o sus padres opten por no hacerse el análisis. Una crítica que se ha hecho al ACMG es que se recomienda incluir en los informes los hallazgos inesperados en genes asociados sobre todo con cáncer o muerte por causa cardiovascular en lugar de centrarse en las enfermedades relativamente raras, pero tratables. Se ha sugerido expandir la lista a enfermedades menos graves, pero que requieren tratamientos específicos, como, por ejemplo, la diabetes causada por muta-

ciones en *HNF1A*, que responde a derivados de la sulfonilurea.

La European Society of Human Genetics considera preferible realizar estudios dirigidos a genes determinados para evitar hallazgos inesperados, no solicitados u otros que no se puedan interpretar. Considera que debe existir un protocolo para guiar a la hora de hacer los informes de estos hallazgos. Si se detecta una de estas variantes asociada con un grave problema de salud (en el paciente o en sus familiares) que permita prevención o tratamiento, en principio se debe informar. La postura de un paciente sobre su derecho a no saber no sobrepasa automáticamente la responsabilidad de los profesionales cuando su salud o la de sus familiares están en juego. En el caso de estudios a menores, también deben establecerse guías sobre este tema. Una solución para estudios de exomas es enmascarar los resultados de genes específicos y excluirlos del análisis posterior para la identificación de variantes.

Ejemplos de indicaciones para estudios genéticos en endocrinología pediátrica (Tabla 1)

Tabla 1. Ejemplos de indicaciones para estudios genéticos en endocrinología pediátrica.

Enfermedad	*Genes*	Herencia
Síndromes de tumores endocrinos		
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1	*MEN1*	AD
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2	*RET*	AD
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 4	*CDKN1B*	AD
Síndrome de tumor mandibular	*CDC73*	AD
Síndrome Von Hippel-Lindau	*VHL*	AD
Neurofibromatosis de tipo 1	*NF1*	AD
Síndrome de McCune-Albright	*GNAS*	Mosaico
Complejo de Carney	*PRKAR1A*	AD
Feocromocitoma/paraganglioma hereditario	*SDHB, SDHD, SDHAF2, MAX, RET, VHL…*	AD
Enfermedades hipotalámico-hipofisarias		
Adenoma hipofisario aislado familiar	*AIP*	AD
Déficit aislado de GH	*GH1, GHRHR*	AR/AD
*In*sensibilidad a la GH	*GHR, STAT5B*	AR
Pubertad precoz central	*KISS1R, MKRN3*	AD
Déficit combinado de hormonas hipofisarias	*PROP1, HESX1, LHX3, LHX4, OTX2, POUF1F1 …*	AD
Hipogonadismo hipogonadótropo	*ANOS1, FGFR1, PROKR2, CHD7, FGF8, PROK2...*	AD/AR/LXD
Hipogonadismo hipogonadótropo	*NF1*	AD
Enfermedades de las glándulas suprarrenales		
Síndrome poliglandular autoinmune de tipo 1	*AIRE*	AR/AD
Síndrome triple A	*AAAS*	AR
Déficit de ACTH	*POMC, TBX19*	AR
Hipoaldosteronismo congénito	*NR0B1*	LXR
Hiperplasia suprarrenal congénita	*CYP21A2, CYP11B1, CYP17A1, HSD3B2, POR*	AR
Adrenoleucodistrofia ligada a X	*ABCD1*	LXD
Hiperaldosteronismo familiar	*CYP11B1, KCNJ5, CACNA1D, CACNA1H*	AD

Enfermedad	*Genes*	Herencia
Enfermedades del hueso y metabolismo mineral		
Hipoparatiroidismo familiar aislado	*GCM2*	AD/AR
Hipocalcemia autosómica dominante	*CASR, GNA11*	AD
Pseudohipoparatiroidismo de tipo 1A/ pseudopseudohipoparatiroidismo	*GNAS*	AD
Hiperparatiroidismo aislado familiar	*MEN1, CASR, CDC73, GCM2*	AD
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	*CASR, GNA11, AP2S1*	AD
Raquitismo hipofosfatémico hereditario	*PHEX, CLCN5, FGF23, DMP1,ENPP1*	LXD/LXR/AD/ AR
Raquitismo hipocalcémico dependiente de la vitamina D	*CYP27B1, CYP2R1*	AR
Raquitismo resistente a la vitamina D	*VDR*	AR
Enfermedades tiroideas		
Hipotiroidismo congénito	*FOXE, NKX2-1, GLIS3, TSHR, PAX8, TSHB, THRA*	AR/AD
Dishormonogenia tiroidea	*SLC5A5, TPO, SLC26A4, TG, IYD, DUOXA2...*	AR
Resistencia a la hormona tiroidea	*THRB*	AR/AD
Enfermedades de la homeostasis de la glucosa		
Diabetes neonatal	*ABCC8, KCNJ11, GCK, INS, PDX1 ...*	AD/AR/*de novo*
MODY	*HNF4A, GCK, HNF1A, HNF1B...*	AD/AR/*de novo*
Hiperinsulinimo congénito	*ABCC8, KCNJ11, GCK...*	AD/AR
Enfermedades de la homeostasis de la glucosa		
Hiperplasia suprarrenal congénita	*CYP21A2, CYP11B1, CYP17A1, HSD3B2, POR*	AR
Adrenoleucodistrofia ligada a X	*ABCD1*	LXD
Hiperaldosteronismo familiar	*CYP11B1, KCNJ5, CACNA1D, CACNA1H*	AD
Trastornos del desarrollo sexual		
Trastornos de diferenciación sexual	*SRY, NRSA1, HSD17B3, MAMLD1, SRD5A2...*	NH/*de novo*/ mosaico/AD/AR
Síndrome de Turner	Aneuploidía 45,X	NH
Síndrome de Klinefelter	Aneuploidía 47,XXY	NH
Síndrome de Prader-Willi	Región 15q11.2	NH

ACTH: hormona adrenocorticótropa; AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; GH: hormona de crecimiento; LXD: ligada al X dominante; LXR: ligada al X recesiva; NH: no se hereda.

Perspectivas de futuro

Aunque el estudio de paneles es muy útil a corto plazo, la adición de muchos nuevos genes a los paneles a medida que el conocimiento aumenta puede resultar laboriosa y poco coste-efectiva. Muchos laboratorios han decidido realizar estudios de exomas y limitar el análisis a los genes asociados con el fenotipo. Esto tiene, además, la ventaja de que permite reanalizar los datos en el futuro cuando se descubran nuevos genes.

Actualmente, los clínicos solicitan principalmente NGS basándose en un detallado fenotipo *(phenotype first)*. Sin embargo, y a la par que la NGS se hace más

accesible, los clínicos podrán solicitar hacer el test en primer lugar y después investigar con qué genotipo encaja el fenotipo del paciente (*genotype first*). En el pasado, los estudios genético-moleculares se hacían por genetistas especializados al final de un proceso diagnóstico en los individuos con una alta sospecha clínica de un síndrome genético. Es posible que la NGS invierta el proceso diagnóstico, en el que la secuenciación de ADN se haga al principio del proceso como un paso exploratorio más que al final como un paso confirmatorio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. ACGS. Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease 2020. The Association for Clinical Genomic Science. Version 4.01. 04/02/2020. URL: https://www.acgs.uk.com/media/11631/uk-practice-guidelines-for-variant-classification-v4-01-2020.pdf.

2. ACGS. General Genetic Laboratory Reporting Recommendations. The Association for Clinical Genomic Science. Version 1.1 24/02/2020. https://www.acgs.uk.com/media/10758/acgs_general_genetic_laboratory_reporting_recommendations_2015.pdf.

3. ACMG Board of Directors. ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing. Genet Med 2015; 17: 68-9.

4. Claustres M, Kožich V, Dequeker E, Fowler B, Hehir-Kwa JY, Miller K, et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). Eur J Hum Genet 2014; 22: 160-70.

5. Forlenza GP, Calhoun A, Beckman KB, Halvorsen T, Hamdoun E, Zierhut H, et al. Next generation sequencing in endocrine practice. Mol Genet Metab 2015 I; 115: 61-71.

6. Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. Genet Med 2013; 15: 565-74.

7. Hannan FM, Newey PJ, Whyte MP, Thakker RV. Genetics of skeletal disorders. Handb Exp Pharmacol 2020; 262: 325-51

8. Newey PJ. Clinical genetic testing in endocrinology: current concepts and contemporary challenges. Clin Endocrinol (Oxf) 2019; 91: 587-607.

9. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015; 17: 405-24.

10. van El CG, Cornel MC, Borry P, Hastings RJ, Fellmann F, Hodgson SV, et al. Whole-genome sequencing in health care: recommendations of the European Society of Human Genetics. Eur J Hum Genet 2013; 21: 580-4.

11. Westerink J, Visseren FL, Spiering W. Diagnostic clinical genome and exoma sequencing. N Engl J Med 2014; 371: 1169.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2022; 13 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.747

COMUNICACIONES ORALES: PREMIOS FSEEP

44 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

11 - 13 de mayo de 2022 - Oviedo

O1/d2-001 *Metabolismo y Nutrición*

LA METILACIÓN PLACENTARIA DEL GEN *IRS1* SE ASOCIA CON PARÁMETROS DE OBESIDAD A LOS 6 AÑOS DE EDAD EN HIJOS DE MADRES CON OBESIDAD PREGESTACIONAL

Gómez-Vilarrubla, A.[1]; Mas-Parés, B.[1]; Carreras-Badosa, G.[1]; Bonmatí, A.[2]; Prats-Puig, A.[3]; Martínez-Flecha, I.[2]; Perez De Puig, M.[2]; Ibañez, L.[4]; López-Bermejo, A.[1]; Bassols, J.[1].

[1]Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Salt-Girona, España; [2]Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, España; [3]Escuela Universitaria de la Salud y el Deporte (EUSES), Universitat de Girona, Salt-Girona, España; [4]Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona, España.

Introducción

Alteraciones en el epigenoma de la placenta y tejidos fetales mediadas por la obesidad materna pueden contribuir a un mayor riesgo metabólico en la descendencia. El gen *IRS1* codifica para una proteína implicada en la señalización de la insulina y del IGF-I. Alteraciones en su función se han asociado con enfermedades metabólicas como la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. Estudios previos han asociado la metilación del gen *IRS1* en tejido adiposo humano con la distribución de grasa corporal y el metabolismo lipídico y de la glucosa. Hasta la fecha no existe evidencia sobre la relación entre la metilación del gen *IRS1* en tejidos al nacimiento y la obesidad en la descendencia.

Objetivo

El objetivo de este trabajo fue identificar marcas de metilación del ADN en placenta asociadas con parámetros de obesidad a los 6 años de edad y analizar si la obesidad materna podría modular estas asociaciones.

Materiales y métodos

Se estudió una cohorte poblacional de mujeres embarazadas y sus recién nacidos con seguimiento hasta los 6 años. Se realizó un array global de metilación (Infinium® Methylation EPIC BeadChip) en placenta (N=24) y se identificaron marcas de metilación del ADN asociadas con el IMC-estandarizado (SDS) de la descendencia a los 6 años de edad. Entre los genes diferencialmente metilados se validó el gen *IRS1* por pirosecuenciación en muestras adicionales de placentas de esta cohorte (N=145). Se estudiaron las asociaciones entre la metilación placentaria de *IRS1* y varios parámetros de obesidad de la descendencia [datos antropométricos, composición corporal (impedanciometria) y distribución de grasa (ecografía)].

Resultados

El análisis del array de metilación en placenta identificó 546 dinucleótidos CpG (correspondientes a 430 genes) significativamente asociados con el IMC-SDS de la descendencia. Entre ellos, se seleccionó un dinucleótido CpG del gen *IRS1* (FDR = $3.1x10^{-34}$, β= 0.793 y OR = 2.2) por su elevada odds ratio (OR) y su importante papel en la regulación metabólica.

El porcentaje de metilación de *IRS1* se asocia positivamente con el IMC-SDS de la descendencia a los 6 años, así como con otros parámetros de obesidad estudiados: peso-SDS, talla-SDS, Δ peso desde el nacimiento, perímetro de cintura, masa grasa-SDS, grasa subcutánea y preperitoneal (r de 0.16 a 0.24; todos p <0.05). Estas asociaciones mantuvieron su significación estadística en análisis multivariantes ajustados por variables de confusión (β entre 0.17 y 0.24; todos p<0.05).

Cuando analizamos los resultados por subgrupos de peso de la madre antes del embarazo [88 con

normopeso (IMC <25) y 57 con sobrepeso u obesidad (IMC ≥ 25)], las asociaciones entre el porcentaje de metilación de *IRS1* y los parámetros de obesidad de la descendencia se mantuvieron significativas específicamente en el grupo de las madres con sobrepeso/obesidad pregestacional [peso-SDS, IMC-SDS, Δ peso desde el nacimiento, masa grasa-SDS, grasa subcutánea y grasa preperitoneal (r entre 0.26 y 0.35 todos p<0.05)].

Conclusiones
La metilación de *IRS1* en placenta se asocia con parámetros de obesidad de la descendencia a los 6 años de edad, especialmente en hijos de madres con obesidad. Sugerimos que la metilación del gen *IRS1* es una de las alteraciones del epigenoma causadas por la obesidad materna que explica, al menos en parte, el riesgo de desarrollar obesidad en hijos de madres obesas.

O1/d2-002 *Diabetes/Páncreas endocrino*
SEGUIMIENTO DE FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1) CON AUTOINMUNIDAD POSITIVA A LO LARGO DE 20 AÑOS

Marcelo Martín, I.[1]; Urrutia, I.[2]; Calvo, B.[2]; Fernández, E.[3]; Gaztambide, M.S.[3]; Echevarría, L.[4]; Acerbón, M.[4]; Chueca Guindulain, M.[4]; Bertholt, M.L.[5]; Luzuriaga, C.[5]; Ferrer, M.[6]; Lou, G.[6]; García, B.[7]; Castaño, L.[2]; Rica, I.[3].

[1]IAS-Hospital Provincial Santa Caterina, Girona, España; [2]Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, barakaldo, España; [3]Hospital de Cruces, barakaldo, España; [4]Hospital Virgen del Camino, Pamplona, España; [5]Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España; [6]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; [7]Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

Introducción
Los familiares de primer grado de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) tienen mayor riesgo que la población general de desarrollar la enfermedad. Está descrito que la presencia de autoanticuerpos antipancreáticos en este grupo de personas, aumenta las posibilidades de desarrollar la enfermedad en un tiempo desconocido.

Objetivo
Valorar la evolución a DM1 de familiares de primer grado de pacientes con DM1. De forma secundaria, se describen las diferencias en el perfil serológico entre los familiares que evolucionan a DM1 y los que no, el riesgo de desarrollo de enfermedad en función del número de autoanticuerpos positivos y el tiempo hasta el debut de la enfermedad en función del número de autoanticuerpos positivos.

Pacientes y metodología
De una población total estudiada de 3431 familiares de primer grado de pacientes con DM1 (1087 hermanos, 1188 madres y 1096 padres), seleccionamos una cohorte de 66 personas con autoinmunidad positiva detectada entre 1992 y 2018. Se determinan los autoanticuerpos anti-GAD, anti-IAA, anti-IA2A y anti-ZnT8A a través de técnicas manuales de radioinmunoensayo con antígenos marcados isotópicamente. Las técnicas para los autoanticuerpos anti-GAD, anti-IA2A y anti-ZnT8 están validadas internacionalmente, con una especificidad del 100% y una sensibilidad del 80%, 72% y 72%, respectivamente. En el caso de los autoanticuerpos anti-IAA se realiza una validación interna con una sensibilidad 60% y especificidad 100%. Para la recogida de las distintas variables y conocer su evolución clínica se revisan las historias clínicas de los familiares. El estudio ha sido aprobado por el comité de bioética.

Resultados
En nuestra muestra el autoanticuerpo anti-GAD es el más frecuente (74,2%). La presencia de 1 o 2 autoanticuerpos positivos es el hallazgo más habitual en nuestra muestra. De los 66 familiares con autoinmunidad pancreática positiva, 24 evolucionaron a DM1 y de estos, 22 son hermanos del caso índice. El grado de parentesco, los niveles de anti-GAD, el número de autoanticuerpos positivos y la combinación de los mismos, en las personas que desarrollaron DM1, presentaban diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo que se mantiene sano (tabla 1). El mayor riesgo de desarrollo de diabetes se observa al presentar 2 autoanticuerpos positivos (OR 9,82, IC 2,55;45,4). La evolución a enfermedad se observa de forma más frecuente en los primeros 6 años después de haberse realizado las determinaciones analíticas. Se estima una prevalencia de autoinmunidad positiva del 1,92% entre familiares de primer grado de pacientes con DM1.

Conclusiones
1. Los familiares de primer grado de pacientes con DM1 con autoinmunidad antipancreática tienen riesgo de evolución a DM1, especialmente si son hermanos del caso índice.

2. El autoanticuerpo anti-GAD es el más frecuente.

3. El mayor riesgo para el desarrollo de DM1 se observa entre aquellos familiares con 2 autoanticuerpos positivos en la analítica. Entre aquellos que desarrollan DM1, la combinación más frecuente es la de autoanticuerpos anti-GAD y anti-IAA.

4. La evolución a DM1 se da dentro de los primeros 6 años de seguimiento en nuestra muestra.

Tabla 1. Comparación de variables entre familiares sanos y aquellos que desarrollan DM1.

	Todos n = 60	No DM n = 36	DM tipo 1 n = 24	p. global
Sexo (n, %)				0,492
Hombre	32 (53,3)	21 (58,3)	11 (45,8)	
Mujer	28 (46,7)	15(41,7)	13 (54,2)	
Grado de parentesco (n, %)				0,001 *
Hermano	38 (63,3)	16 (44,4)	22 (91,7)	
Padre	14 (23,3)	13 (36,1)	1 (4,17)	
Madre	8 (13,3)	7 (19,4)	1 (4,17)	
GAD				0,277
Negativo (n,%)	13 (21,7)	10 (27,8)	3 (12,5)	
Positivo (n,%)	47 (78,3)	26 (72,2)	21 (87,5)	
Niveles (mediana, [25th;75th])	0,11 [0,04:0,26]	0,06 [0,03;0,19]	0,23 [0,05;0,23]	0,008 *
IAA				0,307
Negativo (n,%)	36 (60)	24 (66,7)	12 (50)	
Positivo (n,%)	24 (40)	12 (33,3)	12 (50)	
Niveles (mediana, [25th;75th])	147 [70,10;272]	96,2 [66,00;191]	222 [95,10;471]	0,083
IA2A				0,247
Negativo (n,%)	52 (86,7)	33 (91,7)	19 (79,2)	
Positivo (n,%)	8 (13,3)	3 (8,33)	5 (20,8)	
Niveles (media, DE)	0,81 (0,48)	1,06 (0,17)	0,66 (0,56)	0,198
ZnT8A				0,236
Negativo (n,%)	46 (76,7)	30 (83,3)	16 (66,7)	
Positivo (n,%)	14 (23,3)	6 (16,7)	8 (33,3)	
Niveles (mediana, [25th;75th])	0,10 [0,05;0,31]	0,04 [0,02;0,23]	0,18 [0,08;0,35]	0,121
Número de autoanticuerpos positivos (n, %)				0,005*
1	32 (53,3)	25 (69,4)	7 (29,2)	
2	15 (25,0)	4 (11,1)	11 (45,8)	
3	5 (8,33)	2 (5,56)	3 (12,5)	
4	4 (6,67)	2 (5,56)	2 (8,33)	
Patrón de autoanticuerpos (n, %)				0,043*
GAD	25 (41,7)	19 (52,8)	6 (25)	
IAA	6 (10)	5 (13,9)	1 (4,17)	
ZnT8A	1 (1,67)	1 (2,78)	0 (0)	
GAD + IAA	9 (15)	2 (5,56)	7 (29,2)	
GAD + IA2A	1 (1,67)	0 (0)	1 (4,17)	
GAD + ZnT8A	3 (5)	1 (2,78)	2 (8,33)	
IAA + ZnT8A	2 (3,33)	1 (2,78)	1 (4,17)	
GAD + IAA + IA2A	1 (1,67)	1 (2,78)	0 (0)	
GAD + IAA + ZnT8A	2 (3,33)	1 (2,78)	1 (4,17)	
GAD + IA2 + ZnT8A	2 (3,33)	0 (0)	2 (8,33)	
GAD + IAA + IA2 + ZnT8A	4 (6,67)	2 (5,56)	2 (8,33)	

O1/d2-003 *Tiroides*

COHORTE ESPAÑOLA CON SÍNDROME CEREBRO-PULMÓN-TIROIDES (SCPT): NUEVOS FENOTIPOS CLÍNICOS Y CARACTERIZACIÓN GENÉTICA

Villafuerte, B.[1]; Natera De Benito, D.[2]; Cruz, J.[3]; Garzón, L.[3]; Simón, R.[3]; González, A.[4]; García Navas, D.[5]; Sariego, A.[6]; Mora, M.[7]; Chacón, A.[7]; Temboury, C.[8]; Castro Feijóo, L.[9]; Salamanca, L.[1]; García Miñaur, S.[1]; Santisteban, P.[1]; Pascual, S.I.[1]; Ortigoza Escobar, J.D.[2]; Moreno, J.C.[1].

[1]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [2]Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España; [3]Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España; [4]Escuela de Medicina y ciencias de la salud TecSalud, Ciudad de México, México; [5]Complejo Hospitalario universitario de Cáceres, Cáceres, España; [6]Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España; [7]Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; [8]Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey, España; [9]Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

Introducción

Las mutaciones del gen *NKX2-1* o las microdeleciones 14q13 que incluyen a *NKX2-1* causan hipotiroidismo, coreoatetosis y enfermedad pulmonar de aparición variable a lo largo de la vida. Recientemente, la tríada clásica del síndrome se ha visto ampliada con nuevos fenotipos que afectan a otros órganos y sistemas.

Objetivo

Investigar la frecuencia de manifestaciones clínicas típicas y atípicas, así como describir el genotipo de una cohorte española de pacientes con diagnóstico genético confirmado de SCPT.

Material y métodos

Estudio colaborativo multicéntrico, retrospectivo y longitudinal de una cohorte pediátrica de pacientes con SCPT. Se analizó la frecuencia y severidad del fenotipo tiroideo en el cribado neonatal, los niveles posteriores de TSH y T4 libre con ecografía tiroidea al seguimiento, y el espectro clínico neurológico y pulmonar. El estudio genético incluye secuenciación masiva dirigida (NGS), MLPA o el Array-CGH, con segregación familiar de mutaciones por secuenciación Sanger.

Resultados

Se identificaron 24 pacientes, 20 casos índice pediátricos y 4 casos familiares adultos. La edad al diagnóstico de los casos índice fue de 7,3±4,1 años, aunque 7 se captaron por cribado de hipotiroidismo congénito (HC) con una TSH media de 50,7 mU/L (8,3-136). Al diagnóstico de hipotiroidismo no-neonatal la TSH y T4L fueron de 15,8 mU/L (8,2-29) y 1,26 pg/ml (1,1-1,4). Ecográficamente se identificaron 10 hipoplasias tiroideas y 3 eutopias. Neurológicamente, la manifestación más frecuente fue la corea (n=16), pero también se observó hipotonía, distonía, marcha atáxica, retraso del desarrollo motor grueso y fino, disquinesia facial, y retraso cognitivo de grado variable, con una edad media de aparición de 22 meses (8-72). A nivel pulmonar, 13 pacientes presentaron distrés respiratorio neonatal (sin prematuridad), bronquiolitis recurrentes, asma crónica o enfisema. Como manifestaciones atípicas se observaron dismorfia facial (hipoplasia central, frente abombada y nariz corta y antevertida, n=3), talla baja (2), oligodontia (2), hiperlaxitud articular (2), miopatía vacuolar lípidica (2), tumor glioneuronal talámico (1) e inmunodeficiencia de tipo hipogammaglobulinemia (1). Desde el punto de vista genético, se observaron 13 mutaciones monoalélicas: 3 sin sentido (p.Trp113*, p.Trp143* p.Gln202*), 3 frameshift (p.Val75Glyfs, p.Lys247fs, p.Ala276Argfs), 2 con cambio de sentido (p.Asn211Ser, p.Arg243Ser) y 4 de splicing (c.374-1G>A, c.463+1G>A, c.463+5G>C, c.464-1G>C), y 4 deleciones monoalélicas: 2 intragénicas (de 12 y 250 pb) y 2 microdeleciones de 3.32 y 4.8 Mb en 14q13, incluyendo al gen *NKX2-1* y 19 y 24 genes adicionales, respectivamente. La herencia fue autosómica dominante en el 60% y de novo en 40%. Una familia presentó mosaicismo germinal y herencia AD en dos generaciones distintas.

Conclusiones
El diagnóstico sindrómico de SCPT es tardío, pero un diagnóstico precoz podría ser viable con una estrategia de reporte activo de patología respiratoria neonatal en niños positivos al cribado de HC. El estudio genético temprano podría anticipar la aparición de signos neurológicos y de otros fenotipos asociados. Las manifestaciones dentales e inmunológicas se asocian exclusivamente a microdeleciones 14q13, pero la talla baja, la hiperlaxitud, los rasgos dismórficos y la miopatía vacuolar lipídica son independientes del tipo de defecto, sugiriendo la implicación directa del gen *NKX2-1* en su patogenia.

O1/d2-004 *Gónadas - Pubertad*
ESTABLECIMIENTO DE VALORES DE REFERENCIA DEL TAMAÑO OVÁRICO Y UTERINO EN NIÑAS SANAS DE 6-12 AÑOS DE EDAD: CORRELACIÓN CON ESTADÍO PUBERAL Y EDAD ÓSEA

Comalrena De Sobregrau, C.; Villalobos, M.; Beltrán, V.; Pérez, J.; Durán, C.; Corripio, R.

Corporació Sanitari Parc Tauli, Sabadell, España.

Introducción
La ecografía pélvica del útero y los ovarios permite el diagnóstico de cambios en el desarrollo sexual femenino. Aun así, los valores de referencia utilizados en España proceden de estudios antiguos que se condujeron en otros países y con importantes limitaciones.

Objetivos
Determinar los valores de referencia de medidas uterinas y ováricas por ecografía, según estadío puberal y edad ósea, en una población española de chicas sanas de entre 6 y 12 años de edad.

Material y método
Estudio descriptivo transversal de 221 chicas sanas realizado de 2017 a 2019. Se obtuvieron medidas ováricas y uterinas según la edad cronológica, edad ósea y estadío mamario de Tanner. Las curvas ROC permitieron evaluar el valor predictivo de las diferentes mediciones para Tanner 2.

Resultados
Se obtuvieron los valores de referencia para las medidas ecográficas uterinas y ováricas (Tabla 1). Las

Tabla 1. Mediciones ecográficas uterinas y ováricas según la edad cronológica.

Edad cronológica	6	7	8	9	10	11	12
N	25	30	23	28	30	31	24
Longitud uterina (cm)							
Media ± *SD*	3.282 (0.363)	3.527 (0.373)	3.614 (0.453)	3.849 (0.510)	4.113 (0.687)	5.336 (1.321)	6.288 (1.050)
Mediana (min, máx)	3.320 (2.265, 3.880)	3.540 (2.940, 4.212)	3.590 (2.600, 4.630)	3.885 (3.070, 4.950)	3.975 (2.700, 5.936)	5.226 (3.310, 8.178)	6.460 (4.600, 8.200)
Diámetro AP del cuerpo uterino (cm)							
Media ± *SD*	0.594 (0.159)	0.625 (0.145)	0.539 (0.123)	0.766 (0.328)	0.918 (0.462)	1.716 (0.895)	2.250 (0.624)
Mediana (min, máx)	0.600 (0.300, 0.900)	0.600 (0.300, 0.900)	0.500 (0.300, 0.800)	0.700 (0.200, 1.600)	0.700 (0.100, 2.100)	1.440 (0.600, 3.600)	2.200 (1.100, 3.400)
Diámetro AP del cuello uterino (cm)							
Media ± *SD*	0.558 (0.140)	0.569 (0.119)	0.509 (0.104)	0.655 (0.246)	0.740 (0.187)	1.146 (0.360)	1.391 (0.309)
Mediana (min, máx)	0.510 (0.300, 0.800)	0.600 (0.300, 0.800)	0.500 (0.300, 0.700)	0.600 (0.200, 1.300)	0.700 (0.500, 1.300)	1.200 (0.500, 1.900)	1.300 (0.900, 2.000)
Diámetro transverso ovárico (cm)							
Media ± *SD*	1.086 (0.182)	1.224 (0.203)	1.168 (0.248)	1.289 (0.207)	1.418 (0.288)	1.596 (0.237)	1.714 (0.311)
Mediana (min, máx)	1.063 (0.841, 0.845)	1.175 (0.845, 1.691)	1.130 (0.882, 1.760)	1.277 (0.870, 1.646)	1.352 (0.985, 2.335)	1.585 (1.170, 2.337)	1.641 (1.312, 2.510)
Diámetro AP ovárico (cm)							
Media ± *SD*	0.925 (0.165)	0.979 (0.177)	0.951 (0.142)	1.077 (0.170)	1.190 (0.302)	1.434 (0.242)	1.555 (0.393)
Mediana (min, máx)	0.920 (0.582, 1.278)	0.970 (0.691, 1.366)	0.920 (0.704, 1.310)	1.075 (0.790, 4.564)	1.099 (0.872, 2.484)	1.434 (0.923, 1.903)	1.512 (0.976, 2.535)
Diámetro longitudinal ovárico (cm)							
Media ± *SD*	2.129 (0.307)	2.361 (0.364)	2.421 (0.417)	2.700 (0.433)	2.742 (0.408)	3.162 (0.448)	3.359 (0.442)
Mediana (min, máx)	2.119 (1.661, 2.940)	2.345 (1.734, 3.600)	2.370 (1.660, 3.135)	2.653 (2.026, 4.141)	2.620 (2.031, 4.008)	3.098 (2.499, 3.991)	3.349 (2.647, 4.050)
Volumen ovárico (cm^3)							
Media ± *SD*	1.149 (0.410)	1.516 (0.550)	1.442 (0.573)	1.985 (0.670)	2.601 (2.007)	3.895 (1.396)	4.836 (2.116)
Mediana (min, máx)	1.132 (0.474, 1.970)	1.345 (0.525, 2.759)	1.333 (0.689, 2.888)	1.907 (1.102, 3.563)	2.154 (1.146, 12.144)	3.506 (1.485, 8.229)	4.799 (2.279, 10.544)

niñas en Tanner 2 tuvieron una edad media de 9.7 años (DE = 1.1) y un índice de masa corporal de 19.1 kg/m^2 (DE = 3.1). La proporción fundus-cervical cambiaba de 1:2 a 2:1 a los 12 años de edad cronológica (62.5% con 2:1 proporción; p<0.0001) y 13 años de edad ósea (2:1 en 85.71%, p<0.0001). La longitud media uterina para Tanner 2 era 4.065cm (DE = 0.092; p<0.0001) y el volumen ovárico medio era 2.351 cm3 (DE=0.177; p<0.0001). Los puntos de corte de las variables volumen ovárico, longitud uterina y edad ósea con mayor sensibilidad y especificidad para predecir el estadío 2 de Tanner fueron 1.86cm3, 3.87cm y 10 años, respectivamente.

Conclusiones

- Este es el primer estudio que proporciona valores ecográficos de referencia uterinos y ováricos en una población española de chicas sanas de 6 a 12 años de edad.
- La edad ósea, el volumen ovárico y la longitud uterina fueron buenos predictores de Tanner 2.
- El uso de de datos actualizados de una población específica aumenta la exactitud de diagnóstico.

Se ha realizado una publicación parcial de los datos de este estudio.

O1/d2-005 *Hipotálamo-Hipófisis*

COMPLEJIDAD GENÉTICA DEL HIPOPITUITARISMO CONGÉNITO: LA HERENCIA OLIGOGÉNICA EXPLICA LA VARIABILIDAD FENOTÍPICA DE PACIENTES CON VARIANTES DELETÉREAS EN *GLI2*

Campos Barros, Á.[1]; Rodríguez Contreras, F.J.[2]; Ros Pérez, P.[3]; García De Santiago, F.A.[4]; Vallespín, E.[1]; Del Pozo Mate, Á.[1]; Solís López, M.[4]; Heath, K.E.[1]; González Casado, I.[4].

[1]Hospital Universitario La Paz y CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER, U753), ISCIII, Madrid, España; [2]Centro de Salud Galapagar, Galapagar, Madrid, España; [3]Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, España; [4]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

El gen *GLI2* (Gli-kruppel family member 2) codifica un factor de transcripción del tipo "zinc-finger" que se expresa ampliamente en el hipotálamo en desarrollo y en la bolsa de Rathke, precursora embrionaria de la glándula hipofisaria, siendo el principal efector de la vía de señalización SHH, que junto con las de BMP/TGFb, FGF, WNT, NODAL y NOTCH, dirige su desarrollo embrionario. Variantes patogénicas de *GLI2* han sido implicadas en la etiología del amplio espectro clínico del hipopituitarismo congénito (HIC) (holoprosencefalia, alteraciones faciales de línea media, síndromes de Culler-Jones y Pallister-Hall, deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (DCHH) y deficiencia aislada de GH con anomalías anatómicas hipotalámico-hipofisarias), con herencia AD, expresividad muy variable y penetrancia incompleta, lo que sugiere la posibilidad de un complejo componente genético multifactorial.

Objetivo

Caracterización de las correlaciones genotipo-fenotipo de una cohorte de pacientes con HIC y variantes deletéreas en *GLI2*.

Métodos

Sujetos de estudio

114 pacientes con un diagnóstico de DCHH (n= 72), displasia septo-óptica (DSO; n= 33) o deficiencia aislada de GH con anomalías hipofisarias (n= 9).

Análisis molecular

El análisis molecular se realizó mediante ensayo de NGS dirigido con el panel HIPOPIT_V3 (captura SeqCap, EZ; Roche, Nimblegen; librerías kit KAPA HTP/LTP; Roche; secuenciación en plataforma NextSeq 500 de Illumina), diseñado para el análisis de las secuencias codificantes y transiciones intrón/exón (+/- 50pb) de un total de 310 genes implicados en la etiología del HIC/ desarrollo hipotálamo-hipofisario. El filtrado y priorización de variantes se realizó utilizando criterios de confianza y calidad, frecuencia alélica en población control <1% (gnomAD controls), impacto ("missense", "nonsense", "frameshift", "splicing effect") y predicción in silico de patogenicidad (CADD V1.4, score > 20).

Resultados

Se identificaron variantes deletéreas de *GLI2* en 11/114 (9,6%), todos ellos con un diagnóstico clínico de DCHH. Entre las mismas se incluyen 4 variantes truncadoras: p.(Arg1226*), p.(Leu709Trpfs*15), p.(Ser267*) y p.(Ser859Profs*53), clasificadas como patogénicas (ACMG). Todos los pacientes con variantes en *GLI2* presentaron hipoplasia hipofisaria, el 75% neurohipófisis ectópica, presentando ambas condiciones los 4 con variantes truncadoras de *GLI2*. Éstos presentaron además deficiencia de GH y TSH y 2/4 también de ACTH. Entre los 7 probandos con variantes no truncadoras, 6/7 presentaron deficiencia de GH y TSH y 5/7 de ACTH. Otros rasgos asociados observados incluyeron la polidactilia postaxial, paladar ojival, nariz bulbosa, patología nefrourológica y holoprosencefalia, siendo la hipoplasia mediofacial y el hipotelorismo, los más penetrantes entre los familiares estudiados (n=25) de los 11 probandos. Todos ellos (11/11) presentaron además acumulación de variantes deletéreas adicionales en otros genes involucrados en las distintas vías de señalización implicadas en la regulación del desarrollo hipofisario (SHH, BMP/TGFb, FGF, WNT, NOTCH, NODAL).

Conclusiones

- Las variantes deletéreas de *GLI2* se caracterizan por una expresividad fenotípica muy variable.
- En estos pacientes, la hipoplasia hipofisaria y las anomalías craneofaciales de línea media parecen presentarse con penetrancia completa y severidad variable.
- No se detectaron variantes deletéreas en *GLI2* en pacientes con displasia septo-óptica.
- Todos los probandos con variantes deletéreas en *GLI2* presentaron variantes relevantes en otros genes con posible implicación en el desarrollo y función hipofisarias.
- El tipo de variante de *GLI2* y la herencia oligogénica por acumulación de variantes deletéreas heredadas en otros genes de las vías de señalización SHH, BMP/TGFb, FGF, WNT, NOTCH, NODAL, pueden explicar la penetrancia incompleta y expresividad variable de las variantes de *GLI2* en el HIC.

O1/d2-006 *Diabetes/Páncreas endocrino*

CAMBIOS EN LA PRESENTACIÓN DE LA DIABETES TIPO 1 DURANTE LA PANDEMIA POR COVID-19 EN ESPAÑA. TRABAJO COLABORATIVO DEL GRUPO DE DIABETES DE LA SEEP

Leiva Gea, I.[1]; Antúnez Fernández, C.[2]; Cardona Hernández, R.[3]; Ferrer Lozano, M.[4]; Bahíllo Curieses, P.[5]; Arroyo Díez, J.[6]; Clemente León, M.[7]; Martín Frías, M.[8]; Conde Barreiro, S.[9]; Mingorance Delgado, A.[10]; Pérez Sánchez, J.[11].

[1]Hospital Regional de Málaga, Málaga, Spain, Málaga, España; [2]Hospital Costa del Sol, Marbella, España; [3]Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España; [4]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; [5]Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España; [6]Hospital Universitario Materno Infantil de Badajoz, Badajoz, España; [7]Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona, España; [8]Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España; [9]Centro Salud de Barbastro, Huesca, España; [10]Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España; [11]Consorcio Corporacion Sanitaria Parc Tauli, Sabadell, España.

Introducción

Durante la pandemia de COVID-19 se ha descrito un aumento en el número de casos diagnosticados de diabetes tipo 1 (DM1), así como de la frecuencia y gravedad de la cetoacidosis diabética (CAD) como forma de presentación al debut. No obstante, el impacto real del Sars-CoV-2 sobre los nuevos casos de DM1 sigue planteando interrogantes.

Objetivo

Determinar el impacto que la pandemia por COVID-19 y las medidas de confinamiento han tenido en la forma de presentación de los casos de debut tipo 1 en población pediátrica de España (edad al diagnóstico, gravedad y distribución estacional) durante la primera, segunda y tercera ola de la pandemia.

Sujetos y métodos

Estudio multicéntrico observacional ambispectivo llevado a cabo en nueve centros hospitalarios de tercer nivel de España entre enero de 2015 y marzo de 2021. Se incluyeron todos los nuevos casos de diabetes tipo 1 en niños de edades 0-14 años. Se registaron las siguientes variables: edad al diagnóstico, género, fecha de diagnóstico, presencia o no de cetoacidosis (CAD) y grado de gravedad de la CAD. Se compararon datos en relación a antes de la pandemia (periodo 2015-2019) y después del inicio de la misma (2021-2021).

Resultados

Se incluyeron datos de 1444 sujetos con debut de diabetes tipo 1 en edad pediátrica. De ellos, 1085 sujetos debutaron en el periodo 2015-2019 mientras que 359 lo hicieron durante el periodo 2020-marzo 2021. Se observó un incremento significativo en el grupo de ≤4 años de edad durante el periodo pandémico (chi-cuadradi= 10.986, df 2, P-value= 0.0041). En 2020-2021 los casos de debut con CAD aumentaron de forma significativa en un 12% 95%CI: 7.2%-20.4% con un porcentaje más elevado de formas moderadas y graves de CAD (no significativo). En el año 2020 se produjo un descenso prominente del número de debuts en el mes de marzo con una recuperación progresiva durante los meses de mayo - noviembre, con un número significativamente más alto de casos que durante esos mismos meses del periodo 2015-2019, más marcado que en los meses de junio, septiembre y noviembre. En los tres primeros meses del año 2021 se registró un marcado incremento en el número de casos, mostrando una tendencia muy diferente a la observada durante el periodo 2015-2019 y en el año 2020.

Conclusiones

Nuestro trabajo describe un cambio en la distribución mensual de los nuevos casos de diabetes tipo 1 en población pediátrica, con un incremento de formas de cetoacidosis. No se encontraron diferencias en la gravedad de la misma, aunque sí se observaron diferencias en la distribución etaria con un incremento en el número de casos en niños menores de 4 años de edad.

O1/d2-007 *Metabolismo y Nutrición*

LA PRESENCIA DE VARIANTES RARAS EN HETEROCIGOSIS EN LOS GENES DE LA VÍA LEPTINA-MELANOCORTINA CONTRIBUYE AL RIESGO DE DESARROLLAR OBESIDAD INFANTIL

Martos Moreno, G.Á.[1]; Pérez Jurado, L.A.[2]; Argente, J.[1].

[1]Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España; [2]Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España.

Introducción
El sistema neuronal melanocortínico hipotalámico desempeña una función relevante en el control de la homeostasis energética y metabólica del organismo por medio de la recepción e integración de múltiples señales aferentes metabólicas. Entre ellas destaca la leptina, hormona producida preferentemente por los adipocitos.

Se ha descrito la presencia de mutaciones bialélicas en múltiples genes de la vía leptina-melanocortina asociadas a obesidad grave, generalmente de inicio precoz. Sin embargo, la eventual contribución al desarrollo de obesidad derivada de la presencia de variantes en heterocigosis, consideradas raras por su baja prevalencia poblacional (***hetRSVs***), permanece insuficientemente aclarada.

Objetivo
Investigar si la presencia de ***hetRSVs*** en trece genes implicados en la vía leptina-melanocortina pudiera contribuir al riesgo de desarrollo de obesidad en edades tempranas de la vida, comparando su prevalencia en una cohorte de niños y adolescentes afectos de obesidad con la observada en una población control del mismo medio.

Pacientes y métodos
Se realizó un estudio trasversal de 1066 niños y adolescentes (< 18 años) afectos de obesidad (IMC > +2 SDS, **OB**: 48,6% sexo femenino; 54,4% prepuberales; 71,7% caucásicos) con una edad e IMC medios de 10,37 ± 3,44 años y +4,38 ± 1,77 SDS, respectivamente. Se analizaron, por medio de next generation sequencing (NGS) las secuencias de los genes *ADCY3, CPE, LEP, LEPR, MC3R, MC4R, MRAP2, NCOA1 (SCR1), PCSK1, POMC, SH2B1, SIM1 y TBX3*. Se consideraron como ***hetRSVs*** aquellas variantes presentes en heterocigosis, con una frecuencia poblacional <0,01 y un potencial deletereo estimado por medio del *Combined Annotation Dependent Depletion (CADD) score* superior a >20 (diferenciando aquellas > 25) para cada gen, comparándose sus frecuencias relativas con las observadas en la población control (**C**, n=1012).

Resultados
Un total de 199 pacientes del grupo **OB** (18,8%) y 81 controles (8,0%) eran portadores de ***hetRSVs*** en los 13 genes seleccionados con CADD > 20 (OR = 2,64, IC 95% = 2,00-3,47; p<0,0001). De ellos,101 pacientes *vs* 45 controles presentaban ***hetRSVs*** con CADD > 25 (9,47% *vs* 4,44%, OR = 2,25, IC 95% = 1,56-3,23; p<0,0001). No se observaron diferencias significativas entre ***OB*** y ***C*** en la prevalencia de ***hetRSVs*** en *ADCY3, LEP, LEPR,* o *TBX3*. Por el contrario, en el grupo **OB** se observó una prevalencia significativamente superior de ***hetRSVs*** con CADD>20 en *CPE, MC3R, MC4R, MRAP2, NCOA1 (SCR1), PCSK1, POMC, SH2B1* y *SIM1*. Estas diferencias entre grupos eran particularmente relevantes en el caso de los genes *POMC, PCSK1, MC4R* y *NCOA1*.

Conclusiones
La prevalencia de variantes raras en heterocigosis en los genes de la vía de señalización de saciedad leptina-melanocortina, particularmente en *POMC, PCSK1, MC4R* y *NCOA1 (SCR1)*, en pacientes con obesidad infantil es superior a la observada en población general por lo que, probablemente, determinan una influencia relevante en el desarrollo de obesidad en edades tempranas de la vida.

O1/d2-008 *Diabetes/Páncreas endocrino*
HIPERINSULISMO CONGÉNITO POR VARIANTES EN EL GEN ABCC8: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO

Cobo Bonilla, P.[1]; Campos, A.[1]; Antolín, M.[1]; Martinez-Salazar, R.[2]; Yeste, D.[1]; Clemente León, M.[1].

[1]Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona, España; [2]Hospital Universitario Cruces, Bilbao, España.

Introducción
El hiperinsulinismo congénito es la causa más frecuente de hipoglucemia grave y persistente en el período neonatal y en la infancia. Hasta en un 55% de los casos permanentes se identifican causas monogénicas, las más frecuentes en los genes *ABCC8* y *KCNJ11*(75-85%).

Objetivos
Describir las características clínicas asociadas a hiperinsulinismo congénito permanente con variantes genéticas en ABCC8 y su evolución a largo plazo.

Pacientes y métodos
Estudio observacional, retrospectivo y longitudinal de pacientes con diagnóstico de hiperinsulinismo por variantes genéticas en ABCC8 atendidos en nuestro centro. El diagnóstico de hiperinsulinismo se basó en hipoglucemia documentada, prolongada o recurrente y signos de secreción inapropiada de insulina: nivel de insulina sérica detectable y/o niveles bajos de ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos. Sumado a un estudio genético positivo para variantes patogénicas en *ABCC8*.

Los datos fueron recolectados de las historias clínicas hasta diciembre 2020.

Resultados
Se identificaron 66 pacientes con hiperinsulinismo

congénito permanente, 28 con estudio genético realizado y positivo para variantes patogénicas/ probablemente patogénicas en *ABCC8*, 18(64,3%) de sexo masculino.

Características al nacimiento: edad gestacional (media±DE) 36,9±2.7 (limites:30-41) semanas. 15(53.6%) pacientes fueron recién nacidos de peso adecuado para la edad gestacional y 13(46.4%) de peso elevado para la edad gestacional. Z-score peso nacimiento (media±DE) 1,85 ±2,1 (limites: -1,95-7,3).

Diagnóstico
Edad de inicio de las hipoglucemias: mediana de 1 día (RIQ:1-4,75), con 22 pacientes (78.6%) en el período neonatal.

15(53,6%) pacientes presentaron hipoglicemia grave inicial(convulsiones o alteración de la conciencia) y 13(46.4%) hipoglucemias asintomáticas.

Estudio *ABCC8*: 15 pacientes (53.6%) heterocigotos, 11(39.3%) heterocigotos compuestos y 2(7.1%) homocigotos.

PET-TC con F-fluoro-L-Dopa se realizó en 6 pacientes: 2 lesión focal y 4 tipo difuso.

Tratamiento
Diazóxido: Dosis inicial (media±DE): 14.5±3,2 (límites10-20) mg/kg/día. Edad de inicio: Mediana de 24 (RIQ:9-105) días. 5 pacientes (18.5%) respondieron y el resto no respondió o respondió parcialmente. Edad de retiro (media±DE): 1,8 ±2,4 (limites:0,1-7) años.

Otros tratamientos farmacológicos: análogos de somatostatina 3 pacientes, nifedipina 3, y uno anticuerpo monoclonal frente al receptor de insulina.
15 pacientes iniciaron la alimentación con SNG, 5 vía oral exclusivamente y 8 pacientes SNG y vía oral. Edad de retiro SNG(media±DE): 2,4 ±3,5 (limites:0,2-15,5) años.

6 pacientes fueron pancreatectomizados: 2 subtotal, 2 total y 2 parcial.

Evolución y seguimiento a largo plazo
De los 28 pacientes disponemos del seguimiento de 25 pacientes, dado que 2 pacientes fallecieron (uno por hipoplasia pulmonar y el segundo en contexto de episodio febril con convulsión normoglucémica) y en 1 paciente se perdió el seguimiento.
Edad actual (media±DE): 18,6 ±11,08 (limites:1-45) años.

Actualmente, 5 pacientes continúan con diazóxido, de los cuales 2 persisten con episodios de hipoglicemias(pacientes de 1 y 10 años).

15(60%) pacientes no pancreatectomizados presentaron resolución espontánea tras suspender diazóxido, de los cuales 5(33,3%.) evolucionaron a diabetes con secreción insuficiente de insulina, posteriormente. De ellos 2 reciben tratamiento con antidiabéticos orales, 2 con insulina y 1 con tratamiento nutricional.

Conclusiones
Los pacientes con hiperinsulinismo congénito por variantes genéticas en *ABCC8* son mayoritariamente no respondedores a diazóxido, el inicio de la clínica es predominantemente en el período neonatal, con hipoglucemia grave y aproximadamente la mitad son de peso elevado para la edad gestacional. Más del 50% de pacientes presenta resolución espontánea, por lo que el tratamiento conservador es una opción considerable en estos pacientes.

Observamos evolución a intolerancia a la glucosa y diabetes en el seguimiento a largo plazo.

COMUNICACIONES ORALES

44 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

11 - 13 de mayo de 2022 - Oviedo

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.748

O2/d2d3-009 *Genética*

MÁS ALLÁ DEL SÍNDROME DE MARTÍNEZ-FRÍAS, *RFX6* UN GEN CANDIDATO DE DIABETES TIPO MODY: UN ESTUDIO DE CORTE TRANSVERSAL

Gomes Porras, M.[1]; Barreda Bonis, A.C.[2]; González Casado, I.[2]; Itza Martin, N.[2]; Campos Barros, Á.[2].

[1]Hospital Universitario Regional de Málaga, Málaga, España; [2]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

El gen *RFX6* codifica factor transcripcional esencial para el desarrollo de las células pancreáticas y la secreción insulínica. Las mutaciones en homocigosis/heterocigosis compuesta causan el infrecuente cuadro clínico conocido como Síndrome de Martínez-Frías (SMF), de pronóstico infausto. Sin embargo, mutaciones en heterocigosis se asocian con DM y afectación multisistémica variable.

Objetivos

Determinar la prevalencia de variantes en *RFX6* en pacientes con sospecha de diabetes monogénica y describir el espectro clínico asociado a variantes patogénicas del gen *RFX6* en una cohorte de pacientes pediátricos y adultos con sospecha clínica de diabetes monogénica en un Hospital de tercer nivel de Madrid durante el periodo enero 2009-diciembre 2021.

Material y métodos

Estudio transversal y retrospectivo que incluyó 9 pacientes con sospecha de diabetes monogénica y variantes patogénicas en el gen RFX6 identificadas a partir de ADN genómico obtenido en sangre periférica y secuenciación masiva dirigida mediante panel de NGS MonDIAB (V1-3) que incluye hasta 385 genes implicados en disglucemias, en seguimiento en el Servicio de Endocrinología Pediátrica o Endocrinología y Nutrición de un Hospital de tercer nivel de Madrid; siendo preciso el previo consentimiento informado por escrito de los participantes. Las variantes detectadas se clasificaron según criterios ACMG y se priorizaron utilizando criterios de confianza y calidad, cobertura (20x/pb >95%), frecuencia alélica en población control <1% (gnomAD controls), impacto ("missense", "nonsense", "frameshift", "splicing effect") y predicción in silico de patogenicidad (CADD V1.4, score > 20). Los datos cuantitativos se expresaron mediante media ± desviación típica y los datos cualitativos en forma de frecuencias absolutas y porcentajes.

Resultados

9/513 pacientes (1.8%) con sospecha de diabetes monogénica presentaron variantes en el gen *RFX6*. 4/9 pacientes (44.4%) con patrón de herencia autosómica recesiva. 3/4 pacientes con variantes en homocigosis, producto de padres consanguíneos, desarrollaron SMF: 100% con crecimiento intrauterino retrasado (CIR), DM neonatal permanente (DMNP), malrotación y atresia intestinal, hipoplasia pancreática y agenesia vesicular, 33.3% presentó dilatación del colédoco y de la vía biliar intrahepática y 33.3% atresia de vía biliar extrahepática y páncreas anular. La única superviviente recibió un trasplante multivisceral a los 18 meses de vida, consiguiendo resolución clínica completa. El caso en heterocigosis compuesta, con una variante patogénica y otra de significado incierto, presentó un fenotipo menos agresivo caracterizado por páncreas anular intervenido en el periodo neonatal, DM insulinodependiente con debut diabético a los 10 años y obstrucción intestinal tratada conservadoramente.

El 66.6% restante (n=5) presentó variantes patogénicas o probablemente patogénicas en hetero-

cigosis, con 39.4±21años e IMC 25.3±1.3Kg/m^2. El 100% desarrolló DM insulinodependiente con debut diabético en forma de hiperglucemia simple con clínica cardinal a los 31.2±15.3años. Además, 40% presentó colestasis disociada, 20% atresia duodenal intervenida en el periodo neonatal, 20% insuficiencia pancreática exocrina y 20% RDNP.

Conclusiones
1) Sospechar clínicamente el SMF ante cuadros de DMN asociada a malformaciones digestivas, especialmente en familias consanguíneas. 2) El trasplante multivisceral es el único tratamiento capaz de cambiar el curso fatal del SMF. 3) Es indispensable el estudio morfológico de la vía hepatobiliopancreática y de función pancreática endocrina-exocrina para la caracterización clínica de pacientes con variantes en *RFX6*. 4) En heterocigosis, la penetrancia y expresividad de las variantes de *RFX6* es variable, con transmisión autosómica dominante característica de la diabetes monogénica. 5) *RFX6* constituye un buen gen candidato de diabetes tipo MODY, por lo que su análisis debe incluirse en los paneles de NGS.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.749

O2/d2d3-010 Diabetes/Páncreas endocrino
AMPLITUD DE ESPECTRO CLÍNICO EN HNF4A-MODY (MODY1): DEL HIPERINSULINISMO NEONATAL A LA DIABETES EN ADULTOS

Itza Martín, N.[1]; Gomes Porras, M.[1]; Guerrero Fernández, J.[1]; Ramirez Fernández, J.[2]; Abad López, A.[3]; Solís López, M.[1]; Rodriguez Jimenez, C.[1]; Nattero Chavez, M.L.[4]; Alvarez Escolá, C.[1]; González Casado, I.[1]; Campos Barros, Á.[1].

[1]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [2]Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España; [3]Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, España; [4]Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

Introducción
La diabetes MODY-1 está causada por una mutación en el gen que codifica el factor nuclear de hepatocitos-4-alfa (HNF4A) en el cromosoma 20. Su expresión clínica es amplia, produciendo desde hiperinsulinismo hipoglucemiante en el periodo neonatal y primera infancia, hasta situaciones de hiperglucemia y diabetes según disminuye progresivamente la secreción de insulina en pacientes adultos.

Objetivo
Caracterizar clínica y molecularmente 10 pacientes con alteraciones glucémicas, autoinmunidad negativa y sospecha de diabetes tipo MODY que se encuentran en seguimiento en cinco hospitales madrileños durante el periodo enero 2014-diciembre 2021.

Material y métodos
Estudio transversal que incluye 10 pacientes con alteraciones glucémicas y autoinmunidad negativa que se estudiaron mediante panel de NGS (panel MonDIABV4.1) dirigido al análisis de 482 genes implicados/asociados a disglucemias. Las variantes detectadas se clasificaron según criterios ACMG y se priorizaron utilizando criterios de confianza y calidad, cobertura (20x/pb >95%), frecuencia alélica (FA) en población control <1% (gnomAD controls), impacto ("missense", "nonsense", "frameshift", "splicing effect") y predicción *in silico* de patogenicidad (CADD V1.4, score >20). Los pacientes estaban en seguimiento en el Servicio de Endocrinología Pediátrica/Endocrinología y Nutrición de 5 diferentes hospitales madrileños durante el periodo enero 2014-diciembre 2021.

Resultados
Los 10 pacientes tuvieron diagnóstico molecular de diabetes tipo HNF4A-MODY (MODY1), presentando 9 variantes diferentes (1x fs + 8 missense; 4 descritas previamente y 5 noveles), todas en dominios funcionales de HNF4A, clasificadas como patogénicas/probablemente patogénicas en 3 casos o como VUS en los 6 restantes. 4/10 presentaron hipoglucemia como principal motivo de consulta, 2 de ellos eran lactantes de 1 mes de vida con hiperinsulinismo neonatal e hipoglucemias hipocetósicas que respondieron de manera adecuada a tratamiento con diazóxido. Los otros dos pacientes que presentaron hipoglucemia tenían 6 y 18 años. La paciente de 6 años comparte la misma mutación "missense" que su madre, la cual debutó con hiperglucemias de repetición y posteriormente, fue diagnosticada de diabetes y tratada con insulina (régimen basal-bolus).

La paciente de 18 años, fue la única mayor de edad con una forma de presentación atípica con hipoglucemias recurrentes. El test de ayuno de 72h fue normal sin objetivarse hiperinsulinismo endógeno, no hubo respuesta al test de glucagón, y presentaba un péptido C basal de 1,1 ng/ml con SOG normal.
Entre los pacientes que presentaron hiperglucemia como motivo de consulta (6/10), 3 de ellos tenían entre 14 y 15 años y los restantes eran mayores de 30 años. El 50% (3/6) estaba en tratamiento con insulina sc a dosis de 0.7-1UI/kg/día, 2 pacientes se trataban con metformina (uno de ellos asociada a Glimepirida), y una de las pacientes (15 años) se encontraba únicamente con tratamiento dietético y ejercicio. La mediana de HbA1C entre los pacientes con hiperglucemia fue de: 6,2% RIC(5,7-7,2%).

Conclusiones
La diabetes MODY-1 tiene diferentes expresiones clínicas, dependiendo entre otros factores de la edad, siendo en general más frecuente la hipoglucemia en pacientes de menor edad.

El diagnóstico molecular obtenido permitirá optimizar/personalizar el tratamiento, dada la buena respuesta al tratamiento con antidiabéticos orales (sulfonilureas) de los pacientes con HNF4A-MODY (tan solo 1 de las pacientes presentaba tratamiento con metformina y sulfonilurea).

Los neonatos con hiperinsulinismo hipoglucemiante presentaron buena respuesta al tratamiento con diazóxido; el diagnóstico molecular de estos pacientes confirma la necesidad de un seguimiento continuo para detectar de manera precoz un posible desarrollo de diabetes en la edad adulta.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.750

O2/d2d3-011 Misceláneas
IMPACTO DE LA GRAVEDAD DE MUTACIÓN CFTR EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA: ANTROPOMETRÍA AL NACIMIENTO Y NIVELES DE IGF-1 A LOS 10 AÑOS DE EDAD

Sánchez Ruiz, D.; Navarro Moreno, C.; Delgado Pecellin, I.; García García, E.; Gómez Gila, A.L.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Introducción
La fibrosis quística (FQ) es un trastorno genético autosómico recesivo que afecta aproximadamente a 1 de cada 6.500 recién nacidos. Esta causada por mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana (*CFTR*), que conducen a un transporte iónico defectuoso. Aunque el sistema respiratorio es el principalmente afectado y supone la primera causa de mortalidad de estos pacientes, la afectación pancreática es clave en la evolución y morbi-mortalidad de esta entidad. La insuficiencia pancreática se correlaciona estrechamente con la mutación específica de los genes CFTR y determina, entre otros, el crecimiento de los individuos afectos.

Objetivos
Comparar la antropometría al nacimiento, los niveles de cloro en sudor y los niveles de IGF-1 plasmáticos a los 10 años de edad entre dos cohortes de pacientes diagnosticados de FQ.

Materiales y métodos
Revisión retrospectiva de las historias clínicas de 148 pacientes con diagnóstico genético de FQ. Se recogen datos desde el nacimiento hasta los 10 años. Establecimos y comparamos dos cohortes de pacientes en función de la mutación del gen CFTR que presentan y la afectación pancreática: cohorte A, pacientes con mutaciones graves e insuficientes pancreáticos; cohorte B pacientes con mutaciones no graves y suficientes pancreáticos.

Los datos son analizados utilizando el software IBM SPSS Statistics v.27. Las variables cuantitativas que mostraron una distribución normal se expresan como media (DE) y se compararon utilizando la prueba de T de Student para muestras independientes. Las variables cuantitativas que mostraron una distribución no normal se expresan como mediana (rango intercuartílico) y se compararon utilizando la prueba de U Mann Whitney. Se considera estadísticamente significativo $p \leq 0.05$.

En caso de que para una determinada variable no se disponga de información para toda la muestra, el porcentaje es calculado con respecto al subgrupo de pacientes para los que se tiene constancia de la presencia o ausencia de dicha entidad.

Resultados
Se incluyeron un total de 148 pacientes (54,1% niñas) diagnosticados de FQ confirmados genéticamente. La cohorte A se compone de 100 pacientes (59% niñas) y la cohorte B de 48 pacientes (56,3% niños).

En la tabla 1 se muestran los resultados del análisis descriptivo realizado al total de la muestra de pacientes con FQ incluidos en el estudio. En la tabla 2 se muestran los resultados obtenidos tras la comparación de las variables cuantitativas entre la cohorte A y la cohorte B.

Tabla 1: Análisis descriptivo de la población incluida en el estudio.

VARIABLE		RESULTADOS media/mediana (DE/rango intercuartílico)
Edad gestacional (n=133)	-semanas de gestación (sg)	38 (38;39,71)
Peso al nacimiento	- gramos (gr) - DE (n=133)	3059,62 (443,16) 0,07 (0,90)
Longitud al nacimiento	- centímetros (n=104) - DE (n=98)	49 (48;51) 0,19 (0,94)
Perímetro cefálico al nacimiento	- centímetros (n=26) - DE (n=26)	33,71 (1,73) -0,14 (0,83)
Comparación de antropometría para población de referencia (n=133)	-Pequeño para edad gestacional -Adecuado para edad gestacional -Grande para edad gestacional	3% 91,74% 5,26%
Gravedad de la mutación y afectación pancreática	-grave/insuficiente pancreático -no grave/suficiente pancreático	67,6% 32,4%
Cloro en sudor (V.N. < 40 mmol/L)	-1º prueba, mmol/L (n=120) -2º prueba, mmol/L (n=109)	83,06 (19,78) 84 (73;97,65)
Niveles plasmáticos de IGF-1 a los 10 años de edad (n=60)	- ng/ml - DE	215,65 (84,86) -0,20 (0,90)

Tabla 2: Comparación de las variables cuantitativas entre la cohorte A y la cohorte B.

	Cohorte A	Cohorte B	Diferencia de medias/medianas
Edad gestacional (sg)	38 (37,63;39)	39 (38;40)	-1 (p=0,066)
Peso al nacimiento (gr)	2997,28 (412,72)	3189, 50 (479,55)	-192,22 **(p=0,013)**
Longitud al nacimiento (cm)	49 (48;50)	51 (49;52)	-2 **(p=0,03)**
Perímetro cefálico al nacimiento (cm)	33,06 (1,75)	34,75 (1,13)	-1,14 **(p=0,012)**
Cloro en sudor 1º prueba (mmol/L)	88,67 (14,55)	72,63 (23,80)	16.03 **(p=0,000)**
Cloro en sudor 2º prueba (mmol/L)	92,30 (82;99,75)	72,50 (52;89,50)	22,57 **(p=0,000)**
Niveles plasmáticos de IGF-1 a los 10 años de edad (ng/ml)	218,77 (90,19)	206,27 (68,24)	12,50 (p=0,62)
Niveles plasmáticos de IGF-1 a los 10 años de edad (DE)	-0,05 (0,96)	0,06 (0,71)	-0,12 (p=0,65)

Conclusiones
Los pacientes afectos de FQ y portadores de mutaciones graves e insuficientes pancreáticos presentan de forma estadísticamente significativa unos valores de antropometría al nacimiento menores y niveles de cloro en sudor mayores en comparación con aquellos pacientes portadores de mutaciones no graves y suficientes pancreáticos. Así mismo, se observan diferencias en la edad gestacional al nacimiento y en los niveles de IGF-1 a los 10 años de edad, sin encontrarse diferencias con significación estadística.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.749

O2/d2d3-012 *Diabetes/Páncreas endocrino* EVOLUCIÓN DE LAS ALTERACIONES GLUCÉMICAS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA EN TRATAMIENTO CON MODULADORES CFTR

Buceta Cuéllar, L.; Barreda Bonis, A.C.; Medina Pérez, L.; De Manuel, C.; Barrios Machain, U.; González Casado, I..

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción
Las alteraciones glucémicas relacionadas con la fibrosis quística (FQ), especialmente la diabetes, se han relacionado con aumento de la morbimortalidad. Aproximadamente un 20% de los adolescentes y 40-50% de los adultos con FQ desarrollarán una diabetes relacionada con la fibrosis quística (DRFQ). La terapia con moduladores de CFTR como ivacaftor y sus combinaciones, han demostrado en algunos estudios mejoría de la secreción de insulina y/o tolerancia a la glucosa, si bien todavía la experiencia publicada es limitada.

Objetivos
Descripción evolutiva de parámetros glucémicos, nutricionales y respiratorios en pacientes con FQ en tratamiento con terapia moduladora remitidos a la unidad de Diabetología de un hospital terciario.

Material y métodos
Realizamos un estudio retrospectivo con datos procedentes de pacientes con FQ seguidos en la Unidad de Diabetes, remitidos por alteración glucémica en la SOG en tratamiento con moduladores CFTR.

Registro de las alteraciones en la SOG (alteración de la glucemia en ayunas (AGA), alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG), alteración indeterminada de la glucosa (AIG) o DRFQ), Hba1C, tratamiento (dieta racionada, insulinoterapia), parámetros nutricionales como peso (DE), IMC (DE), masa magra obtenida mediante impedanciometría (%); y respiratorios como FEV1, CVF, nº infecciones respiratorias/año; evaluados basalmente, al año y a los 2 años de inicio de tratamiento modulador.

Resultados
De 67 pacientes seguidos por FQ, 11 pacientes realizan seguimiento en Diabetología con tratamiento modulador (16.4%). 7 mujeres (63,6%) y 4 varones (36,3%). La mediana de edad fue de 16,6 años (RIQ 15-16,7). Mediana de tiempo con tratamiento modulador de 22 meses.

La mejoría en parámetros nutricionales fue escasa, siendo la media de IMC de -0,81DE al año de tratamiento, respecto al basal de -0,94DE. Sin embargo, una paciente reveló una importante mejoría a nivel nutricional y pulmonar, estando en tratamiento con triple terapia (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) por uso compasivo, motivo por el que dejó de ser candidata a trasplante bipulmonar.

Previo al inicio de tratamiento, la mediana de Hba1c era de 5,6%, sin cambios relevantes a los 2 años (5,4%). Basalmente, 5 pacientes mostraron ATG, 1 AIG+AGA y otro AGA+ATG. De los pacientes con ATG: 2 resolvieron con SOG normales, 2 desarrollaron DRFQ y 2 perdieron seguimiento. A pesar del tratamiento modulador, 4 pacientes desarrollaron ATG en el primer año de seguimiento y 3 pacientes DRFQ sin hiperglucemia de ayunas (Imagen). Ninguno era portador de sensor MCG.

Tan sólo una paciente tenía insulinoterapia antes de iniciar el tratamiento, consiguiéndose su retirada en el primer año de tratamiento con ivacaftor/tezacaftor. En relación a la función pulmonar, la media basal de FEV1 era de 78,44%± 27,33, CVF 90,89% ±22,33, observándose mejoría en el primer año (FEV1 80,08%±22 y CVF 93,49±19,45), además de una disminución cuantitativa en número de exacerbaciones respiratorias (basal 5,8 infec/año –> 2,45 infec/año).



Conclusiones
Nuestro estudio muestra mejoría en parámetros pulmonares al año de tratamiento, aunque la respuesta fue limitada en parámetros nutricionales y glucémicos, si bien una paciente se retiró insulinoterapia y otra abandonó la lista de trasplante bipulmonar. A pesar de los cambios en las SOG, las HbA1c se mantuvieron estables, lo que preconiza el uso de la SOG como monitorización.
A medida que se implante la triple terapia moduladora será conveniente estudiar el impacto en el metabolismo glucídico y nutricional dados los resultados publicados hasta la fecha en la literatura y el impacto en morbimortalidad de la DRFQ.

O2/d2d3-013 *Diabetes/Páncreas endocrino*
ANÁLISIS DE CONTROL GLUCÉMICO EN UNA MUESTRA DE 248 PACIENTES CON DIABETES TIPO 1 EN FUNCIÓN DEL TIPO DE TRATAMIENTO: ¿CÓMO OBTENER MEJORES RESULTADOS?
Desvaux Garcia, M.; Moliner Moron, T.; Vara Callau, M.; De Arriba Muñoz, A.; Ferrer Duce, M.P.; Ferrer Lozano, M..

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción
En los últimos años el aumento del uso de tecnologías aplicadas a la DM1 ha permitido mejorar el control glucémico de los pacientes, fundamental en la prevención de las complicaciones de la diabetes. Las recomendaciones actuales son más estrictas, con límites de HbA1C<7% y tiempo en rango 70-180 mg/dl mayor al 70%. Sin embargo, sólo un pequeño porcentaje de niños con DM1 logran estos objetivos.

Objetivos
Describir las características generales y de control glucémico de pacientes menores de 18 años con DM1 seguidos en nuestra unidad, así como valorar si existen diferencias en el control según el tipo de tratamiento: múltiples dosis de insulina (MDI), sistema integrado bomba-sensor y sistema no integrado.

Materiales y métodos
Se realiza un estudio descriptivo y analítico, observacional y retrospectivo a través de la revisión de historias clínicas de pacientes pediátricos con DM1 en la unidad de diabetes. Según su control glucémico en la última visita, se introdujeron las variables en una tabla de datos y se analizaron con el programa SPSS.

Resultados
La muestra son 248 pacientes, el 70% reciben tratamiento con MDI, el 15% con sistema integrado bomba-sensor y 15% con no integrado. La edad media de los pacientes es 11,62 años, con una duración media de la enfermedad de 5,2 años, 53,6% varones y 46,4% mujeres. Todos los pacientes portan monitorización continua de glucosa: 79,8% Freestyle Libre 2®, 12,1% Guardian3® y 8,1% Dexcom G6®.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con sistema integrado frente al no integrado en tiempo en rango (TR), tiempo en hiperglucemia mayor de 250 mg/l y en el coeficiente de variación (CV) a favor de los sistemas integrados bomba-sensor. Los pacientes tratados con sistemas integrados presentaban menor HbA1C y glucemia media, sin llegar a la significación.

NT = 248	MDI N=174	ISCI NO INTEGRADA N= 37	ISCI INTEGRADA N=37	P valor	
				Grupo 1 y 2	Grupo 2 y 3
Tiempo evolución (años)	4,82 (DE 3,71)	6,49 (DE 2,91)	6,12 (DE 3,83)	0,033	0,899
HbA1c (%)	7,38 (DE 1,24)	7,19 (DE 1,15)	6,95 (DE 0,73)	0,899	0,648
Glucemia (mg/dl)	176,38 (DE 37,44)	170,72 (DE 40,80)	153,70 (DE 17,49)	0,665	0,106
Tiempo en rango (%)	56,50 (DE 17,79)	58,87 (DE 17,15)	68,98 (DE 11,31)	0,720	0,028
Hiper 180-250 mg/dl (%)	25,52 (DE 10,76)	23,39 (DE 8,99)	21,95 (DE 8,13)	0,517	0,826
Hiper >250 mg/dl (%)	13,88 (DE 13,94)	13,28 (DE 16,37)	5,54 (DE 6,23)	0,696	0,041
Hipoglucemia 54-70 mg/dl (%)	3,01 (DE 3,12)	3,79 (DE 4,16)	2,970 (DE 2,25)	0,578	0,740
Hipoglucemia <54 mg/dl (%)	0,35 (DE 0,93)	0,40 (DE 1,09)	0,52 (DE 1,04)	0,177	0,226
CV (%)	37,98 (DE 7,56)	39,16 (DE 6,91)	34,46 (DE 4,20)	0,632	0,013
Uso del sensor (%)	84,49 (DE 19,29)	87,43 (DE 17,79)	88,23 (DE 11,42)	0,676	0,983
GMI (%)	7,45 (DE 0,87)	7,39 (DE 0,96)	6,90 (DE 0,49)	0,943	0,059
Dosis insulina (U/kg/día)	0,87 (DE 0,33)	0,83 (DE 0,26)	0,77 (DE 0,19)	0,841	0,704
Basal (%)	43,87 (DE 13,13)	40,66 (DE 10,87)	42,35 (DE 8,17)	0,327	0,824
Bolus (%)	56,18 (DE 13,14)	58,36 (DE 9,09)	58,24 (DE 8,08)	0,585	0,999

No se encontraron diferencias en las variables de comparación del control metabólico del grupo tratado con MDI respecto al tratado con sistemas no integrados. El uso de sensor, tiempo en hipoglucemia, dosis de insulina y la distribución basal/bolus fue similar en los tres grupos.

En cuanto a los parámetros de buen control glucémico, hasta 59,5% (22) de pacientes tratados con sistemas integrados consiguen un TR >70%, frente a 32,4% (12) del grupo de sistemas no integrados (p=0,024) y 21,8% (38) de pacientes con MDI (p<0,001). Un 64,9% (24) del grupo con sistemas integrados presentaron nivel de HbA1C menor de 7%, frente un 51,4% (19) en pacientes con sistemas no integrados (p>0,05) y un 41,4% (72) en pacientes con MDI (p=0,034). Un 67,6% (25) de los pacientes con sistemas integrados presentaron CV<36%, el 39,1% (68) en el grupo MDI (p=0,01) y el 29,7% (11) de los sistemas no integrados (p=0,003).

Estas diferencias son significativas en el mayor porcentaje de pacientes que cumplen objetivos de TR y CV a favor del grupo de sistemas integrados bomba-sensor frente no integrados.

Conclusiones
Los pacientes en tratamiento con sistemas integrados bomba-sensor presentan mejor control metabólico, reflejado en mayor tiempo en rango, menor tiempo en hiperglucemia mayor de 250 mg/dl y menor variabilidad glucémica. En nuestra muestra el uso de sistemas no integrados no aporta mejoría significativa en el control glucémico respecto al tratamiento con múltiples dosis de insulina. Es fundamental una correcta selección de los pacientes y una educación diabetológica adecuada para optimizar el uso de tecnologías aplicadas a la DM1.

O2/d2d3-014 *Diabetes/Páncreas endocrino*
ANÁLISIS DEL PROCESO DE TRANSICIÓN DESDE CENTROS PEDIÁTRICOS A UNIDADES/CENTROS DE ADULTOS EN ESPAÑA. ESTUDIO COLABORATIVO DEL GRUPO DE DIABETES DE LA SEEP

Cardona Hernández, R.[1]; Arroyo Díez, J.[2]; Bahíllo Curieses, P.[3]; Clemente León, M.[4]; Conde Barreiro, S.[5]; Ferrer Lozano, M.[6]; Martín Frías, M.[7]; Leiva Gea, I.[8]; Mingorance Delgado, A.[9]; Pérez Sánchez, J.[10].

[1]Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España; [2]Hospital Universitario Materno-Infantil de Badajoz, Badajoz, España; [3]Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España; [4]Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona, España; [5]Centro de Salud de Barbastro, Huesca, España; [6]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; [7]Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España; [8]Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España; [9]Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España; [10]Consorcio Corporación Sanitaria Parc Taulí, Sabadell, España.

Introducción
La Sociedad Internacional de Diabetes Pediatrica y del Adolescente (ISPAD) define el proceso de transición de centros pediátricos a hospitales de adulto como un elemento clave de la historia vital de una persona con diabetes. La inexistencia de un proceso de transición optimizado se relaciona con una fragmentación de los cuidados, aparición de efectos deletéreos en la consecución de objetivos de control y aparición de complicaciones.

Objetivo
Describir el proceso de transición de pacientes con diabetes tipo 1 (DMT1) desde centros pediátricos a hospitales de adultos en España.

Metodología
Encuesta dirigida a miembros de la SEEP (y/o referentes de unidades de diabetes de hospitales pediátricos de España) con 19 preguntas de múltiples opciones (sólo una respuesta posible) enviada mediante correo electrónico. Únicamente se consideró un respondedor por centro.

Resultados
Se obtuvo respuesta de 42 centros. El perfil de hospitales respondedores era: centro público (97.6%), con menos de 150 pacientes (76.8%), con recepción de debuts y primeras visitas de DMT1 hasta los 14 años (71.4%) y seguimiento de los mismos hasta los 18 años (57%). El modelo que mejor definía los centros era el de hospital general con servicio de pediatría y endocrinología de adultos integrados en el mismo centro (80.9%). Únicamente el 50% de los centros contaba con un programa de transición estructurado. En estos casos, el coordinador de la

transición era un pediatra endocrinólogo (85.7%) y la preparación se iniciaba al menos 6 meses antes de la transferencia (75.8%). En la mayoría de casos no había reunión conjunta pediatría-adultos para compartir los casos transferidos ni antes (69.8%) ni después de la transición (70.8%). La transición se realizó: cercana a los 14 años (9.52%); a los 16 años (33.3%); a los 18 años (45.2%); >18 años (11.9%). En la mayoría de casos no había mediciones de resultados clínicos (73.1%) ni de experiencia de pacientes (80.9%) después de la transición. Aquellos centros que realizan seguimiento referían menos de un 5% de pérdidas (90.9%). La posibilidad de poder seguir utilizando el mismo dispositivo tecnológico antes y después de la transición se consiguió en la mayoría de centros (92.8%), así como la posibilidad de que estos siguieran siendo financiados (95.4%). En sólo 19% de centros la enfermera educadora participaba en el informe de traslado y un 11.9% no realizaba ningún tipo de informe escrito durante el proceso. La mayor parte de centros (54.4%) transferían <10 pacientes/año y el 38.1% transferían 10-30 pacientes/año. El 52.5% de centros respondedores referían encontrarse nada o poco satisfechos con el proceso de transición a adultos en su hospital.

Conclusiones
Sólo la mitad de centros respondedores cuentan con un proceso de transición estructurado entre unidades/centros pediátricos y de adultos. La edad de transición se establece en torno a los 16-18 años y, en aquellos que realizan seguimiento, se reportan pocas pérdidas de seguimiento. Los programas de transición son heterogéneos. Existe poco contacto entre los centros pediátricos y de adultos para análisis y estructuración del proceso.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.751

O2/d2d3-015 *Suprarrenales*
INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA EN PEDIATRÍA

Ovejero, M.T.[1]; Barreda, A.C.[2]; Domínguez, J.[3]; Nóvoa, Y.[4]; Sáez, B.[5]; Gómez, D.[1]; Garnier, M.B.[1]; Molina, R.[1]; De Arriba, A.[6].

[1]Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, España; [2]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [3]Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España; [4]Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España; [5]Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España; [6]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción
La insuficiencia suprarrenal primaria (ISP) es una enfermedad rara en niños caracterizada por la incapacidad en la producción de glucocorticoides y/o mineralocorticoides.

La clínica suele instaurarse de manera progresiva, siendo los síntomas inespecíficos, lo que dificulta el diagnóstico.

Es de vital importancia su sospecha, ya que, cualquier tipo de estrés, puede desencadenar una crisis adrenal, que compromete la vida del paciente.

Objetivos
Determinar la etiología, signos, síntomas, alteraciones analíticas, y datos sobre crecimiento y pubertad.

Material y métodos
Hemos realizado un estudio multicéntrico, restrospectivo, registrando todos los pacientes diagnosticados de ISP antes de los 18 años, durante los últimos 30 años, en 5 hospitales españoles.

Se excluyeron pacientes con ISP de origen iatrogénico, tumoral, infeccioso, traumático, así como aquellos diagnosticados de Hiperplasia suprarrenal congénita.

Resultados
La muestra consta de 29 pacientes, cuya mediada de edad al diagnóstico es de 5,6 años.

Encontramos 8 casos de adrenoleucodistrofia ligada al X (27,6%), 6 adrenalitis autoinmunes (20,7%), 4 hipoplasias suprarrenales congénitas (13,8%), 2 síndromes de resistencia a la ACTH (6,9%), 2 Síndromes de Pearson (6,9%) y un Síndrome de Allgrove (3,4%). En los otros 6 pacientes la etiología es desconocida por el momento.

22 pacientes (75%) eran varones y 7 (25%) mujeres.

Los casos que debutaron a una edad más temprana fueron los pacientes con hipoplasia suprarrenal congénita (mediana de edad de 0,1 años).

La astenia fue el síntoma predominante, referido por 16 pacientes (55%), seguido de los vómitos y la pérdida de peso que mostraron 14 pacientes (48,3%), siendo más frecuentes que la anorexia, remitida por 11 (37,9%).

4 pacientes presentaron crisis convulsivas al inicio, 3 secundarias a hipoglucemia y una a hiponatremia.

La hiperpigmentación fue el signo clínico más repetido, estando presente en 18 pacientes (62,1%). 16 pacientes (55,2%) debutaron en forma de crisis

adrenal, aunque sólo se detectó hipotensión arterial en 11. De estos, 6 presentaron una de las alteraciones analíticas de la tríada hiponatremia, hiperkaliemia e hipoglucemia, 7 presentaron 2 alteraciones, y tan solo 3 asociaban todas ellas.

La mediana de la talla al diagnóstico fue de 0,02 DE (-5,54 - +1,59). La mediana de ganancia de talla fue de -0,57 DE (-3,03 - +3,33) no encontrando relación entre esta y la dosis máxima de corticoides durante el seguimiento.

Las mujeres iniciaron pubertad con una mediana de 11,5 años (10-12,5 años), mientras que, la de los varones fue de 14,3 años (10,5-16,5 años). 3 pacientes precisaron tratamiento con testosterona como inductor puberal.

Se produce el éxitus de 2 pacientes (6,9%), ambos afectos de adrenoleucodistrofia ligada al X.

La hiponatremia fue la alteración electrolítica más frecuente, presente en 19 pacientes (65,5%). La última determinación de ACTH se encontraba elevada en el 65,5% de los pacientes.

Como comorbilidades, 4 pacientes (13,4%) fueron diagnosticados de hipogonadismo hipogonadotropo, otros 4 desarrollaron hipotiroidismo (2 pertenecían a un Síndrome Pluriglandular Autoinmune), 3 (10,3%) fueron diagnosticados de déficit de GH y 6 (20,7%) asociaron sobrepeso.

20 pacientes (69%) precisaron tratamiento combinado. Se aprecia mayor necesidad de tratamiento combinado con: elevación de ARP (p=0,002), aldosterona disminuida (p=0,017), valores disminuidos de sodio (p=0,003) y elevados de potasio (p=0,012).

Conclusiones
La astenia, la hiperpigmentación y la hiponatremia fueron el síntoma, el signo y la alteración electrolítica más frecuentes, aunque su ausencia, no descarta una ISP. La ACTH permanece elevada a pesar de un correcto tratamiento con glucocorticoides.

O2/d2d3-016 *Suprarrenales*
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA CLÁSICA POR DEFICIENCIA DE 11 BETA-HIDROXILASA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS, MOLECULARES Y EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO

Mercado Santis, E.[1]; Campos, A.[1]; Fernandez, P.[1]; Oriola, J.[2]; Yeste, D.[1]; Clemente León, M.[1].

[1]Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona, España; [2]Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.

Introducción
La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es un trastorno hereditario autosómico recesivo que altera la biosíntesis del cortisol. La deficiencia de 11β-hidroxilasa (11β-OH) es la segunda causa más común de HSC forma clásica (5-8% de los casos); sin embargo, su incidencia es muy baja (1:100.000 recién nacidos). Clínicamente se caracteriza por virilización e hipertensión arterial (HTA).

Objetivo
Describir las características clínicas, bioquímicas, moleculares y la evolución de pacientes con déficit de 11β-OH forma clásica.

Pacientes y métodos
Estudio observacional longitudinal, retrospectivo, descriptivo.

Durante el periodo de junio de 1996 a enero de 2022 se diagnosticaron 6 pacientes con déficit de 11β-OH forma clásica. Se revisaron los registros de la historia clínica y se extrajeron los datos para el análisis en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento.

- Criterios de inclusión: Pacientes con hallazgos clínicos de virilización, niveles elevados de 11-desoxicortisol (valores>7.2ng/mL) y estudio del gen *CYP11B1* con variantes patogénicas.
- Se reportaron los valores en mediana y rango intercuartil.

Resultados
Se identificaron 6 pacientes con déficit de 11β-OH (1 Masculino, 5 Femeninos) de 4 familias. Solo se documentó consanguinidad en los pacientes de la familia 1.

Las características clínicas al diagnóstico se muestran en la Tabla1. En los cuatro pacientes índice, la mediana de la edad de diagnóstico fue 2.3 años (1.14-6.45). Los hermanos menores de las familias 1 y 2 fueron diagnosticados en la lactancia y en periodo prenatal respectivamente.
El paciente 46,XY se manifestó con macrogenitosomía y pubarquia precoz. Las 5 pacientes 46,XX mostraron grados variables de virilización al diagnóstico, 3(60%) de ellas presentaron estadio 5 de Prader. En uno de estos pacientes se asignó género masculino al nacimiento y al diagnosticarse HSC a los 7.8 años de edad, los padres rechazaron la reasignación de género.

Al diagnóstico la edad ósea se encontraba avanzada, con una mediana de la diferencia edad ósea-edad cronológica de 2.9 (1.2-8.05) años. Todos los pacientes presentaron concentraciones séricas elevadas de 11-desoxicortisol, además de aumento de las concentraciones séricas de 17OHP y testostero-

Tabla 1. Características clínicas en el momento del diagnóstico.

	Paciente 1A	Paciente 1B	Paciente 2A	Paciente 2B	Paciente 3	Paciente 4
Sexo asignado al nacer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Mujer	Mujer
Cariotipo			46XX	46XX	46XX	46XX
Genotipo *CYP11B1*	Heterocigoto compuesto c.595G>A p.(Ala199Thr) y c.710T>C p.(Leu237Pro). 2 variantes probablemente patogénicas.		c.1156delG (p.Ala386Argfs*44) homocigosis para la variante patogénica. Variante probablemente patogénica.		c.395+2dupT en el intron 2 (alelo materno): + gen híbrido CYP11B2/CYP11B1(alelo paterno)	Homocigoto c.1159dupA; p.(Ser387Lysfs*35), exón 7. Variante probablemente patogénica.
Edad cronológica al diagnóstico, años	2.4	0.74	7.8	0.1	2.4	0.1
Virilización de los genitales externos						
- Mujer (Estadio de Prader) [1]	---	1	5	5	3	5
-Hombre Longitud Pene (perc.)	Macrogenitosomía 6 cm (+95th)	---	---	---	---	---
VP según Tanner	P2	P1	P4	P1	P1	P1
Exceso de mineralocorticoides						
- Hipertensión	No	No	No	No	Si	No
- Hipokalemia	No	No	No	No	No	No
Talla, DE	5.4 DE	0.99 DE	3.5 DE	0.11 DE	3.78 DE	0.92 DE
Edad ósea (GP), años	7	2	17	---	3.6	---
11-Desoxicortisol, ng/mL (N <7.2) *	33	>59	333	254	128	213
Testosterona, ng/dL (N 7-25.5) **	49.61	53	429		214.9	
17 Hidroxiprogesterona, ng/mL. (N 0.05 - 1.6) **	12.3	>20	92.86		43.08	
Androstenodiona ng/mL (N 0.5 - 4.8) **	8.2	>10	22		10.09	

[1]Prader 1954: 1: Hipertrofia de clítoris exclusivamente; 2: Hipertrofia de clítoris, fusión posterior de labios menores; 3: Hipertrofia de clítoris mayor, fusión casi completa de labios menores: Seno urogenital común; 4: Hipertrofia de clítoris importante, Seno urogenital común, labios mayores escrotalizados; 5: Genitales de apariencia masculina.
* Valor de 11-Desoxicortisol al momento del diagnóstico de HSC por déficit de 11βOHD.
** Valores hormonales al momento del diagnóstico de HSC.
DE: desviación estándar, GP: Greulich and Pyle, N: normal, Perc: percentil, VP: Vello púbico.

na. Solo 1 paciente presento hipertensión arterial al momento del diagnostico.

En todos los pacientes índice se realizo estudio del gen *CYP21A2* inicialmente, sin mostrar variantes patogénicas en los 2 alelos.

Todos los pacientes recibieron manejo con hidrocortisona al diagnóstico con una mediana de la dosis de 12.6 (12.02-14.4) mg/m2/día. 3(50%) pacientes recibieron tratamiento con fludrocortisona previo al diagnóstico del déficit de 11β-OH.

Al final del seguimiento, la mediana de la edad fue 11.9 (5.1-21.7) años. 3 pacientes 46,XX alcanzaron la talla final con una mediana de 154 (146-154) cm. En relación al control de la tensión arterial, 4 (66%) pacientes presentan cifras normales para la edad y 2 pacientes (33.3%) han sido diagnosticados de HTA a la edad de 16 y 7,8 años. El paciente 2A presento hipertensión a los 8 años del diagnóstico de HSC que se ha atribuido a mala adherencia terapéutica requiriendo tratamiento antihipertensivo.

Conclusiones
En las formas clásicas de HSC sin pérdida salina existe un solapamiento de los valores de 17-hidroxiprogesterona entre el déficit de 21-hidroxilasa y el de11beta-hidroxilasa por lo cual el estudio genético es fundamental en el diagnóstico diferencial.

El diagnóstico y el tratamiento precoces son importantes para prevenir complicaciones y mejorar los resultados a largo plazo.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.752

O2/d2d3-017 *Hipotálamo-Hipófisis*
EVOLUCIÓN, CRECIMIENTO Y ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS SECUNDARIAS A TUMORES DIENCEFÁLICOS Y SU TRATAMIENTO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

García Castellanos, M.T.; Bolsa Ferrer, I.T.; Morte Coscolín, P.; Labarta Aizpún, J.I.; Ferrer Lozano, M.; De Arriba Muñoz, A..

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción
El aumento de la supervivencia de los tumores del sistema nervioso central, conlleva al incremento de las complicaciones a largo plazo. Entre las secuelas, destacan las endocrinopatías, en especial en tumores diencefálicos.

Objetivos
Evaluar las secuelas endocrinológicas y evolución antropométrica de niños con tumores diencefálicos, así como su relación con factores predisponentes, tipo histológico y tratamientos recibidos.

Material y métodos
Estudio observacional y retrospectivo de una muestra de pacientes diagnosticados de tumores diencefálicos(selares/supraselares, hipotalámicos/infundibulares, quiasmáticos, pineales, talámicos) controlados en un hospital terciario. Se evaluaron variables relacionadas con antecedentes, factores predisponentes, histología, tipos de tratamiento, antropometría, datos analíticos y endocrinopatías previas, al diagnóstico tumoral, durante el seguimiento posterior y a edad adulta.

Resultados
Se analizaron 33 pacientes, 24,2% con antecedente de endocrinopatía; edad al diagnóstico tumoral de 7,56±5,01años, siendo el craneofaringioma y el área selar, el tipo histológico y localización más habituales. Los síntomas más frecuentes fueron alteraciones visuales y cefalea. La histología se relacionó con la presencia de patología al diagnóstico: hidrocefalia con gliomas(p=0,048), trastornos del comportamiento con tumores germinales(p=0,003) y endocrinopatía con tumores germinales y craneofaringiomas(p=0,033). 66,7% presentaron algún déficit hormonal durante el seguimiento, siendo el más prevalente el de GH (48,5%) a los 2,63± 3,27años tras el diagnóstico tumoral, seguido de diabetes insípida (42,4%) a los 0,10±0,17años, y de los déficits de TSH, ACTH (36,4%) a los 0,13±0,30años y a los 0,14±0,29años respectivamente. El déficit menos frecuente fue el de gonadotropinas (GnRH) (18,2%) a los 1,72±1,82años tras el diagnóstico tumoral; el mayor riesgo de desarrollar alguna endocrinopatía lo tiene el craneofaringioma(p=0,018).

El tratamiento más prevalente fue la cirugía (60,6%) y en la mayoría no se encontró asociación entre la modalidad de tratamiento y los déficits hormonales, a excepción de mayor riesgo de diabetes insípida (p=0,015) y de déficit de gonadotropinas (p=0,023) tras cirugía y de déficit de GH (p=0,015) y gonadotropinas (p=0,011) tras radioterapia.

	Tiempo desde el diagnóstico tumoral al déficit (años ± DE)	Tiempo desde intervención hasta desarrollo del déficit (años ± DE)		
		CIRUGÍA (N=20; 60,6%)	RADIOTERAPIA (N=15; 45,5%)	QUIMIOTERAPIA (N=14; 42,4%)
DÉFICIT (GH) (N=16; 48,5%)	2,63±3,27	(N=7) 1,25±1,41	(N=4) 1,04±1,28	(N=3) 3,06±4,21
DÉFICIT TSH (N=12; 36,4%)	0,13±0,30	(n=6) 0,16±0,37	(N=0)	(N=0)
DÉFICIT ACTH (N=12; 36,4%)	0,14±0,29	(n=7) 0,17±0,34	(N=0)	(N=0)
DI (N=14; 42,4%)	0,10±0,17	(n=8) 0,08±0,20	(N=0)	(N=0)
SIADH (N=4; 12,5%)	2,00±3,92	(n=3) 0,00±0,00	(n=1) 6,93	(N=0)
SPS (N=6; 18,2%)	0,05±0,03	(N=6) 0,01±0,02	(N=0)	(n=1) 0,01
DÉFICIT GnRH (N=6; 18,2%)	1,72±1,82	(n=3) 1,28±1,96	(n=3) 2,04±1,35	(N=1) 0,74
Recurrencia (N=14; 42,4%)	1,01±1,21	(n=13) 0,68±0,83	(N=4) 1,32±1,52	(n=4) 1,25±1,55
2ª tumor (N=2; 6,1%)	6,56±6,97		(n=2) 11,47±0,00	(N=2) 6,54±0,00
Muerte (N=9; 27,3%)	1,91±2,36	(n=7) 1,16±0,78	(n=4) 2,98±2,92	(n=5) 2,96±2,72

Tabla 1: Relación e intervalo de tiempo (años) entre el diagnóstico tumoral, las distintas modalidades de tratamiento y la aparición de déficits hormonales, recurrencia tumoral, segundos tumores y muerte. Abreviaturas: n (número de pacientes), DE (desviaciones estándar), 2ª (segundo tumor), GH (hormona de crecimiento), TSH (tirotropina), ACTH (corticotropina), GnRH (gonadotropinas: FSH/LH), DI (diabetes insípida), SIADH (secreción inadecuada de hormona antidiurética), SPS (síndrome pierde sal)

Tras la cirugía las alteraciones de la hormona antidiurética se produjeron inmediatamente tras la intervención, seguida de los déficits de TSH (0,16±0,37años) y ACTH (0,17±0,34años), de GH (1,25±1,41años) y de gonadotropinas (1,28±1,96años). Los que recibieron radioterapia presentaron déficit de GH a los 1,04±1,28años y déficit de gonadotropinas a los 2,04±1,35años tras la irradiación. Tras la administración de quimioterapia el déficit de gonadotropinas se produjo a los 0,74años y el de GH a los 3,06±4,21años (tabla 1).

El 42,4% presentaron recurrencia, a expensas de craneofaringiomas y germinomas y con mayor riesgo tras cirugía. Se produjo de forma más precoz tras cirugía (0,68± 0,83años) seguido de quimioterapia (1,25±1,55años) y de radioterapia (1,32±1,52 años).

El craneofaringioma fue el tumor con peor talla al diagnóstico con -0,77±0,86DE (p=0,024) y en este tipo de tumores se observó una ganancia de peso respecto al peso registrado antes del diagnóstico de 1,27DE (p=0,030).

Conclusiones

Las alteraciones endocrinológicas son frecuentes en los tumores diencefálicos y tras su tratamiento, e incluso 24,2% ya las presentaban previamente. En cuanto a las manifestaciones clínicas al diagnóstico las más frecuentes son las alteraciones visuales y cefalea, y la endocrinopatía puede ser el único signo guía para el diagnóstico de los tumores diencefálicos. El tipo histológico, la localización y la modalidad de tratamiento determinan el riesgo para desarrollar estas complicaciones. Las deficiencias hormonales más prevalentes fueron la de GH y diabetes insípida.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.753

O2/d2d3-018 *Crecimiento*

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y GENÉTICA DE DELECIONES EN UNA NUEVA REGIÓN DE PAR1 EN PACIENTES CON DISCONDROSTEOSIS DE LÉRI-WEILL Y TALLA BAJA

Modamio Høybjør, S.[1]; Benito Sanz, S.[2]; Skuplik, I.[3]; Díaz González, F.[4]; Barreda Bonis, A.C.[5]; Lucas Castro, E.[6]; Nevado, J.[7]; Proyecto Crecemos, C.C.[8]; Cobb, J.[3]; González Casado, I.[5]; Heath, K.E.[9].

[1]INGEMM, IdiPAZ y Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE) – ERN BOND, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [2]INGEMM, IdiPAZ, Hospital Universitario la Paz; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Madrid, España; [3]University of Calgary, Calgary, Canadá; [4]INGEMM, IdiPAZ y UMDE–ERN BOND, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [5]Servicio de Endocrinología Infantil y UMDE–ERN BOND, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [6]INGEMM, IdiPAZ y UMDE–ERN BOND, Hospital Universitario la Paz, Madrid, España; [7]INGEMM, IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz; CIBERER, ISCIII, Madrid, España; [8]Hospitales nacionales, España, España; [9]INGEMM, IdiPAZ y UMDE–ERN BOND, Hospital Universitario La Paz; CIBERER, ISCIII, Madrid, España.

Introducción

El gen *SHOX* está localizado en la región pseudoautosómica 1 (PAR1) de los cromosomas sexuales. Se identifican alteraciones en heterocigosis en *SHOX* o sus regiones reguladoras (enhancers) en el ~70% de pacientes con discondrosteosis de Léri-Weill (DLW) y el 2,5% de pacientes con talla baja idiopática. Por otra parte, las variantes bialélicas en *SHOX* causan una displasia más severa, la displasia mesomélica de Langer (DML). Hasta ahora se conocen ocho enhancers de *SHOX*, tanto en el flanco 5' como 3', implicados en su correcta expresión. Sin embargo, recientemente se ha postulado que hay una nueva región reguladora en PAR1, 3' de estos enhancers.

Objetivo

Caracterización clínica y genética de pacientes con deleciones en la nueva región de PAR1.

Cohorte

Un total de 15 pacientes de 13 familias (14 niños, 1 adulto) remitidos al Proyecto Crecemos (SHOX, Eli Lilly), presentan deleciones en la nueva región de PAR1, 14 en heterocigososis y 1 en heterocigosis compuesta. Se detectaron deleciones en 6 progenitores.

Materiales y métodos

Las deleciones de la nueva región fueron inicialmente identificadas en el diagnóstico de rutina mediante MLPA. La delimitación de su tamaño se realizó me-

diante MLPA de diseño propio, arrays, PCR y secuenciación Sanger. Se llevó a cabo un análisis de los datos clínicos, antropométricos y genéticos de los pacientes. Al mismo tiempo, y en colaboración con el Dr. John Cobb (University of Calgary), estamos buscando y caracterizando enhancers de *SHOX* en dicha región mediante modelos transgénicos en ratón.

Resultados
De las 12 diferentes deleciones identificadas, el tamaño máximo acotado varía entre 2,3 y 743,3 Kb. Los estudios familiares demuestran que una de las deleciones es de novo, mientras que seis son heredadas. Uno de los pacientes tiene dos deleciones de diferente tamaño en esta región. Esta niña presenta una talla normal con 9 años (-0.3 DE), pero con un acortamiento severo de los miembros inferiores por aplasia del cúbito y peroné e incurvación de los radios y tibias. En los 13 niños con deleciones en heterocigosis, la media de la talla (DE) es de -2,87 (rango -1,78 a -4,31). Un total de 8/11 presentan talla baja desproporcionada: 6/11 con braza/talla (B/T) < 0.965 y 4/11 con talla sentado/talla (TS/T) > 0,55. Una niña presenta características indicativas de la deformidad de Madelung (DM), y 6 pacientes presentan características secundarias de haploinsuficiencia de SHOX. De los 7 adultos (6 progenitores, 1 probando), la media de la talla (DE) es -1.85 (rango -0,8 a -3,35) y uno tiene DM.

Conclusiones
1) Hemos delimitado las extensiones de las deleciones en esta nueva región; 2) Postulamos la presencia de más de un enhancer en esta región; 3) Los datos obtenidos en los ratones transgénicos confirman dicha hipótesis; 4) Las deleciones en heterocigosis en esta región ocurren en pacientes con talla baja y DLW. Sin embargo, las deleciones bialélicas resultan en un fenotipo diferente al esperado, consistente en una talla normal con acortamiento mesomélico severo. Esta observación concuerda con otros casos descritos en la literatura, aunque la clínica es diferente a la de pacientes con DML con deleciones del gen *SHOX*; 6) Además de las deleciones, hemos observado ~40 duplicaciones en esta región, aunque, al igual que ocurre con las duplicaciones de *SHOX* y sus enhancers, no podemos confirmar su patogenicidad.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.748

O2/d2d3-019 *Genética*
ASOCIACIÓN ENTRE GENOTIPO Y FENOTIPO METABÓLICO Y CONDUCTUAL EN EL SÍNDROME DE PRADER-WILLI

Amat Bou, M.[1]; Ibáñez Toda, L.[1]; Corripio Collado, R.[2]; Via Virgili, E.[1]; Lerin Martinez, C.[1]; Ramon Krauel, M.[1].

[1]Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España; [2]Corporació Sanitari Parc Tauli, Sabadell, España.

Introducción
El síndrome de Prader-Willi (SPW) está causado por la falta de expresión de genes de origen paterno en la región 15q11-q13, que puede producirse por deleción paterna (DEL, 65-75%), disomía uniparental materna (DUM, 20-30%) o defectos de impronta (DI, estimado 1-3%). El espectro clínico es muy variable y, aunque no existe una clara correlación entre genotipo y fenotipo, se han descrito diferencias entre los dos grupos más prevalentes (DEL y DUM).

Objetivos
Estudiar la relación entre los subtipos genéticos, el fenotipo metabólico (antropometría, composición corporal y variables analíticas), el grado de hiperfagia y la conducta en pacientes con SPW.

Material y métodos
Estudio transversal en 39 pacientes con diagnóstico genético de SPW (23 mujeres; 13.8 ± 4.9 años, rango de edad de 6 a 25 años). Se registraron IMC-DE, glucosa, insulina, HbA1c, triglicéridos, colesterol, AST y ALT. La determinación de la composición corporal se realizó por densitometría. Para valorar la hiperfagia se realizó un cuestionario específico para esta enfermedad (HQ-CT), y para la conducta se realizaron tres cuestionarios ampliamente usados en SPW: aberrant behavior checklist (ABC) que evalúa problemas conductuales, escala de respuesta social (SRS-2) y escala de conductas repetitivas (RBS). Las comparaciones entre variables en función del subtipo genético, ajustando por edad y sexo, se realizaron mediante regresión lineal múltiple. El efecto de la edad en la evolución de las variables en los tres subtipos genéticos se realizó mediante ANOVA de dos vías.

Resultados
Agrupamos los pacientes según el subtipo genético en nuestra cohorte: DEL n=18 (46%; 12 mujeres; 15.5±5.6 años; IMC-DE 1.7±1.4), DUM n=14 (36%; 5 mujeres; 12.6±4.3 años; IMC-DE 0.7±1.1), DI n=7 (18%; 6 mujeres; 11.6 ± 3 años; IMC-DE 1.8±1.5). No encontramos diferencias significativas en el fenotipo metabólico entre los subtipos genéticos. No observamos diferencias en el grado de hiperfagia ni en la puntuación total de las escalas SRS-2 y RBS entre los subgrupos. Encontramos diferencias en la puntuación de la subescala de letargia y aislamiento social de la escala ABC (DEL 5.1±3.8, DUM 5.1±4.8, DI 11.4±5.3; p<0.05) y en la subescala de motivación social de la escala SRS-2 (DEL 9.9±5.8, DUM 11.6±4.8, DI 15.9±4.1; p<0.05). Hallamos diferencias en la evolución de la puntuación de la subescala de hiperactividad (ABC) con la edad en función del genotipo (p<0,05), existiendo un mayor

incremento en el subgrupo DUM; así como en la puntuación total de la escala RBS (p<0.05), especialmente en el subgrupo DI.

Conclusiones
En nuestra cohorte de pacientes con SPW no hallamos diferencias en el fenotipo metabólico en función del genotipo y tampoco en el grado de hiperfagia, pero encontramos diferencias a nivel conductual. El subgrupo DI muestra mayor afectación conductual, específicamente a nivel social, mientras que no encontramos diferencias entre DEL y DUM. Por otro lado, hallamos un incremento en la puntuación de hiperactividad y conductas repetitivas en los subgrupos DUM y DI asociado a la edad, que sugiere un empeoramiento conductual con la edad en función del genotipo.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.754

O2/d2d3-020 *Metabolismo y Nutrición*
FUNCIÓN COGNITIVA Y OBESIDAD EN NIÑOS PREPUBERALES: ASOCIACION CON FACTORES AMBIENTALES Y FAMILIARES

Bassols, J.[1]; Sanchez, M.[2]; Gomez-Vilarrubla, A.[1]; Mas-Pares, B.[1]; Carreras-Badosa, G.[1]; Puerto-Carranza, E.[2]; Martínez-Calcerrada, J.M.[3]; Ibañez, L.[4]; Garre, J.[1]; López-Bermejo, A.[2].

[1]Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona, España; [2]Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, España; [3]Instituto de Medicina Legal de Girona, Girona, España; [4]Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España.

Introducción
Estudios en adultos y animales de experimentación sugieren que existe una relación inversa y bidireccional entre las capacidades cognitivas y la obesidad. Los estudios sobre cognición y obesidad en niños son escasos y metodológicamente heterogéneos. Diversos factores relacionados con la obesidad como el tipo de dieta, la actividad física, el estado socio-económico de la familia y la obesidad materna pueden afectar el funcionamiento neuropsicológico.

Objetivos
El objetivo de este trabajo es estudiar la función cognitiva en niños de edad escolar y determinar su relación con la obesidad, factores ambientales (dieta, actividad física, higiene del sueño), factores maternos (obesidad pre-gestacional y gestacional) y factores familiares (grado de estudios y estado socio-económico).

Material y método
La población de estudio forma parte de una cohorte poblacional de embarazadas-recién nacidos que participaron en un Estudio Prenatal en la ciudad de Girona durante los años 2013-2016 (n=108). Los recién nacidos (50 niñas y 58 niños) fueron seguidos a los 6 años de edad (6.1 ± 0.1 años) y se determinaron a esta edad: variables clínicas [peso, talla, IMC, composición corporal (impedanciometría), cuestionarios de alimentación, ejercicio físico y sueño]; variables analíticas [bioquímica general, glucosa, insulina, HOMA-IR, perfil lipídico y función hepática]; variables demográficas [nivel de estudios de los progenitores y estado socio-económico de la familia]; y función cognitiva [índice compuesto de la batería neuropsicológica NEPSI II - fluencia verbal, memoria reciente y remota, atención y razonamiento abstracto].

Resultados
Los resultados muestran que la función cognitiva (puntuación) se asocia negativamente con parámetros endocrino-metabólicos (concentraciones de ferritina, insulina, HOMA-IR, triglicéridos y GGT) de los niños (r entre –0.20 y –0.30, todos p<0.05). También se observan asociaciones negativas con el comportamiento sedentario (r= –0.27, p<0.01) y asociaciones positivas con las horas de sueño (r=0.38, p<0.01) y la puntuación nutricional (r=0.26, p<0.01). Entre los grupos de alimentos estudiados, el consumo de pan integral, pescado, frutos secos, fruta y verduras se asocia positivamente con la función cognitiva (r entre 0.19 y 0.37, todos p<0.05) mientras que el consumo de helados, zumos de fruta y bebidas azucaradas se asocia negativamente (r entre –0.24 y –0.29, todos p<0.05). Los niveles de estudios parentales y la economía familiar se asocian negativamente con la función cognitiva de los niños (p<0.05). No se observan asociaciones significativas con la obesidad materna o el incremento de peso gestacional. En análisis de regresión lineal con los parámetros más significativos del análisis bivariante (HOMA-IR, comportamiento sedentario, horas de sueño, puntuación nutricional, estudios parentales y economía familiar) y ajustando por edad y sexo, se observa que las horas de sueño se asocian con un mayor rendimiento cognitivo y que una mayor HOMA-IR y el comportamiento sedentario se asocian con un menor rendimiento cognitivo (todos p≤0.05, R^2 modelo=30%).

Conclusiones
Nuestros resultados sugieren que las horas de sueño, el perfil endocrino-metabólico y la actividad física del niño son parámetros que se relacionan con la función cognitiva del niño. Dada la relación inversa y bidireccional entre las capacidades cognitivas y la obesidad, el control de los parámetros identificados en este estudio podría ser de utilidad para la prevención y tratamiento de la obesidad infantil

y para la mejoría del rendimiento cognitivo en estos pacientes.

O2/d2d3-021 *Metabolismo y Nutrición*
ÍNDICE DE MASA TRIPONDERAL Y MARCADORES DE RIESGO METABÓLICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON OBESIDAD

Palomo Atance, E.[1]; Caballero Mora, F.J.[2]; Espadas Maciá, D.[3]; Marbán Calzón, M.[4]; Sevilla Ramos, P.[5]; García Villaescusa, L.[6]; Ruiz Cano, R.[7]; González Jimeno, A.[4]; Ballester Herrera, M.J.[1]; López Andrés, N.[5]; Dabad Moreno, M.J.[7]; Rius Peris, J.M.[3]; Martín Campagne, E.[1]; Muñoz Rodríguez, J.R.[8].

[1]Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España; [2]Hospital Santa Bárbara, Puertollano, España; [3]Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España; [4]Hospital General la Mancha Centro, Alcázar de San Juan, España; [5]Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España; [6]Hospital General de Almansa, Almansa, España; [7]Hospital General Universitario de Albacete, Albacete, España; [8]Unidad de Investigación Translacional - GAI Ciudad Real, Ciudad Real, España.

Introducción
Según se ha recogido, el índice de masa triponderal (IMT) estimaría mejor que el índice de masa corporal (IMC) el exceso de adiposidad manteniendo unos valores estables desde los 6 años de edad independientemente del sexo y del patrón madurativo. Asimismo, y aunque las publicaciones son todavía escasas, sus niveles podrían relacionarse con distintas complicaciones asociadas a la obesidad.

Objetivos
- Determinar si existe correlación entre el IMT y los siguientes marcadores de riesgo metabólico: perímetro abdominal, insulina basal, índice HOMA, colesterol total, colesterol HDL y LDL, triglicéridos, transaminasas y ácido úrico.
- Establecer puntos de corte del IMT que se relacionen con valores de aumento del riesgo metabólico en los marcadores anteriores.

Material y métodos
Estudio multicéntrico, observacional, transversal y prospectivo en el que se incluyeron pacientes menores de 18 años diagnosticados de obesidad y seguidos en consultas de Endocrinología pediátrica de diferentes hospitales públicos. Se excluyeron pacientes con obesidades monogénicas, relacionadas con síndromes polimalformativos, con endocrinopatías o de causa yatrogénica. Se recogieron los casos entre el 1 de julio de 2019 y el 30 de junio de 2021 empleando un muestreo no aleatorizado consecutivo. Inicialmente se calculó una muestra aleatoria de 207 individuos para estimar, con una confianza del 95% y una precisión de +/- 5 unidades porcentuales.

Variables analizadas: edad, sexo, estadio puberal, peso, talla, perímetro abdominal, IMC, IMT, glucosa e insulina basales, índice HOMA, presión arterial sistólica y diastólica, colesterol total, triglicéridos, HDL-colesterol, LDL-colesterol, transaminasas y ácido úrico. El IMC y del IMT se expresaron respecto a los valores del Estudio longitudinal de Barcelona (1995-2017). Para el perímetro abdominal se utilizaron como valores de referencia las gráficas de Fernández. El síndrome metabólico se definió según los criterios de la IDF.

Se realizó análisis estadístico con el programa SPSS estratificando los resultados por sexo, desarrollo puberal y grado de obesidad (grupo con IMC ≥+3 DE y grupo con IMC 2-3 DE). El estudio fue aprobado por los Comités de Ética de los centros participantes.

Resultados
Se recogieron 199 pacientes (100 varones y 99 mujeres con edad media 11,08 +/- 2,48 años). El IMC medio fue de 3,31 +/- 1,12 DE. El IMT medio fue de 4,7 +/- 1,58 DE con un valor absoluto medio de 19,68 +/- 2,36 kg/m^3. De los 138 pacientes con edad ≥10 años, 23 (16,6%) cumplían criterios de síndrome metabólico.

De las variables analizadas se observó correlación significativa del IMT con el perímetro abdominal (r 0,571; p 0), la insulina (r 0,198; p 0,005), el índice HOMA (r 0,189; p 0,008) y el HDL-c (r -0,188; p 0,008). Estas correlaciones fueron mayores en mujeres y pacientes puberales. Por su parte, un IMT a partir de 20,15 kg/m^3 se asoció a insulina basal ≥25 ng/ml (p 0,029) y un IMT a partir de 20,36 kg/m^3 se asoció a HDL-c <40 mg/dl (p 0,023).

Conclusiones
- El IMT se correlacionó con marcadores de riesgo metabólico como el incremento del perímetro abdominal, la insulina basal y el índice HOMA y la disminución del HDL-colesterol.
- Un valor del IMT superior a 20 kg/m^3 puede asociarse a marcadores conocidos de riesgo metabólico, como la elevación de la insulina basal y el descenso del HDL-colesterol.
- Por ello, el IMT parece ser un parámetro útil en la valoración de los pacientes pediátricos con obesidad.

O2/d2d3-022 *Metabolismo y Nutrición*
IMPACTO A LARGO PLAZO DE UNA INTERVENCIÓN INTEGRAL SOBRE LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y BIOQUÍMICOS EN PACIENTES CON OBESIDAD ABDOMINAL

Azcona San Julian, M.C.[1]; Catalán Lambán, A.[1]; Gea Sánchez, A.[2]; Ojeda Rodriguez, A.[2]; Chueca Guindulain, M.[3]; Berrade Zubiri, S.[3]; Marti Del Moral, A.[2].

[1]Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España; [2]Universidad de Navarra, Pamplona, España; [3]Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España.

Objetivos
Evaluación y seguimiento de los parámetros antropométricos en niños y adolescentes con obesidad abdominal tras recibir una intervención integral.

Pacientes, material y métodos
Se reclutan 122 niños y adolescentes de 7 a 16 años diagnosticados de obesidad abdominal (perímetro cintura >p90) que se incluyen en un estudio de intervención multidisciplinar para la pérdida de peso durante 2 meses (fase intensiva) y con seguimiento posterior al año y 2 años. Los participantes fueron divididos en grupo intervención, que realizó dieta mediterránea hipocalórica, y control que siguió las recomendaciones de la pirámide alimentaria (SENC, 2007). En ambos grupos, se recomendó aumentar su actividad física moderada-vigorosa en 200 minutos semanales. Los parámetros antropométricos y bioquímicos analizados fueron: peso, IMC, perímetro de cadera, cintura, masa magra, masa grasa, insulina, leptina, colesterol y triglicéridos. El análisis estadístico se realizó con STATA 12.0.

Resultados
Al inicio la mayoría de los parámetros antropométricos y bioquímicos eran similares en ambos grupos excepto glucosa y leptina. El grupo control (n=30) tenía niveles de glucosa y leptina más elevados que el grupo intervención (n=84) (p=0,0016). No había diferencias estadísticamente significativas entre grupos respecto a edad, sexo y estadio puberal.

La disminución del IMC-SDS, y ratio cintura/cadera fue estadísticamente significativa a los 2, 12 y 24 meses de tratamiento en ambos grupos, sin observar diferencias significativas entre grupos. El grupo control consiguió a los 2 meses de tratamiento un cambio mayor y significativo en la ratio cintura/cadera. La masa grasa (%) disminuyó significativamente a los 2 (P=0,000001), 12 (p=0,0001) y 24 (p=0,0008) meses en el grupo intervención y el en grupo control a los 2 (p=0,0001) y 12 meses (p=0,035), sin encontrar diferencias entre ambos. La masa magra (Kg) aumentó significativamente (p=0,00001) en los seguimientos anuales, sin observar diferencias significativas entre grupos.

Los niveles de glucosa disminuyeron de forma significativa a los 2 meses de tratamiento en ambos grupos con una mayor disminución (p=0,019) en el grupo control debido a que presentaban niveles mayores de glucosa inicialmente. Los niveles de insulina disminuyeron de forma significativa en el grupo intervención a los 2 (p=0,01) y 12 meses (p=0,02). En el grupo control los niveles de insulina también disminuyeron pero de forma no significativa. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. En cuanto al HOMA se observaron diferencias significativas entre ambos grupos a los 2 y 24 meses y un cambio significativo en el grupo intervención a los 2 (p=0,03) y 12 meses (p=0,01).

Los niveles de leptina disminuyeron de forma significativa en ambos grupos a los 2 meses (p=0,0002 en grupo control y p= 0,0008 en grupo intervención). Sin embargo, aumentaron de forma significativa a los 12 meses en el grupo control. En el grupo intervención se observó una disminución no estadísticamente significativa a los 24 meses. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los cambios de leptina entre grupos. Los niveles de colesterol y triglicéridos también disminuyeron de forma significativa en ambos grupos, sin observar diferencias entre los grupos.

Conclusiones
Se observa una mejora significativa en el IMC, composición corporal, niveles de glucosa, insulina, leptina, colesterol y triglicérido que persiste a los 2 años, tanto en el grupo control como intervención, sin encontrar diferencias importantes entre ambos grupos. Por tanto, la intensificación del tratamiento no parece haber tenido un efecto relevante en este grupo de pacientes.

O2/d2d3-023 *Metabolismo y Nutrición*
EL PERFIL METABOLÓMICO DE PARTÍCULAS LIPOPROTEICAS EN ADOLESCENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA SE ASOCIA CON DIFERENTES GRADOS DE AFECTACIÓN CARDIACA

Ventura Wichner, P.S.[1]; Siurana, J.[1]; Sabate-Rotes, A.[2]; Bosch, Z.[1]; Amigó, N.[3]; Martínez-Micaelo, N.[4]; Arcinegas, L.[2]; Riaza, L.[2]; Mogas, E.[1]; Rosés-Noguer, F.[2]; Yeste, D.[2].

[1]Hospital de Nens de Barcelona, Barcelona, España; [2]Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona, España; [3]Universitat Rovira i Virgili. Facultad de Medicina, Reus, España; [4]Universitat Rovira i Virgili. Facultad de Medicina, Tarragona, España.

Introducción
La dislipemia secundaria a la obesidad es un factor de riesgo relacionado con enfermedades cardiovasculares, sin embargo, un perfil lipídico convencional (CLP) patológico es poco frecuente en niños obesos. El objetivo de nuestro estudio es evaluar el

perfil de lipoproteínas avanzado (PLA) y su relación con los cambios cardíacos, el síndrome metabólico y los marcadores inflamatorios en una población de adolescentes obesos mórbidos con CLP normal y sin diabetes mellitus tipo 2, el escenario más común en adolescentes obesos.

Métodos
Investigación prospectiva de casos y controles de 42 adolescentes con obesidad mórbida y 25 adolescentes con normopeso, a quienes se les evaluó la morfología y función del ventrículo izquierdo (VI). El PLA se obtuvo por espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protones, y los resultados fueron comparados teniendo en cuenta el grado de afectación cardíaca (corazón normal, cambios leves del VI y cambios severos del VI, que incluían remodelamiento ventricular y disfunción sistólica) y la relación con la proteína C reactiva ultrasensible (hs-CPR) y el HOMA-IR como marcadores de inflamación y resistencia a la insulina. Se realizó un segundo análisis para comparar nuestros resultados con el PLA predominante donde sólo fueron considerados los criterios de índice de masa corporal y síndrome metabólico. El estudio fue aprobado por los CEIC de las Instituciones participantes.

Resultados
Los tres grupos de afectación cardiaca mostraron diferencias significativas en HOMA-IR y hs-CPR (p<0,01). También se observó un aumento significativo en el cociente P-Total/P-HDL (1,41 vs 1,44 vs 1,49, p0,01) y el cociente P-LDL/P-HDL (40,0 vs 43,9 vs 47,1, p0,01), mientras que al comparar los grupos de afectación leve y grave del VI, se identificó una elevación no significativa en la subclase de LDL-P pequeñas (565,0 vs 625,1 nmol/L, p0,07). Las variables independientes significativas asociadas con afectación severa del VI fueron LDL-P pequeñas (OR 1,0 [1,0-1,0], p<0,05) y HOMA-IR (OR 1,3 [1,0-1,6], p<0,01). En el segundo análisis, se detectó un perfil de subclases lipoproteicas ateroscleróticos en sujetos con obesidad mórbida, que se caracterizó por un aumento significativo de VLDL-P grandes, LDL-P pequeñas, cociente P-Total/P-HDL, cociente P-LDL/P-HDL y HDL-P enriquecidas en triglicéridos.

Los sujetos que cumplían criterios de síndrome metabólico presentaban globalmente peores valores de PLA y colesterol remanente. (P-Total: partículas totales)

Conclusiones
El exceso de VLDL-P y LDL-P en comparación con HDL-P y, en particular, el aumento de LDL-P pequeñas, parecen ser parámetros clave de PLA involucrados en los cambios observados en el VI. Los adolescentes obesos mórbidos con CLP normal muestran un perfil de subclases lipoproteicas aterosclerótico.

O2/d2d3-024 *Metabolismo y Nutrición*
EVOLUCIÓN CLÍNICA DE ADOLESCENTES CON OBESIDAD TRAS 12 MESES DE INTERVENCIÓN NUTRICIONAL BASADA EN RESTRICCIÓN DEL APORTE DE HIDRATOS DE CARBONO

González Leal, R.[1]; De Andrés Esteban, E.[2]; Argente, J.[1]; Martos Moreno, G.Á.[1].

[1]Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España; [2]Univrsidad Rey Juan Carlos, Madrid, España.

Introducción
La restricción de los hidratos de carbono (R-HC) en la dieta de adolescentes con obesidad determina una reducción del IMC y una mejoría del metabolismo hidrocarbonado más rápida que las dietas sin restricción de HC, sin una mayor recuperación ponderal durante el primer año de intervención y con una tasa de éxito superior en el número de pacientes con una reducción ponderal significativa mantenida. Sin embargo, existen pocos datos referentes a la evolución en un periodo de seguimiento más prolongado.

Objetivos
Evaluar la evolución metabólica y de la composición corporal durante el segundo año de seguimiento en adolescentes con obesidad que recibieron una intervención nutricional basada en la R-HC con normalización progresiva de los aportes de HC durante los 12 meses previos, comparándola con la observada en pacientes sin restricción de HC (N-HC).

Pacientes y métodos
Estudio prospectivo de 111 adolescentes caucásicos (14,50±1,76 años; 64% niñas), con obesidad (+4,58±1,84 IMC-SDS) no sindrómica. Se registraron peso, IMC, composición corporal (bioimpedanciometría Tanita® BC-420MA), glucemia, insulinemia (índice HOMA), perfil lipídico (cocientes LDL/HDL y triglicéridos/HDL), leptina y HMW-adiponectina, a los 24 meses de seguimiento.

Durante el primer año los pacientes se asignaron aleatoriamente a dos intervenciones (ambas de 1500 kcal/día): dieta R-HC (n= 55 al inicio, n=41 a los 12 meses y n=33 a los 24 meses; HC=10% de aporte calórico diario meses 1 a 4; 30% meses 5 a 8 y 52% meses 9 a 12) *vs.* dieta N-HC (sin restricción de HC [52%], n=56 al inicio, n=47 a los 12 meses y n=41 a los 24 meses). Durante el segundo año de seguimiento (meses 12 a 24) ambos grupos recibieron una alimentación sin restricción de HC [52%].

Resultados
Ambos grupos eran comparables en sexo, edad, IMC, composición corporal y parámetros metabólicos al inicio de la intervención. A los 12 meses,

ambos grupos habían reducido su masa grasa corporal, IMC, glucemia, insulinemia y leptina y aumentado los de HMW-adiponectina significativamente y en igual medida, sin observarse diferencias entre grupos.

Entre los 12 y los 24 meses, el grupo R-HC experimentó un incremento de IMC-SDS (+2,94±1,71 a +3,86±2,31 SDS, p<0,001) y de porcentaje de grasa corporal (30,95±8,87 a 33,81± 9,70 %; p<0,001), que no se observaron en el grupo N-HC (+3,47±1,82 a +3,47±1,83 SDS y 32,80±8,48 a 32,53±7,64%, respectivamente). Paralelamente, los niveles de leptina y el cociente leptina/HMW-adiponectina se incrementaron en este periodo solamente en el grupo R-HC (40,80±21,25 a 48,96±23,75 ng/ml y (12,00±7,89 a 16,12±11,67; p<0,01 y p< 0,001, respectivamente).

En este periodo (12 a 24 meses) en ambos grupos se observó un incremento significativo de glucemia basal (p<0,05 en ambos), pero no de la insulinemia ni del índice HOMA. Asimismo, de entre los parámetros del metabolismo lipídico estudiados, se observó exclusivamente un incremento significativo de los niveles de LDL colesterol en el grupo R-HC (89,80±26,23 a 99,84±23,07 mg/dl, p<0,05) y no en el N-HC, sin cambios significativos en los niveles de HDL ni triglicéridos.

Pese a estas diferencias en la evolución durante el segundo año de intervención, no se objetivaron diferencias significativas en la comparación entre ambos grupos a los 24 meses en ninguno de los parámetros estudiados.

Conclusión
Las dietas con R-HC pueden asociarse a una mayor recuperación ponderal a medio plazo en el tratamiento de la obesidad en adolescentes una vez finalizada la restricción del aporte de carbohidratos.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.755

O2/d2d3-025 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*
ENCUESTA SOBRE VARIACIONES Y DIFERENTES PERCEPCIONES EN LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D EN LA EDAD PEDIÁTRICA EN ESPAÑA

De Sotto Esteban, D.[1]; Blasco González, L.[2]; Alcázar Villar, M.J.[3]; Castaño González, L.A.[4]; Marín Del Barrio, S.[5]; Martos Tello, J.M.[6]; Miñones Suárez, L.[7]; Mogas Viñals, E.[8]; Pérez De Nanclares Leal, G.[9]; Riaño Galán, I.[10].

[1]Clínica Rotger, Palma de Mallorca, España; [2]Hospital de Sagunto, Puerto de Sagunto, España; [3]Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada, España; [4]Hospital de Cruces, Barakaldo, España; [5]Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España; [6]Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España; [7]Hospital Reina Sofía, Tudela, España; [8]Hospital vall d´Hebrón, Barcelona, España; [9]Hospital Txagorritxu, Vitoria, España; [10]Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Introducción
El papel de la vitamina D es fundamental en el metabolismo fosfocálcico y la masa ósea. Además, el número de datos que avalan su importancia en aspectos extraesqueléticos es cada vez mayor. Sin embargo, la deficiencia de vitamina D se ha descrito de manera cada vez más frecuente en todas las razas y todas las áreas.

Existen numerosos organismos, sociedades científicas y asociaciones profesionales sanitarias que han establecido recomendaciones sobre la suplementación con la misma, incluyendo las existentes en nuestro país.

Es importante analizar los factores relacionados con los profesionales sanitarios que deben trasladar a sus pacientes las recomendaciones de los expertos para conseguir una adecuada implementación de estas.

Para ello realizamos una encuesta en este sentido entre los profesionales médicos que trabajan en la atención pediátrica en España para conocer el nivel de aplicación de las recomendaciones de 99%profiláxis con vitamina D.

Objetivo
Determinar las características de prescripción de profilaxis con vitamina D en los profesionales de pediatría en España y los posibles factores determinantes de la misma.

Material y métodos
Encuesta remitida por correo electrónico a profesionales pediatría de España (lista de correo AEP). Considerada como variable principal opinión de profesionales sobre grado de cumplimiento.

Resultados
Se obtuvieron 1298 respuestas, perfiles profesionales con 80% mujeres, 75% entre 30-60 años, 99% pediatras, 59,6% atención primaria/consultorio y 40,4% trabajaban en hospital, siendo la mayor parte de los profesionales del ámbito público. Las comunidades con más respuestas fueron Madrid, Comunidad Valenciana, Cataluña y Andalucía.

En un 83,4% de los casos existía una política sanitaria establecida de profilaxis con vitamina D durante el primer año de vida, y ¾ partes de los pro-

fesionales contestaban conocerla con profundidad. El 78% de los profesionales consideraban que el cumplimiento de esta en su zona era bueno. En la mayoría de los casos se empezaba en el primer de vida y se mantenía todo el primer año, se utilizaban preparados sólo con vitamina D con dosis de 400 UI y se comprobaba generalmente su cumplimiento en las visitas. La mayor parte de los profesionales no recomendaba profilaxis durante la adolescencia. Un 57,2% de los profesionales realizaba búsqueda activa de deficiencia de vitamina D en sus pacientes, especialmente en casos de dietas especiales, escasa exposición solar, síndromes malabsortivos y talla baja.

Conclusiones
Los conocimientos sobre las pautas de profilaxis con vitamina D en la edad pediátrica entre los profesionales son buenas. La mayor parte de ellos consideran que el cumplimiento de estas es bueno. Más de la mitad de los profesionales realiza búsqueda activa de deficiencia de vitamina d en algunos grupos de pacientes.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.756

O2/d2d3-026 *Tiroides*
LA CONCENTRACIÓN SÉRICA T3 LIBRE, ASÍ COMO LA RATIO T3 LIBRE/T4 LIBRE, SE ASOCIAN LONGITUDINALMENTE CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS APARENTEMENTE SANOS

Carreras Badosa, G.[1]; Mas Parés, B.[1]; Gómez Vilarrubla, A.[1]; Cebrià Fondevila, H.[2]; Puerto Carranza, E.[2]; Diaz Roldán, F.[2]; Riera Pérez, E.[3]; Ibañez, L.[4]; Bassols, J.[1]; López Bermejo, A.[1].

[1]Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Salt, España; [2]Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, España; [3]Fundació Salut Empordà, Figueres, España; [4]Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España.

Introducción
Las hormonas tiroideas regulan la composición corporal y el metabolismo. Aunque la relación de la hormona tiroxina (T4) circulante con parámetros cardio-metabólicos ha sido ampliamente estudiada, tanto en niños como en adultos, la hormona activa triyodotironina (T3) circulante ha sido poco estudiada en relación con el riesgo cardio-metabólico en niños. Nuestro objetivo fue estudiar lasasociaciones longitudinales entre las concentraciones séricas de la hormona T3 libre (T3l), así como la ratio entre las hormonas T3l y T4 libre (T3l/T4l), y parámetros cardio-metabólicos en una población pediátrica aparentemente sana.

Materiales y métodos
Estudiamos una cohorte de niños y niñas aparentemente sanos de edad escolar evaluados en el momento basal (553 niños caucásicos, 262 niñas y 291 niños, con una edad media de 7.8 ± 1.9 años) y al seguimiento 4 años más tarde (258 niños caucásicos, 136 niñas y 122 niños, con una edad media de 11.5 ± 2.0 años). Se midió la TSH, T3l y T4l en todos los sujetos. Los parámetros cardio-metabólicos estudiados incluyeron: el IMC, el perímetro de la cintura, la masa grasa visceral, la presión arterial, los niveles de triglicéridos y el índice HOMA-IR.

Resultados
Todos los niños presentaron valores de TSH, T3l y T4l dentro del rango eutiroideo. Observamos una asociación positiva entre la T3l circulante, así como la ratio T3l/T4l, con el IMC, el perímetro de la cintura, la masa grasa visceral, la presión arterial, los triglicéridos y el índice HOMA-IR en el momento basal y también al seguimiento (todas $p < 0.05$). Mediante análisis de regresión multivariante, ajustando por variables de confusión como el sexo, la edad y el IMC basal, la T3l circulante, así como la ratio T3l/T4l, se asociaron de manera independiente con la presión arterial y el índice HOMA-IR en el momento basal y también al seguimiento (modelo R^2 ajustado de 0.216 a 0.484). Además, el análisis por subgrupos en función de la concentración basal de T4l (tertiles) mostró que las asociaciones positivas entre la T3l circulante, así como la ratio T3l/T4l, con los parámetros cardio-metabólicos estudiados al seguimiento fueron más evidentes en los sujetos con niveles más bajos de T4l.

Conclusiones
Las concentraciones séricas de hormona tiroidea T3l, así como la ratio T3l/T4l, muestran asociaciones longitudinales con parámetros de riesgo cardiovascular en niños y niñas sanos, especialmente en presencia de niveles bajos de T4l. La hormona T3l, valorada conjuntamente con la T4l, podría ser un marcador útil en la práctica clínica para identificar niños y niñas con mayor riesgo cardio-metabólico.

O2/d2d3-027 *Tiroides*
FACTORES PREDICTORES DE HIPOTIROIDISMO PRIMARIO PERMANENTE Y TRANSITORIO EN PACIENTES CON CRIBADO NEONATAL NORMAL

Expósito Raspeño, M.[1]; Sánchez Escudero, V.[1]; García Lacalle, C.[1]; García Cuartero, B.[2]; Remedios Mateo, L.[1]; González Vergaz, A.[1].

[1]Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, España; [2]Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

Introducción
El hipotiroidismo congénito constituye una de las

principales causas de retraso mental prevenible y su incidencia ha aumentado en los últimos años. Recientemente, se han descrito varios factores relacionados con la necesidad de tratamiento sustitutivo a largo plazo.

Objetivos
Determinar los posibles factores predictores de hipotiroidismo permanente y transitorio al momento del diagnóstico, en pacientes con hipotiroidismo primario (HP) diagnosticados antes de los 3 años de edad.

Material y método
Estudio retrospectivo de pacientes en seguimiento por HP no autoinmune con glándula eutópica de inicio precoz, nacidos entre noviembre de 2002 y julio de 2017. Todos fueron reevaluados a partir de los 3 años de edad y estudiados con TSH (µU/ml), T4L (ng/dl), autoinmunidad tiroidea (anticuerpos anti-TPO y anti-TG), ecografía tiroidea y gammagrafía tiroidea (I^{123}).

Los criterios de exclusión fueron pacientes pretérmino, peso al nacimiento inferior a 1500g, cardiopatías, pacientes con síndrome de Down o aquellos que precisaron ingreso en UCIN.

Las variables recogidas fueron cifras de TSH y T4L inicial y tras reevaluación, dosis máxima de levotiroxina que precisaron, antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, gestación gemelar, embarazo mediante fecundación in vitro, crecimiento intrauterino retrasado (CIR), edad de primera consulta y edad de inicio de tratamiento sustitutivo.

El análisis estadístico se realizó con SPSS.21. Se consideró estadísticamente significativo p <0,05.

Resultados
Se incluyen un total de 47 pacientes nacidos durante ese periodo, diagnosticados a una edad media de 11,9 meses y siendo el 55,3 % varones. Tras la reevaluación, 27 pacientes (57,4%) precisaron reiniciar tratamiento con levotiroxina siendo diagnosticados de HP permanente. 20 pacientes (42,5%) no requirieron tratamiento diagnosticándose de HP transitorio, siendo ambos grupos comparables entre sí.

Encontramos cifras significativamente más elevadas de TSH inicial en el caso del HP permanente (media: 12,72 µU/ml; DE: 4,24) en comparación con los HP transitorios (media: 10,64 µU/ml; DE 1,87) (p=0,02). Observamos una tendencia a requerir una mayor dosis de levotiroxina en los pacientes con HP permanente (mediana: 3,00 µg/kg/día; rango IC: 1.00) frente a los pacientes con HP transitorio (mediana: 2,50 µg/kg/día; rango IC: 0.50) (p=0,06). No objetivamos diferencias en cuanto a las cifras de T4L al inicio y a lo largo del seguimiento.

Por otro lado, analizando variables secundarias, el 60,0% de los pacientes con antecedentes personales de gestación gemelar precisaron reiniciar tratamiento tras la reevaluación. Asimismo, el 65,5% de los HP permanentes tenían antecedentes familiares de hipotiroidismo, principalmente materno, mientras que sólo el 35% de los pacientes con HP transitorio presentaban historia familiar de hipotiroidismo.

Sin embargo, no encontramos diferencias entre ambos grupos en cuanto a antecedentes de CIR, embarazo mediante FIV, edad de la primera consulta y edad de inicio de tratamiento.

Conclusiones
Valores elevados de TSH al diagnóstico, requerimientos mayores de levotiroxina, antecedentes familiares de enfermedad tiroidea y embarazos gemelares pueden ser factores de riesgo de hipotiroidismo primario permanente, siendo estos pacientes candidatos a un seguimiento más estrecho.

O2/d2d3-028 *Tiroides*
ESTUDIOS GENÉTICOS Y FUNCIONALES DE PACIENTES CON DISHORMONOGÉNESIS TIROIDEA ASOCIADA A DEFECTOS EN EL RECEPTOR DE LA TSH (TSHR)

Camats-Tarruella, N.[1]; Baz-Redón, N.[1]; Fernández-Cancio, M.[1]; Antolín, M.[2]; Garcia-Arumí, E.[2]; Mogas, E.[3]; Campos, A.[3]; Fàbregas, A.[3]; Gonzalez-Llorens, N.[3]; Soler, L.[3]; Clemente, M.[3]; Yeste, D.[3].

[1]Vall d'Hebron Institut de Recerca (HUVH), Barcelona, España; [2]Área de Genética Clínica y Molecular (HUVH), Barcelona, España; [3]Sección Endocrinología Pediátrica (HUVH), Barcelona, España.

Introducción
El receptor de la tirotropina (TSHR) es esencial para el crecimiento y la función de la glándula tiroidea. Es un receptor acoplado a proteína G, y está implicado en la foliculogénesis, diferenciación y organogénesis tiroidea, además de la síntesis y producción de hormonas tiroideas. Es por ello que sus defectos genéticos pueden causar una mala diferenciación (disgenesia tiroidea) y/o un mal funcionamiento de la tiroides (dishormonogénesis tiroidea, DT). En pacientes con DT, estos defectos pueden causar ausencia o reducción del producto proteico, poca o nula expresión en membrana, o mal funcionamiento. Por lo tanto, existe un amplio espectro de fenotipos de pacientes, que van desde hipotiroidismo congénito (HC) grave hasta hipertirotropinemia leve. Se han descrito algunas variantes genéticas heterocigotas (herencia dominante) asociadas a hipotiroidismo subclínico (HS) no autoinmune y glándula de tamaño normal o hipoplásica. Además, se han reportado variantes en *TSHR* con expresividad variable. Se han publicado más de 200 variantes en

TSHR, muchas de ellas no caracterizadas *in vitro*.

Objetivos
Caracterizar genéticamente a pacientes con diagnóstico de HC/DT y HS asociados a alteraciones en gen *TSHR*. Posteriormente, estudiar el posible efecto de las variantes genéticas detectadas mediante estudios funcionales *in vitro* de *TSHR*, para determinar la relación genotipo-fenotipo.

Pacientes y métodos
Se han analizado pacientes pediátricos con HC/DT (N=114) y con HS (N=47), por técnicas de secuenciación masiva utilizando un panel de 14 genes relacionados con el desarrollo y la función tiroidea. Los pacientes con HC provienen del programa de cribado neonatal de Cataluña del que somos centro de referencia. Éstos presentan una TSH de confirmación de 18,4-100 mUI/L; en la gammagrafía un paciente es normocaptante y 5 hipocaptantes. Para determinar la patogenicidad de las variantes sin estudios previos, se están realizando estudios funcionales *in vitro* basados específicamente en medir la activación dependiente de TSH de CRE. Para ello se han creado vectores *TSHR wild-type* y mutantes, se han introducido en líneas celulares junto con un vector *reporter* CRE, y se ha comparado su actividad mediante un test de luciferasa. Se están desarrollando estudios de localización y expresión en membrana.

Resultados
Doce pacientes diagnosticados con HC severo o leve (N=7, 6,1%) o HS (N=5, 10.6%) presentan variantes en el gen *TSHR*. Hemos detectado 11 variantes diferentes en estos pacientes (9 *missense*, 1 *frameshift* y 1 *splicing*), 4 de ellas no publicadas. Los pacientes presentan genotipos variables: 3 homocigotos, 2 heterocigotos compuestos, 1 doble heterocigoto (2 variantes en el mismo alelo) y 6 heterocigotos (la mayoría con HS). Cinco de estas variantes (4 de ellas no reportadas) no tienen estudios funcionales asociados. Los resultados preliminares de los estudios funcionales *in vitro* muestran un perfil funcional diferente para cada variante. Además, en simular el genotipo del paciente (homocigosis o heterocigosis), los resultados son claramente diferentes. Algunas variantes en heterocigosis presentan un déficit funcional leve de *TSHR* en comparación con su presentación en homocigosis (totalmente deletérea). Otras variantes presentan déficit parcial tanto en heterocigosis como en homocigosis.

Conclusiones
Un 6.1% de nuestros pacientes, diagnosticados con HC severo, leve o subclínico, presentan variantes en *TSHR*. Los estudios funcionales *in vitro* diseñados contribuirán a la confirmación de la patogenicidad de las variantes estudiadas y a su confirmación diagnóstica. Particularmente, nuestros estudios resaltan la importancia de estudiar el efecto de las variantes detectadas teniendo en cuenta el genotipo para valorar correctamente su efecto.

O2/d2d3-029 *Tiroides*
REPERCUSIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN LA FUNCIÓN TIROIDEA DE PACIENTES CON FALLO INTESTINAL: ESTUDIO OBSERVACIONAL EN 65 PACIENTES

Barrios Machain, U.; Carcavilla Urqui, A.; Itza, N.; Mora, C.; Ramos, E.; Gonzalez Casado, I.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción
El fallo intestinal (FI) pediátrico es consecuencia de cualquier patología que produzca una reducción de la masa intestinal funcional y altere el estado nutricional, crecimiento y desarrollo del niño requiriendo nutrición vía parenteral. La afectación sistémica producida por el FI ocurre a múltiples niveles, entre ellos el endocrinológico. La afectación tiroidea secundaria al FI es una entidad poco descrita y no existen estudios en la edad pediátrica. La alteración tiroidea más descrita en población adulta es el Síndrome del Eutiroideo Enfermo (SEE), alteración típicamente asociada a situaciones críticas.

Objetivos
1) Evaluar la prevalencia de alteración tiroidea en pacientes con FI. 2) Conocer el patrón de disfunción tiroidea en pacientes con FI. 3) Describir el patrón temporal de aparición de la disfunción tiroidea. 4) Evaluar si el estado nutricional en niños con FI influye en la existencia de disfunción tiroidea. 5) Describir las etiologías del FI asociadas a la alteración tiroidea. 6) Estudiar la respuesta al tratamiento hormonal sustitutivo en los pacientes con alteración tiroidea.

Material y métodos
Estudio retrospectivo durante los años 2013-2020 de pacientes pediátricos (<18 años) ingresados en un centro de referencia de Rehabilitación Intestinal con el diagnóstico de FI. Se recogieron datos clínicos, antropométricos y analíticos de las historias clínicas de los pacientes en el momento del diagnóstico del FI, en el momento en que presentan alteración tiroidea (si la desarrollan) y al alta. Con los datos analíticos se clasifica a los pacientes según el tipo de disfunción tiroidea (hipotiroxinemia aislada, T3 baja, T3 y T4 bajas, SEE con TSH baja, hipertirotropinemia). Como índice nutricional se calculó el z-score de peso para longitud/talla en <60 meses y el z-score de IMC para ≥60 meses utilizando las gráficas de la OMS.

Resultados
Se recogieron datos de 65 pacientes pediátricos con FI (tabla 1). La prevalencia de alteración tiroidea en

		Presencia de alteración tiroidea					
		No			Si		
		P25	P50	P75	P25	P50	P75
Mujer (n=26)	Edad al diagnóstico del FI (meses)	1,3	2,7	4,6	2,2	4,1	6,7
	Edad al diagnóstico de la DT (meses) (n=8)				7,1	9,7	14,5
	Z-score al inicio del seguimiento*	-2,7	-0,7	0,5	-2,9	-1,4	-0,6
Hombre (n=39)	Edad al diagnóstico del FI (meses)	2,1	3,3	7,0	1,8	4,1	10,4
	Edad al diagnóstico de la DT (meses) (n=15)				4,9	10,9	18,1
	Z-score al inicio del seguimiento*	-3,0	-2,0	-0,7	-4,1	-2,8	-2,3
Total de pacientes (n=65)	Edad al diagnóstico del FI (meses)	1,9	3,0	5,8	2,0	4,1	7,2
	Edad al diagnóstico de la DT (meses) (n=23)				6,5	10,4	16,9
	Z-score al inicio del seguimiento*	-2,8	-1,5	0,1	-3,8	-2,6	-1,2

Tabla 1. Características principales de los pacientes expresadas en cuartiles (distribución que no sigue la normalidad) (n=65).
Nota: F.I= Fallo intestinal; D.T= Disfunción tiroidea
* (en menores de 60 meses según peso para la longitud/altura y para = 60 meses IMC para la edad, según clasificación de la OMS)

pacientes con FI fue de 35.3% (IC 95%: 23%-47%). El patrón de disfunción tiroidea más frecuente fue la hipotiroxinemia aislada (74% de las alteraciones tiroideas). Todos los pacientes con alteración tiroidea la desarrollaron en los primeros 20 meses tras el diagnóstico de FI (p50=2.83 meses, RIQ=9,39 meses). El estado nutricional fue mejor en los pacientes sin alteración tiroidea (mediana de -1,54 DE) que en aquellos que sí la presentaron (mediana de -2.6 DE, p= 0.055). Las etiologías más frecuentes del FI asociadas a alteración tiroidea fueron la enterocolitis necrotizante (8/20 pacientes) y el vólvulo intestinal (6/12 pacientes). La suplementación hormonal tiroidea no tuvo implicaciones en la desaparición de la disfunción tiroidea ni en el estado nutricional al final del seguimiento (p=0.510). Como resultado secundario se observa los pacientes que desarrollaron alteración tiroidea, dejaban de presentarla si tenían una mejoría de su estado nutricional (p=0.020), independientemente de si habían iniciado o no tratamiento hormonal tiroideo.

Conclusión
El patrón de disfunción tiroidea más frecuente en pacientes con FI es la hipotiroxinemia aislada. La mayoría de los pacientes con disfunción tiroidea la desarrollan en el primer año desde el diagnóstico del FI. Existe una relación clínicamente relevante entre el estado nutricional y la presencia de alteración tiroidea en pacientes con FI en el límite de la significación estadística, posiblemente debido al escaso tamaño muestral. Son necesarios estudios con mayor número de pacientes para profundizar en el conocimiento de la relación entre FI y disfunción tiroidea.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.757

O2/d2d3-030 *Gónadas - Pubertad*
ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO ESPAÑOL EN NIÑOS NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE: VALORACIÓN DE LA MENARQUIA Y TALLA FINAL

GRUPO PEG SEEP.[1]; Bosh Muñoz, J.[2]; Cabanas Rodríguez, P.[3]; De Arriba Muñoz, A.[4]; Diez Lopez, I.[5]; Fernandez Hernandez, E.[6]; Ibañez Toda, L.[7]; Hawkins Solis, M.M.[8]; López Bermejo, A.[9]; Salamanca Fresno, L.[10].

[1]Vitoria, España; [2]Hospital U Arnau de Vilanova, Girona, España; [3]Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España; [4]Universitario Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España; [5]OSI Araba.HU Araba. Bioaraba. Dep. de Pediatría.UPV, Vitoria, España; [6]Instituto Hispalense de Pediatría, Sevilla, España; [7]Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, España; [8]Universidad Europea, Madrid, España; [9]Hospital de Girona Doctor Josep Trueta, Girona, España; [10]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Desde su aprobación por la EMA para la indicación de PEG en 2003, la hormona de crecimiento recombinante (HCr) se ha utilizado en nuestro país para el tratamiento de los pacientes pequeños para la edad gestacional (PEG) sin recuperación de talla a partir de los 4 años de edad. El Grupo PEG de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) ha realizado estudios previos para conocer las características clínicas de estos pacientes. El objetivo de este trabajo es determinar las características del desarrollo puberal, menarquia y talla final de la población PEG tratada con HCr.

Métodos
Se han revisado los datos de los pacientes con tratamiento autorizado por los Comités de ocho Comunidades Autónomas (CCAA, 2005-2013). Los parámetros analizados han sido: número de niñas PEG tratadas con HCr, edad gestacional, peso y longitud al nacer y patología perinatal; edad, talla, velocidad de crecimiento y estadio puberal al inicio del tratamiento y dosis inicial/Kg; seguimiento al año (talla, velocidad de crecimiento y dosis/kg); causas de suspensión del tratamiento; efectos secundarios, talla final y edad de la menarquia. Somatometría: estudio Español 2010. Estadística: t de Student bilateral y prueba T para muestras relacionadas.

Resultados
Se han obtenido datos de 1005 pacientes procedentes de los Comités de HCr de las CCAA de Aragón, Navarra, Euskadi y Cataluña de forma completa y datos parciales de Valencia, Galicia, Andalucía y Madrid.

Los pacientes PEG representan aproximadamente el 8% de todos los tratamientos de HCr siendo de éstos mujeres el 43%. Todas iniciaron tratamiento bajo la indicación de PEG. La edad gestacional (media ± DE) fue de 37,7 ± 3,0 semanas. El 22% fueron pre-término, y el 5,4% gestaciones múltiples.

La talla genética era 166,3 cm en varones (-1,7 SDS) y 154,1 cm en mujeres (-1,7 SDS). La edad de inicio del tratamiento fue de 7,6 ± 2,9 años. El incremento de la velocidad de crecimiento en el primer año fue de 3,2 ± 1,3 cm respecto a la pre-tratamiento (8,1 *vs* 4,9; p=0.001). La dosis inicial fue de 32,0 ± 4,4 mcg/Kg; al año de seguimiento desciende a 29,7 ± 4,9 mcg/kg. Se obtuvieron datos finales de talla en 152 pacientes (72 mujeres).

La talla al inicio del tratamiento fue de -3,1 SDS con una edad media de 9,8 ± 2,4 años. La talla final promedio fue 153,2 cm en mujeres (-1,8 SDS) y 166,4 cm en varones (-1,8 SDS). La ganancia de talla inicio vs talla final para mujeres fue de 1,4 SDS y de 1,8 SDS para varones. El tratamiento no fue suspendido en ningún caso por efectos secundarios; en 6 casos (2,7%) lo fue por falta de eficacia. En el 26% de las mujeres hay registro de uso de agonistas de GnRH (19/72) durante el tratamiento. La menarquia se produjo en las 72 pacientes a los 12,95 ± 1,3 años.

Conclusiones
Los varones PEG tratados con HCr alcanzaron su talla genética y en las mujeres ésta se desvía 0,1 SDS. Las niñas tratadas con GnRHa inician tratamiento con HCr más tarde que las no tratadas, pero la talla final es similar en los dos grupos. La menarquia ocurre significativamente antes en las pacientes tratadas con GnRHa, aunque como promedio es comparable a la de la población general (Soriano An Ped)

Niñas PEG con HCr a talla final y menarquia: 72			
Sin GnRHa		Con GnRHa	P
Casos	53	19	----
Menarquia	13,2 ± 1,1	11,8 ± 0,8	0,001
Talla final	152,8±1,5 cm (-1,8 SDS)	152,8 ±1,7 cm (-1,85 SDS)	0,67
Talla inicio	-2,5 ± 0,3 SDS	-2.7 ± 0,3 SDS	0,03
Ganancia talla GH	+1,4± 0,3 SDS	+1,6 ± 0,3 SDS	0,02
Edad inicio GH	10,1±0,5 años	10,4± 0,8 años	0,04

O2/d2d3-031 *Gónadas - Pubertad*
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON GONADOTROFINAS EN ADOLESCENTES CON HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO

Clemente León, M.[1]; González Llorens, N.[1]; González Morla, J.[2]; Campos Martorell, A.[1]; Mogas Viñals, E.[1]; Yeste Fernández, D.[1].

[1]Hospital Vall d´Hebron, Barcelona, España; [2]Hospital de Palamós, Girona, España.

En pacientes con hipogonadismo hipogonadotropo el tratamiento con gonadotrofinas para la inducción de la pubertad es una opción terapeútica para intentar mejorar la posibilidad de fertilidad futura.

Objetivo
Describir la eficacia y seguridad de una pauta de tratamiento con gonadotrofinas en adolescentes con hipogonadismo hipogonadotropo.

Pacientes y métodos
Estudio prospectivo de pacientes con hipogonadismo hipogonadotropo que fueron sometidos a tratamiento con HCG y rhFSH en pubertad.

Criterios diagnósticos: En periodo neonatal presencia de criptorquidia y/o micropene, gonadotropinas no aumentadas con testosterona baja a partir de la primera semana de vida y respuesta positiva a test de HCG largo. En adolescencia, volumen testicular < 4 cc en mayores de 14 años con FSH<1.2 UI/L, testosterona<20 ng/dL, pico LH< 6 UI/L en test de GnRH y persistencia de volumen testicular< 4 cc a los 16 años de edad.

Pauta de tratamiento: primera fase: rFSH 75 UI/2 veces por semana durante 2-4 meses. Segunda Fase: rFSH 75-150 UI /2 veces por semana + HCG 250 UI/2 veces por semana durante 6-12 meses. Tercera fase: rFSH 150 UI/3 veces por semana + HCG a dosis crecientes: 500 UI/3 veces por semana durante 6-12 meses- 1000 UI/3 veces por semana 6 meses-1500 UI/3 veces por semana 6 meses-dosis adulto 1500 a 2500 UI.Durante las fases 2 y 3 ajustes de dosis de HCG y rhFSH en función de valores de testosterona e inhibina B respectivamente.

Eficacia: Volumen testicular basal y final: media del volumen de ambos testículos (ml) valorado por orquidómetro de Prader y por ecografía.
Niveles plasmáticos de testosterona y de inhibina B.
Espermiograma en 3ª fase. Criterios OMS2010.
Valoración de Z-score de talla final y Δtalla final-talla media parental(MillennialsGrowth2018).

Seguridad: Hemograma, bioquímica y analítica hormonal periódicas. DMO basal y final.

Resultados
5 pacientes. Etiología del hipogonadismo: 2 adquirida (paciente1 hipertensión endocraneal idiopática y paciente 4 craneofaringioma), 1 síndrome de Kallmann (paciente 3) y 2 panhipopituitarismos congénitos (pacientes 2 y 5).

Dos pacientes (1 y 4) iniciaron inducción de pubertad con esteres testosterona intramuscular y posteriormente recibieron tratamiento con gonadotrofinas. En 3 pacientes se inició la inducción de pubertad con gonadotrofinas y en todos ellos se produjo progresión normal del desarrollo puberal hasta estadio V de Tanner.

En la Tabla1 se muestran los parámetros basales y al final del tratamiento.

Tabla 1: Parámetros iniciales y al final del tratamiento con rhFSH-HCG

Caso	Etiología (edad al diagnóstico)	Edad inicio rhFSH (años)	Vol. testicul basal en mL* (media)	Inhibina B (pg/mL) Basal	Duración (años)	Inhibina B (pg/mL) Final	Vol. testicular final en mL* (media)	Talla final (cm)	Z-score Talla final-TMP	Espermiograma Número de realizados Recuento y movilidad
1	Adquirida (15 años)	16.6	4.5	23.8	3.6	188	20	172	+ 0.12	**3º:** 100 X10E6/mL 24% móviles progresivos (movilidad aceptable) 2% Normales
2	Panhipopituit congénito	12.7	2 en canal inguinal	25	4.4	105	7 en bolsa	167	- 0.6	**1º:** Azoospermia
3	Kallmann	14.7	2	20	3.4	112	7	176	+ 0.4	1º y 2º: Azoospermia
4	Adquirida (14 años)	17.3	3	58	0.8	143	8	185	0	Sin resultado
5	Panhipopituit congénito	14.9	2	31.2	4	77	7	175	+ 1.4	**1º**: azoospermia 2º: 0.34 X10E6/mL 83% inmóviles 0% normales

*Orquidómetro de Prader.

La testosterona al inicio del tratamiento fue <7 ng/dL (pacientes 2 y 5) y 18 ng/dL (paciente 3). Los pacientes 1 y 4 presentaron testosterona<10 ng/dL al diagnóstico.

En los pacientes 1, 2, 3 y 4 se suspendió el tratamiento con gonadotrofinas. En el paciente 1 tras congelación de muestra de semen, en los pacientes 2 y 3 por falta de respuesta y en el paciente 4 por dificultad de autotratamiento por problemas de visión.

El hemograma y la bioquímica anuales fueron normales en todos los pacientes. El tratamiento fue bien tolerado sin reacciones locales.

Conclusiones

- El tratamiento con gonadotrofinas es seguro en la inducción de los cambios puberales (desarrollo genital, caracteres sexuales secundarios y brote de crecimiento puberal)
- En todos los pacientes se produjo un aumento de volumen testicular aunque limitado en formas más graves
- La respuesta espermatogénica fue escasa o nula en las formas congénitas y con antecedente de criptorquidia
- Estudio limitado por lo que se hacen necesarios estudios adicionales con inclusión de un mayor número de pacientes.

O2/d2d3-032 *Gónadas - Pubertad*
LAS NIÑAS CON ANTECEDENTE DE ADRENARQUIA PREMATURA IDIOPÁTICA PRESENTAN CIERTO ADELANTO PUBERAL SIN OBJETIVAR REPERCUSIÓN NEGATIVA EN SU TALLA ADULTA

Mejorado Molano, F.J.; Parra Rodriguez, A.; Gavela Pérez, T.; Mahíllo Fernández, I.; Soriano Guillén, L.

Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

Introducción

La adrenarquia prematura idiopática (API) constituye un motivo de consulta relativamente frecuente. Existe cierta controversia en la literatura sobre el posible adelanto puberal que puedan presentar estas niñas así como una posible afectación negativa de su talla final.

Objetivos

Principales:

1. Conocer el inicio de la pubertad en niñas con antecedente de API, así como la edad de la menarquia.
2. Documentar la talla adulta (TA) alcanzada.

Secundarios:

1. Determinar la diferencia en SDS entre la talla al diagnóstico y su talla genética (TG).
2. Describir el crecimiento desde el diagnóstico hasta TA.
3. Evaluar el ritmo de crecimiento desde el inicio de la pubertad hasta TA.

Material y métodos

Tipo de estudio: cohorte compuesta por niñas con

API en seguimiento desde su diagnóstico hasta alcanzar la TA.

Criterios de inclusión: aparición de vello púbico y/o axilar <8 años tras excluir patologías causantes de hiperandrogenismo como patología tumoral (ovárica y suprarrenal) e hiperplasia suprarrenal congénita. Ausencia de telarquia.

Variables incluidas en el estudio:
- Datos antropométricos y puberales de ambos progenitores.
- Al diagnóstico: edad (años), peso (kg, SDS), talla (cm, SDS), índice de masa corporal [IMC (valor absoluto, SDS)], talla genética (cm, SDS), edad ósea según atlas de Greulich y Pyle (años) y predicción de talla adulta según método de Bayley-Pinneau (cm).

Definiciones: a) TG: (talla madre + talla padre / 2) – 6,5 cm; b) TA: velocidad de crecimiento <0,5 cm/año.

Análisis estadístico: tras diseñar una base de datos con el sistema SPSS de las variables recogidas, el test de Kolmogorov-Smirnov verificó que todas ellas seguían una distribución normal. Se estudiaron las posibles diferencias estadísticamente significativas entre las variables con un análisis bivariante mediante la t de *Student*.

Resultados
Se incluyeron un total de 79 niñas con API, cuya edad media al diagnóstico fue 7,63 años (7,35 - 7,90). En ese momento, la diferencia entre edad ósea y edad cronológica era de 0,85 años (0,68 - 1,02) y la talla media +1,56SDS (1,36 - 1,77), significativamente mayor que la TG [+0,40SDS (0,20 - 0,61) (p <0,001)]. La velocidad de crecimiento tras el diagnóstico fue +1,47SDS (1,08 - 1,85) para el primer año y +1,70SDS (1,16 - 2,25) para el segundo año.

La edad media de inicio de la pubertad (Tanner II) fue de 9,71 años (9,49 - 9,94), con una edad media de la menarquia de 11,64 años (11,39 - 11,89). La edad de la menarquia de sus madres era 12,13 años (11,82 - 12,45), significativamente mayor que la de las niñas (p=0,008).

Las pacientes crecieron 32,95 cm (31,09 – 34,82) desde el diagnóstico hasta alcanzar la TA mientras que desde Tanner II hasta TA crecieron 19,39 cm (18,26 – 20,52). Las niñas alcanzaron una TA de 164,60 cm [+0,58SDS (0,37 - 0,80)], significativamente mayor que la talla final predicha en el momento del diagnóstico [+0,34SDS (0,09 - 0,58), p=0,003] y ligeramente superior, pero sin alcanzar diferencias significativas, con su TG (p=0,059).

Conclusiones
Las niñas con API de nuestro entorno presentan cierto avance puberal con respecto a sus madres. Además, se constata una disminución de SDS de talla desde el momento del diagnóstico hasta talla adulta motivado por el avance de edad ósea, el adelanto puberal y porque el crecimiento durante el desarrollo puberal resulta inferior al de la población normal. A pesar de ello, la TA alcanzada es similar a la talla genética.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2022; 13 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.759

PÓSTERES. PREMIOS FSEEP

44 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

11 - 13 de mayo de 2022 - Oviedo

Metabolismo y Nutrición

PP1/d2-033

FACTOR DE CRECIMIENTO Y DIFERENCIACIÓN 15 (GDF15): ASOCIACIÓN CON LA GRASA, ANDRÓGENOS E INSULINA EN NIÑOS PREPUBERALES CON BAJO PESO AL NACER TRATADOS CON METFORMINA

Díaz Silva, M.[1]; Carreras-Badosa, G.[2]; Villarroya, J.[3]; Bassols, J.[2]; Villarroya, F.[3]; Ibáñez, L.[4].

[1]Unidad de Endocrinología, Institut de Recerca Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Esplugues, Barcelona, España; [2]Departamento de Pediatría, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona y Girona Institut for Biomedical Research, Girona, España; [3]Departamento de Bioquímica y Biología Molecular e Instituto de Biomedicina Universidad de Barcelona, Barcelona, España; [4]Unidad de Endocrinología, Institut de Recerca Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Barcelona, España.

Introducción

El factor de crecimiento y diferenciación 15 (GDF15) regula el metabolismo energético, reduciendo la ingesta y el peso corporal a través de la activación del receptor cerebral específico GFRAL (glial-derived neurotrophic factor receptor alpha-like). Estudios recientes sugieren que los efectos de la metformina sobre el balance energético podrían estar mediados por GDF15. El bajo peso al nacer seguido de rápida ganancia de peso postnatal predispone a una distribución central de la grasa corporal desde la infancia y se ha demostrado que la intervención con metformina en la etapa prepuberal disminuye la adiposidad central y aumenta la sensibilidad a la insulina en estos pacientes.

Objetivos

Determinar si los niveles circulantes de GDF15 aumentan durante el tratamiento crónico con metformina y si éstos se asocian con cambios en las variables endocrino-metabólicas y de composición corporal en niños prepuberales con ganancia de peso prenatal reducida seguida de una ganancia excesiva de peso postnatal.

Materiales y métodos

La población de estudio consistió en 51 niños prepuberales que participaron en dos estudios longitudinales. El estudio 1 (N=32) se realizó en niñas con bajo peso al nacer y pubarquia precoz (BPN-PP) aleatorizadas para permanecer sin tratamiento o para recibir metformina durante 4 años (425 mg/d durante 2 años, luego 850 mg/d durante 2 años). El estudio 2 (N=19) se realizó en niños con bajo peso al nacer para la edad gestacional (BPEG) con exceso de grasa visceral [por RM, definida como un área de grasa visceral >P75 de niños con peso adecuado de la misma edad (AEG); (>19.0 cm^2 en niños y >25.0 cm^2 en niñas) y niveles aumentados de IGF-I (>P75 de niños AEG de la misma edad (>110 ng/mL en niños y >159 ng/mL en niñas), aleatorizados (doble ciego) para recibir placebo o metformina (425 mg/d) durante 2 años.

Las muestras de suero se obtuvieron de sangre periférica en ayunas. La glucosa se midió por el método de glucosa oxidasa. La insulina, IGF-I, DHEA-S, testosterona y androstenediona se midieron por inmunoquimioluminiscencia (DPC IMMULITE 2500, Siemens); los lípidos se midieron por método enzimático (Architect c8000, Abbott). La resistencia a la insulina se estimó con el *homeostatic model assessment* (HOMA-IR). La adiponectina de alto peso molecular (adipo APM) y el GDF15 se cuantificaron mediante ELISA específicos (R&D systems, Minneapolis). La composición corporal se cuantificó por absorciometría de doble energía (DXA). La distribución de la grasa abdominal (subcutánea y visceral) se midió por RM. Los niveles de GDF15 también se analizaron en 15 niñas sanas [edad, 8.0

± 0.2 años; índice de masa corporal (IMC)- Z-score, -0.4 ± 0.3 (media ± SEM)].

Resultados
Las concentraciones séricas de GDF15 aumentaron significativamente en las niñas con bajo peso al nacer y pubarquia precoz sólo tras 3 y 4 años de tratamiento con metformina. Los niveles de GDF15 se asociaron negativamente con la insulina, el HOMA-IR, y los andrógenos, así como con la grasa total y visceral en las dos cohortes de estudio.

Conclusiones
La intervención prepuberal con metformina reduce la adiposidad central y la resistencia a la insulina en niños con crecimiento prenatal reducido. GDF15 podría estar entre los mediadores de los efectos de la metformina, especialmente a largo plazo.

Gónadas - Pubertad

PP1/d2-034
EXPOSICIÓN A PESTICIDAS NO PERSISTENTES Y DESARROLLO PUBERAL EN NIÑOS Y NIÑAS DE LA COHORTE INFANCIA Y MEDIOAMBIENTE (INMA)

Castiello, F.[1]; Suarez, B.[2]; Vela-Soria, F.[3]; Fernandez, M.[4]; Lertxundi, A.[5]; Santa-Marina, L.[6]; Riaño Galán, I.[7]; Tardón, A.[8]; Casas, M.[9]; Vrijheid, M.[10]; Beneito, A.[11]; López Espinosa, M.J.[12]; Freire, C.[2].

[1]Hospital Universitario de San Cecilio de Granada, Granada, España; [2]Instituto de Investigación Biosanitaria IBS de Granada; CIBER, Granada, España; [3]Instituto de Investigación Biosanitaria IBS de Granada, Granada, España; [4]Instituto de Investigación Biosanitaria IBS de Granada; CIBER; Universidad de Granada, Granada, España; [5]Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, Universidad del Pais Vasco, San Sebastian, España; [6]Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, San Sebastian, España; [7]Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias ISPA; Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España; [8]Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias ISPA; Universidad de Oviedo; CIBER, Oviedo, España; [9]ISGlobal Barcelona; Universidad Pompeu Fabra, CIBER, Barcelona, España; [10]ISGlobal Barcelona; Universidad Pompeu Fabra; CIBER, Barcelona, España; [11]FISABIO Valencia, Valencia, España; [12]FISABIO; Universidad de Valencia Jaume I; CIBER, Valencia, España.

Introducción
Numerosos pesticidas no persistentes de uso actual tienen capacidad de interferir en la función hormonal, pero muy pocos estudios han investigado el posible impacto de la exposición a estos contaminantes ambientales sobre el desarrollo puberal.

Objetivo
Evaluar la asociación entre la exposición a pesticidas no persistentes y el desarrollo puberal de niños y niñas con edad entre 8 y 11 años.

Método
Estudio epidemiológico transversal en el que se cuantificaron las concentraciones de metabolitos de una selección de pesticidas con potencial efecto como disruptores endocrinos (TCPy, metabolito de clorpirofós; DETP, metabolito genérico de insecticidas organofosforados; 3-PBA, metabolito genérico de insecticidas piretroides; 1-N, metabolito del insecticida carbarilo; y ETU, metabolito de fungicidas como mancozeb) en muestras urinarias de 939 niños y 606 niñas que participan en el estudio de cohortes Infancia y Medio Ambiente (INMA), recogidas entre 2012 y 2019 en Asturias, Gipuzkoa, Granada, Sabadell y Valencia. Para la evaluación puberal de los niños/as se empleó la escala de Tanner (desarrollo genital en niños [G1-G5], desarrollo de las mamas en niñas [B1-B5] y crecimiento de vello púbico [PH1-PH5] en niños y niñas) realizada por un profesional sanitario y/o la Escala de Desarrollo Puberal (PDS) cumplimentada por los padres. Mediante regresión logística multivariante, se examinó la asociación entre cada metabolito individualmente y la probabilidad de estar en estadío≥2 para cada hito puberal. Se exploró además el efecto modificador del índice de masa corporal (IMC) usando análisis estratificado.

Resultados
En modelos ajustados por nivel urinario de creatinina, región de procedencia, edad, altura e IMC del niño/a y educación de la madre, se observó que las niñas con concentraciones detectables de ETU (53%) tenían mayor probabilidad de aparición de botón mamario (telarquia) (ETU: OR=4.82, IC95%=2.28-10.2). En el caso de ETU, la probabilidad en niñas con peso normal era 3 veces mayor que en aquellas con sobrepeso u obesidad (OR=9.49, IC95%=2.58-34.9 *vs.* OR=3.42, IC95%=1.24-10.6). La detección urinaria de ETU también se asoció con mayor probabilidad de activación adrenal (adrenarquia) (OR=1.51, IC95%=0.96-2.40), especialmente en niñas con peso normal (OR=1.83, IC95%=0.94-3.54). TCPy también se asoció con adrenarquia solo en niñas con peso normal (OR=1.87, IC95%=0.93-3.78). En niños, aquellos con concentraciones detectables de TCPy (40%) y 3-PBA (34%) tenían mayor probabilidad de iniciación del desarrollo genital (gonadarquia) (OR=1.96, IC95%=1.08-3.57 y OR=2.09, IC95%=1.15-3.81, respectivamente), especialmente en los que tenían peso normal (TCPy: OR=2.18, IC95%=0.91-5.17) y sobrepeso/obesidad (3-PBA: OR=3.64, IC95%=1.15-8.79). En los niños también se observó asociación entre DETP y menor probabilidad de adrenarquia solo en aquellos con sobrepeso/obesidad (OR=0.96, IC9%=0.92-0.99

por cada aumento de una unidad logarítmica en la concentración de DETP).

Conclusión
Estos resultados sugieren que la exposición infantil a ciertos pesticidas no persistentes podría estar asociada con adelanto en la pubertad, especialmente en niñas con peso normal. Es necesario evaluar el efecto combinado de la exposición a pesticidas -dosis bajas de múltiples residuos- sobre el desarrollo puberal de niños y niños expuestos fundamentalmente a través de la dieta.

Metabolismo y Nutrición

PP1/d2-035
MASA VENTRICULAR IZQUIERDA Y MARCADORES DE RIESGO METABÓLICO EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Rodicio García, M.M.[1]; Estany, A.[2]; Bueno, G.[3]; Aguilera, C.M.[4]; Couce, M.L.[5]; Leis, R.[6].

[1]Hospital Público da Mariña. IDIS, Burela (Lugo), España; [2]Unidad de Apoyo Metodológico. FIDIS., Santiago de Compostela, España; [3]Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. CIBEROBN, Zaragoza, España; [4]Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Granada. CIBEROBN, Granada, España; [5]Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. IDIS, Santiago de Compostela, España; [6]Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. CIBEROBN. IDIS, Santiago de Compostela, España.

Introducción
La obesidad infantil parece estar relacionada con un número importante de comorbilidades ya desde la edad pediátrica. En adultos, el estado hipercinético que se produce en procesos como la obesidad produce disfunción miocárdica. Por ello, la masa ventricular izquierda (MVI) se utiliza como indicador de daño estructural cardiaco precoz. En niños también se ha comunicado esta relación entre MVI y obesidad. La infiltración grasa del corazón, la insulinorresistencia y la inflamación de bajo grado podrían estar implicadas en la etiopatogenia de la "*miocardiopatía metabólica*".

Objetivo
Estudiar la relación entre biomarcadores de riesgo metabólico en niños y adolescentes y la MVI.

Material y método
Estudio descriptivo transversal en 93 niños y adolescentes. Se recogieron edad, sexo, estadio puberal y marcadores de riesgo metabólico (colesterol total (CT), LDL-c, HDL-c, triglicéridos, glucosa, insulina, ácido úrico, proteína C reactiva ultrasensible_ PCRus) y ecocardiográficos (MVI e índice de MVI o IMVI (MVI/T2.7)). Todas las variables se recogieron y se estratificaron por métodos estandarizados. En todos los pacientes se analizó la relación entre IMVI y los distintos marcadores de riesgo. Se analizaron las diferencias entre variables mediante test bivariantes y de regresión lineal. Se utilizó SPSS v19.0.

Resultados
De los 93 niños reclutados, 54.2% son mujeres. La edad media es 10.88 años ±2.61 y el 50.5% son prepuberes.

No se encontraron diferencias significativas en los valores del IMVI entre sexos ni en función del estadio puberal.

En el estudio de regresión lineal, el IMVI se relaciona positivamente con los niveles de triglicéridos (ß 0.388; p-valor <0.001), LDLc (ß 0.223;p-valor 0.033), glucemia (b 0.407; p-valor <0.001), insulina (ß 0.580; p-valor <0.001), HOMA (ß 0.611; p-valor <0.001) y HbA1c (ß 0.309; p-valor 0.04) y negativamente con los niveles de HDLc (ß -0.425; p-valor <0.001). También se demuestra relación con los niveles de PCRus (ß 0.376; p-valor <0.001) y ácido úrico (ß 0.442; p-valor <0.001). No se observa relación con el CT.

El valor absoluto de IMVI fue significativamente mayor en niños con niveles de TG >P90 de LRCPPS (Lipid Research Clinic Pediatric Prevalence Study) (41.1 (34.2-49.1) vs 33.3 (29.7-39.7); p-valor <0.001), y si HOMA ≥3 (40.4 (33.5-49.9) vs 33 (29.5-38.7); p-valor <0.001). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el caso del CT y sus fracciones.

Conclusiones
1. El IMVI se relaciona significativamente con marcadores de riesgo metabólico del metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos y con biomarcadores de inflamación.

2. Los niños con hipertrigliceridemia, hiperglucemia y resistencia insulínica tuvieron valores más altos de IMVI.

Diabetes/Páncreas endocrino

PP1/d2-036
DIABETES MONOGÉNICA AUTOINMUNE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE DIABETES TIPO 1

Saso Jiménez, L.[1]; Jiménez Sanchis, A.[1]; Urrutia Etxebarria, I.[1]; Martínez Salazar, R.[1]; Rica Echevarria, I.[1]; Aguayo Calcena, A.[1]; Gómez Gila, A.L.[2]; Clemente León, M.[3]; Bahillo Curieses, M.P.[4]; Leiva Gea, I.[5]; Castaño González, L.[1].

[1]Hospital Universitario Cruces, IIS Biocruces Bizkaia, UPV/EHU, CIBERDEM, CIBERER, Endo-ERN., Barakaldo, España; [2]Unidad de Endocrinología Pediátrica, UGC Pediatría y sus AAEE, Hospital Infantil, HHUU Virgen Rocío., Sevilla, España; [3]Unidad Endocrinología infantil, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario Vall d'Hebron, CIBERER., Barcelona, España; [4]Servicio de Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid., Valladolid, España; [5]Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)., Málaga, España.

Introducción
La diabetes mellitus es un trastorno caracterizado por hiperglucemia crónica y etiología diversa. En pediatría, el 95% de casos corresponden a una diabetes tipo 1 (DT1), mientras que un pequeño porcentaje es de origen monogénico. La DT1 y la diabetes monogénica autoinmune comparten características clínicas que se superponen; como un debut temprano, una buena respuesta a insulina y la presencia de autoinmunidad pancreática en el momento del diagnóstico de la diabetes. Muchas de estas formas monogénicas autoinmunes permanecen sin identificar o se clasifican erróneamente como DT1. Un diagnóstico correcto es crucial para la elección terapéutica y el pronóstico, e influye en el consejo genético.

Objetivo
Determinar la existencia de diabetes monogénica autoinmune en un subgrupo de pacientes pediátricos diagnosticados de DT1 por autoinmunidad positiva al debut.

Materiales y métodos
El estudio incluye 60 casos, seleccionados a partir de una cohorte de 500 niños con autoinmunidad positiva al debut de diabetes, procedentes de diferentes hospitales de España. Los casos seleccionados cumplían los siguientes requisitos: debut anterior a 2 años de edad y/o al menos 3 generaciones de diabetes en la familia. En estos casos se realizó el estudio genético mediante *NGS* (*Ion Torrent*), utilizando un panel que incluía 9 genes asociados a diabetes monogénica autoinmune: *AIRE, CTLA4, FOXP3, IL2RA, ITCH, LRBA, STAT1, STAT3, STAT5B*. Las variantes obtenidas fueron filtradas y clasificadas según la ACMG. Aquellas variantes catalogadas como probablemente patogénicas o de significado incierto, se validaron por secuenciación Sanger y se estudiaron en el resto de familiares.

Resultados
Se han identificado tres casos con nuevas variantes en genes asociados a diabetes monogénica autoinmune (3/60 probandos, 5%). En el primero de los pacientes, con debut de diabetes a los 13 meses y sin historia familiar de diabetes, se identificó una variante de novo en heterocigosis en el gen *STAT5B* (c.286-12_290del), que fue clasificada como probablemente patogénica. En el segundo caso, con debut de diabetes a los 9 meses y 4 generaciones de diabetes en la familia se detectó una variante en hemicigosis (herencia materna) en el gen *FOXP3* (c.-22-2delA), clasificada como probablemente patogénica. Estas dos variantes afectan al correcto *splicing* del RNA. En el tercer caso, con 12 años de edad al debut e hipotiroidismo autoinmune primario, se encontró una variante de significado incierto en el gen *LRBA* (p.Lys195Thr) que cosegrega con la diabetes en la familia.

Conclusiones
Pueden existir casos de diabetes monogénica autoinmune entre pacientes pediátricos diagnosticados de DT1. Tanto un debut temprano como varias generaciones con diabetes pueden ser indicadores para su sospecha.

Diabetes/Páncreas endocrino

PP1/d2-037
DESCRIPCIÓN DE UNA COHORTE DE NIÑOS Y ADOLESCENTES AL DEBUT DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y SU MANEJO INICIAL

Meis, M.L.; Amat Bou, M.; Cardona Hernández, R.; Ramón Krauel, M.

Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España.

Introducción
La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de inicio en la adolescencia es un trastorno emergente que supone un nuevo reto sanitario. La incidencia es variable según el origen étnico, región geográfica y nivel socio-económico. Sus características difieren, no solamente de la diabetes mellitus tipo 1, sino también de la DM2 de inicio en la edad adulta, teniendo una progresión más rápida en el deterioro de la de la función de las células βpancreáticas y desarrollo más agresivo de complicaciones.

Objetivos
Describir las características clínicas y analíticas, la comorbilidad y complicaciones asociadas al debut y el manejo inicial de la DM2 al debut en la edad pediátrica.

Material y métodos
Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes menores de 18 años diagnosticados de DM2 en un hospital de tercer nivel durante los años 2011-2021. Se recogen variables antropométricas, clínicas y analíticas. Los resultados se expresan mediante media ± DE.

Resultados
Se recogieron 15 pacientes con diagnóstico de DM2 (9 mujeres; 13.9 ± 2.2 años, rango de edad 11.1-17.7 años; etnia caucásica 47%, hispánica 26%, asiática 33%). Todos los pacientes presentaban en el momento del debut sobrepeso u obesidad (IMC-DE 2.88 ± 1.31), habían iniciado la pubertad (66% ya la habían completado, Tanner V) y el 80% tenían acantosis. El 73.3% tenían familiares de primer grado con antecedentes de DM2. El diagnóstico se realizó por clínica cardinal en el 40% de los casos y en el 60% por cribado en el contexto de obesidad. En todos las casos la presentación fue en forma de hiperglucemia simple, excepto en uno que presentó un coma hiperosmolar. La media de las variables analíticas fue HbA1c 9.32±2.73 %, péptido C 1.7±1.56 nmol/L, triglicéridos 149.7±91 mg/dl, LDL-Colesterol 154±49.9 mg/dl, HDL-colesterol 38.1±6.7 mg/dl, AST 36.93±33.84 UI/L, ALT 46.68±37.46 UI/L. En todos los pacientes los anticuerpos anti-IA2 y anti-insulina fueron negativos, sólo un caso presentó anticuerpos anti-GAD positivos. En el momento del diagnóstico el 53% presentaron esteatosis hepática, el 60% pre-HTA o HTA, el 86% dislipemia, el 33% comorbilidad psiquiátrica y el 33% de las mujeres tuvieron hiperandrogenismo ovárico. Se valoró la microalbuminuria en 11 pacientes, que fue detectable en el 45% de los casos, en éstos no se detectó retinopatía en ningún caso por fondo de ojo ni neuropatía periférica. Todos los pacientes recibieron recomendaciones de hábitos saludables e iniciaron tratamiento con metformina y en el 46% se asoció insulina por HbA1C>8.5% (dosis media 0.49 ± 0.56 UI/kg/día).

Conclusiones
En nuestra cohorte de pacientes con debut de DM2 en edad pediátrica, un porcentaje muy elevado presentó comorbilidades propias del síndrome metabólico. Además, con frecuencia tuvieron microalbuminuria, lo que sugiere la necesidad de despistaje en el momento del debut. A diferencia de la DM2 de debut en la vida adulta, un 45% precisaron tratamiento coadyuvante con insulina.
Dado el aumento progresivo de la incidencia de DM2 de debut en la adolescencia, es preciso que los endocrinólogos pediátricos se familiaricen con las particularidades y manejo de la DM2.

Genética

PP1/d2-038
ESTUDIO GENÉTICO EN PACIENTES CON HIPERCALCEMIA NORMOCALCIÚRICA E HIPERCALCIÚRICA

Garcia, A.[1]; Gómez, S.[1]; Madariaga, L.[1]; Aguayo, A.[2]; Pérez De Nanclares, G.[2]; De La Hoz, A.B.[2]; Murillo, M.[3]; Martinez, L.[4]; Isidoro, M.[5]; Rodriguez, A.[6]; Matteucci, T.[7]; Lumbreras, J.[8]; Castaño, L.[2]; Grau, G.[6].

[1]IIS Biocruces Bizkaia, Barakaldo, España; [2]IIS Biocruces Bizkaia, Barakaldo, España; [3]Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España; [4]Hospital Rafael Mendez, Lorca, España; [5]Hospital Universitario De Salamanca, Salamanca, España; [6]Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España; [7]Hospital Universitario Donostia, Donostia, España; [8]Hospital Universitario Son Espases, Palma De Mallorca, España.

Introducción
El metabolismo fosfocálcico es fundamental en múltiples procesos fisiológicos como la formación del hueso, la excitabilidad neuronal o la función muscular. El organismo mantiene los niveles séricos de estos minerales dentro de unos límites estrechos y estables gracias a un equilibrio dinámico entre su absorción intestinal y su excreción renal. Su homeostasis es controlada por factores sistémicos y locales entre los que se encuentran la PTH, la vitamina D y el eje FGF23-Klotho. Si bien los trastornos en el metabolismo del calcio y fósforo pueden presentarse con manifestaciones que sugieran fuertemente su diagnóstico, la mayoría de las veces, los síntomas con los que se expresan suelen ser inespecíficos, confusos o presentarse solo como un hallazgo de laboratorio, generalmente hipercalcemia o hipocalcemia, hiperfosfatemia o hipofosfatemia.

Objetivos
Análisis genético de una cohorte de 9 pacientes con hipercalcemia normocalciúrica o hipercalciúrica.

Material y método
Extracción de ADN de los pacientes y análisis por secuenciación masiva (NGS) de un panel de 65 genes asociados con alteraciones del metabolismo fosfocálcico.

Resultados
En 5 pacientes con hipercalcemia hipercalciúrica al diagnóstico encontramos variantes en 3 genes: un paciente presentaba una variante patogénica en el gen *CASR* (p.Arg648*), codificante del receptor sensor del calcio. 3 pacientes presentaban variantes en el gen *SLC34A3*, asociado con raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria (p.Gly78Arg y p.Gly196Arg descritas como patogénicas, y p.Ser576Ile de significado incierto, respectivamente en heterozigosis). El cuarto paciente presentaba una pequeña deleción en el gen *SLC34A1* también en heterozigosis (p.Val91_Ala97del), gen asociado a hipercalcemia infantil, nefrolitiasis/osteoporosis hipofosfatémica. En los 4 pacientes con hipercalcemia normocalciúrica encontramos variantes en dos genes: un paciente presentaba dos variantes en heterozigosis combinada en el gen *CYP24A1* asociadas a hipercalcemia infantil (p.Leu148Pro y p.Arg396Trp) y otro paciente una variante de significado incierto en heterozigosis (p.Arg47Cys) en el gen *GCM2* (hiperparatiroidismo tipo IV). Finalmen-

te, en dos pacientes no encontramos variantes patogénicas en nuestro estudio genético.

Conclusiones
El estudio genético es importante para clasificar etiológicamente un diagnóstico clínico en un porcentaje elevado en pacientes con hipercalcemia normocalciúrica/hipercalciúrica.

Diabetes/Páncreas endocrino

PP1/d2-039
MONITORIZACIÓN CONTINUA DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE LARGA EVOLUCIÓN

Dominguez Riscart, J.; Rebollo Simarro, M.; Castellano Martinez, A.; Lechuga Sancho, A.M.

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.

Introducción
La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades endocrinológicas crónicas más frecuentes en pediatría. Un buen control metabólico es importante para reducir el riesgo cardiovascular y retrasar la aparición de retinopatía o nefropatía entre otras. La hipertensión arterial es uno de los principales factores de desarrollo de complicaciones microvasculares. Para su diagnóstico la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) es el método más sensible. El patrón circadiano o dipper de la PA parece ser un factor predictor de daño de órganos diana y de riesgo cardiovascular en estos pacientes.

Objetivo
El objetivo principal del estudio fue describir la incidencia de alteración del patrón dipper en los pacientes con DM1 de larga evolución y su relación con el control metabólico.

Métodos
Estudio observacional, analítico y de tipo transversal que incluyó a los pacientes pediátricos con DM1 de al menos 10 años de evolución en seguimiento en un hospital terciario hasta diciembre de 2021 que accedieron a participar y firmaron el consentimiento informado. Se registraron a partir de la historia clínica electrónica las variables demográficas, clínicas,de laboratorio y de la MAPA. Se realizó la mediana de Hb1Ac de los últimos 5 años y se estableció Hb1Ac menor de 7.5% para determinar buen control metabólico. Se realizó análisis estadístico utilizando U de Mann-Withney para comparación de variables cuantitativas y Chi cuadrado para variables cualitativas con el software SPPS 15.0.

Resultados
Reclutamos 17 pacientes (edad mediana 15.9 (14-16.4); 6(35%) varones con diabetes desde hace 11 (9.5-12.5) años. Todos los pacientes presentaban PA ambulatoria normal y no tenían retinopatía, presentando 3 de ellos microalbuminuria. 14(82.4%)

Tabla 1. Análisis de las características de los pacientes en relación al patrón dipper.

	Total	Patrón Dipper conservado	Patrón Dipper NO conservado	p-value
N	17	10	7	
Sexo masculino, n(%)	6 (35.3)	2 (20)	4 (57.1)	0.145
Edad al debut (años)*	4 (2-5)	2.5 (1-4)	5 (2-5)	0.109
Años de evolución*	11 (9.5-12.5)	12 (9.3)	10 (2-5)	0.364
HbA1c*	7.7 (7.3-8.1)	7.4 (6.8-8.2)	7.9 (7.5-8.06)	0.270
HbA1c < 7.5%, n(%)	5 (29.4)	5 (50)	0 (0)	0.026
IMC (kg/m2)*	0.64 (0.24-1.6)	0.68 (0.42-1.1)	0.57 (-0.57-1.65)	0.536
TAS media (mmHg)*	113 (110-117)	110.5 (101.5-112.5)	117 (113.0-119.0)	0.021
TAD media (mmHg)*	62 (59-66)	63 (59-65)	61 (59-68)	1.000
Carga sistólica, n(%)	11 (3.5-20)	6 (3-12)	20 (6-22)	0.133
Carga diastólica, n(%)	7 (3-10.5)	6.5 (3-12)	7 (4-7)	0.699
Triglicéridos (mg/dl)*	70 (55-91)	80 (55-112)	62 (61-78)	0.635
25-Oh-VitD (ng/ml)*	22.5 (20.9-30.0)	27.4 (24.4-30.5)	21.3 (20.8-22.5)	0.036
Colesterol total (mg/dl)*	173 (159.5-186.2)	176 (171-199)	168 (156-181)	0.263
LDL-Colesterol (mg/dl)*	95 (86-113.7)	98.5 (86-124)	95 (90-113)	0.875
Retinopatía, n(%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Proteinuria, n(%)	3 (17.6)	2 (20)	1 (14.3)	0.761
HTA Ambulatoria, n(%)	1 (5.8)	0 (0)	1 (14)	0.854
Sensor, n(%)	13 (76.5)	7 (53.8)	6 (46.2)	0.452
BICI, n(%)	8 (47.1)	5 (62.5)	3 (37.5)	0.772

pacientes tenían sensor intersticial de glucosa y 8(47%) bomba de infusión continua de insulina. La HbA1c mediana es de 7.7% y 7(41%) presentaban ausencia de patrón dipper. En cuanto al control metabólico, todos los pacientes con pérdida del patrón dipper presentaban HbA1c >7.5% (p=0.026). También encontramos mediana de niveles de 25-OH-vitamina D más bajos en el grupo de dipper no conservado (21.4 vs 27.3 ng/ml, p=0.036).

Conclusiones
Nuestros resultados indican que el mal control metabólico influye en la pérdida del patrón circadiano de la presión arterial. Además, los niveles disminuidos de 25-OH-vitamina D se asocian a pérdida del patrón dipper. No encontramos asociación entre no dipper y lesiones en órgano diana durante el período de seguimiento.

Tiroides

PP1/d2-040
EXPERIENCIA DE CÁNCER TIROIDEO EN EDAD PEDIÁTRICA EN UN HOSPITAL TERCIARIO
Elcano Sarasibar, L.; Chueca Guindulain, M.J.; Arenaza Oreja, M.; Andrés Sesma, C.; Barrenechea García, I.; Berrade Zubiri, S.

Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España.

El cáncer de tiroides es raro en edad infantil, y va en aumento. Su agresividad es mayor que en adultos, aunque la mortalidad es menor. Por ello es importante disponer de métodos diagnósticos en Pediatria que aporten alta sensibilidad y especificidad para hacer el diagnóstico en etapas tempranas de la enfermedad.

Su etiopatogenia es heterogénea (radiación, alteraciones genéticas etc.).

Objetivos
Estudiar los pacientes menores de 15 años con cáncer de tiroides diagnosticados entre 1988 y 2021, analizando sus características (edad, sexo, motivo de consulta, pruebas diagnósticas, tratamiento, evolución y estadificación).

Material y Métodos
Revisión de pacientes codificados como cáncer de tiroides en la historia clínica del hospital (informatizada o previa).
Creación de base de datos SPSS de los pacientes, y análisis estadístico.

Resultados
Se han diagnosticado 21 casos (57% mujeres), con rango de edad 18 meses-15 años (mediana 10). El 52% tenían antecedentes familiares de cáncer.

Analizando los 13 pacientes con cáncer genético (2 pacientes DICER 1, 10 MEN 2A, y 1 MEN 2B) en 11 pacientes los antecedentes familiares de cáncer eran conocidos (100% MEN 2ª, y 50% de DICER 1) aunque solo consultaron por este motivo 9 (69%). 3 consultan por bocio (23 %) y 1 por nódulo tiroideo (8 %). En 3 casos el diagnóstico fue "de novo" siendo uno de ellos una mutación esporádica (exon16 codón 918, MEN 2B). En los 2 casos el hallazgo de la mutación DICER 1 sirvió para diagnosticar a otros familiares de cáncer tiroideo.

En el resto de pacientes con cáncer papilar/folicular (8), el motivo de consulta fue nódulo tiroideo en 4 casos (50 %), bocio en 3 casos (37.5 %) y adenopatía en un caso (12.5 %).

Por otro lado, excluyendo los casos diagnosticados por cáncer familiar y tiroidectomía profiláctica, *se analizan los 12 casos restantes*. Encontramos función tiroidea normal en todos los casos, excepto en uno que mostró hiperfunción. En la ecografía previa al diagnóstico todos mostraron algún signo de malignidad y en PAAF guiada por ecografía, fue Bethesda 4-6 solo en el 42%. El tratamiento ha sido tiroidectomía total en el 100%, y linfadenectomía cervical en 3 casos (25 %); Radioyodo en 7 (58%), y fármacos anti tirosin-kinasa en 1 caso. La clasificación TNM ha sido de riesgo bajo en 7 casos (58 %); riesgo intermedio 2 y de alto riesgo 3. Se encuentran libres de enfermedad el 73 % de los pacientes (9), encontrándose 1 paciente con mínima enfermedad residual estable, otra en seguimiento estrecho por persistencia de la enfermedad (3 dosis de radioyodo) y 1 con metastásis.

Conclusiones
Destacamos la variabilidad en las manifestaciones iniciales del cáncer tiroideo infantil, siendo especialmente relevante el antecedente familiar de cáncer de tiroides, u otros cánceres.
Es importante trabajar con los patólogos para mejorar la exactitud diagnostica, dada la poca correlación entre el nivel Bethesda y el diagnóstico definitivo en la edad infantil.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2022; 13 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.760

PÓSTERES

44 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

11 - 13 de mayo de 2022 - Oviedo

SP2/d2d3-041 *Gónadas - Pubertad*
MENARQUIA PRECOZ AISLADA: ¿UN HECHO AISLADO?

Sarasua Miranda, A.[1]; Diez Lopez, I.[2]; Villella San Martin, L.A.[1]; Maeso Mendez, S.[1]; San Martin Orayen, A.[1].

[1]OSI ARABA. HU Araba, Vitoria, España; [2]OSI Araba - HU Araba. BIOARABA. UPV, Vitoria, España.

La menarquia precoz aislada se define como el sangrado vaginal en niñas prepuberales, sin acompañarse de otros signos puberales como la telarquia. Es un motivo de consulta poco frecuente y se desconoce la etiología. El diagnóstico es de exclusión tras descartarse otras posibles causas de sangrado vaginal como traumatismos, infecciones, abuso sexual o tumores.

Presentamos una serie de casos de niñas remitidas por sangrado vaginal único a la consulta de endocrinología pediátrica de un hospital terciario durante 6 meses (agosto 2021 a enero 2022).

Descripción de casos
CASO CLÍNICO 1: Niña de 8 años, caucásica, sin antecedentes de interés. Embarazo normoevolutivo, nacida a término. Madre menarquia a los 9-10 años. No disruptores. Telarquia, pubarquia y axilarquia grado I.

Pruebas complementarias:
- Analítica sanguínea: FSH 1 U/l, LH <0.1 U/L, estradiol <10pg/ml
- Ecografía abdominal: Útero de aspecto prepuberal, ovarios de volumen levemente aumentado para su edad (2.5 y 2.7 ml).
- Edad ósea acorde

Evolución: No ha repetido episodio.

CASO CLÍNICO 2: Niña de 6 años, caucásica, sin antecedentes de interés. Embarazo normoevolutivo, nacida a término. Madre menarquia a los 11 años. No disruptores. Telarquia, pubarquia y axilarquia grado I.

Pruebas complementarias:
- Analítica sanguínea: FSH 1.1 U/l, LH <0.1 U/L, estradiol <10pg/ml
- Ecografía abdominal: Útero y ovarios normales.
- Edad ósea acorde

Evolución: No ha repetido episodios.

CASO CLÍNICO 3: Niña de 10 años, caucásica, sin antecedentes de interés. Embarazo normoevolutivo, nacida a término. Madre menarquia a los 14 años. No disruptores. Telarquia y pubarquia grado I, axilarquia grado II.

Pruebas complementarias:
- Analítica sanguínea: FSH 5.3 U/l, LH 1.6 U/L, estradiol 11 pg/ml
- Ecografía abdominal: Útero en el límite alto de tamaño para la edad, discreta prominencia del fundus, sin signos de hiperplasia endometrial. Ovarios normales para la edad.
- Edad ósea acorde

Evolución: No ha repetido episodios.

CASO CLÍNICO 4: Niña de 10 años, caucásica, sin antecedentes de interés. Embarazo normoevolutivo, nacida a término. Madre menarquia a los 12años. No disruptores. Telarquia, pubarquia y axilarquia grado I.

Pruebas complementarias:
- Analítica sanguínea: FSH 4.2 U/l, LH <0.5 U/L, estradiol <10pg/ml

- Ecografía abdominal: Útero prepuberal. Ovarios de pequeño tamaño.
- Edad ósea acorde
- Luforan prepuberal

Evolución: Ha presentado tres episodios de sangrado.

CASO CLÍNICO 5: Niña de 3 años y 7 meses, africana, sin antecedentes de interés. Gestación por FIVTE (ovodonación). Embarazo normoevolutivo, nacida a término. Madre menarquia desconocida. No disruptores. Telarquia, pubarquia y axilarquia grado I.

Pruebas complementarias: edad ósea, analítica sanguínea y ecografía abdominal pendientes.

Evolución: no ha repetido episodio de sangrado. Pendiente de ver evolución.

Conclusiones
El sangrado vaginal es un motivo de consulta poco habitual, aunque parece existir un incremento del número de consultas últimamente. Es importante realizar un diagnóstico de exclusión correcto y hacer un buen seguimiento en consultas, para ver si se repite y se trata de una menarquia precoz aislada o si evoluciona a una pubertad precoz verdadera o a otras entidades como a un síndrome de McCune Albright. Asi mismo se deberá valorar posibles causas de incremento de su frecuencia.

SP2/d2d3-042 *Gónadas - Pubertad*
PUBERTAD RETRASADA EN PACIENTE CON SÍNDROME DE MICRODELECIÓN 15Q24 Y SÍNDROME 47 XYY
Martínez-Villanueva Fernández, J.; Royo Gómez, M.

Hospital Infanta Elena, Valdemoro, España.

Introducción
El síndrome 47 XYY es una aneuploidía de los cromosomas sexuales en la que los varones tienen un cromosoma Y adicional. Se caracteriza por talla alta desde la infancia, macrocefalia, dismorfia facial (hipertelorismo, orejas de implantación baja, región malar aplanada), retraso del lenguaje, mayor riesgo de problemas sociales y emocionales, TDAH y TEA.

El síndrome de microdeleción 15q24 es una cromosomopatía rara caracterizada por una deleción de 1,7-6,1 Mb en 15q24 y clínicamente, por un retraso en el crecimiento pre y postnatal, discapacidad intelectual, rasgos faciales característicos y anomalías genitales, esqueléticas y digitales.

Caso clínico
Varón, nacido adecuado para su edad gestacional, que inició seguimiento a los 16 años y 10 meses por retraso puberal extremo sin presentar ningún desarrollo de caracteres sexuales (pubarquia, axilarquia, aumento de olor apocrino o del volumen testicular).

Padres sanos, no consanguíneos, con antecedente de talla baja paterna (164 cm [p2; -2,1 DE]; talla diana: 166,5±5 cm [p5; -1,71 DE]) y sin antecedentes familiares reseñables de pubertad retrasada. Antecedente de hipercolesterolemia en segundo grado.

El paciente mantenía seguimiento desde primera infancia en Neuropediatría debido a una discapacidad intelectual leve y rasgos de TDAH, sin tratamiento farmacológico.

En su fenotipo, armónico y no displásico, destacaba:
- Hábito asténico (IMC: 16,3 kg/m^2 [p4; -1,8 DE]) con una talla situada en percentil superior a talla diana (171,5 cm [p34; -0,43 DE]).
- Leve hipertelorismo, orejas de implantación baja, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, cejas medianas anchas y boca pequeña con labio inferior grande.
- Estadio puberal Tanner I (G1, P1, Aa). Testes de 2 ml de volumen en bolsa escrotal. Pene normoconfigurado de aspecto infantil de 2,5 cm de longitud.
- Se descartó la presencia de anosmia.

En la analítica hormonal se constató FSH de 1,79 mUI/ml y LH de 0,89 mUI/ml con testosterona casi indetectable (0,06 ng/ml) y testosterona libre de 0,94 pg/ml, así como niveles bajos de inhibina B (24 pg/ml). Acompañaba niveles normales para edad y sexo de IGF-I e IGFBP-3, así como ACTH, cortisol, prolactina, TSH y T4L. Se objetivó hipercolesterolemia total de 219 mg/dl a expensas de colesterol-LDL (144 mg/dl). Se descartó enfermedad celiaca. Se realizó un test de LHRH obteniendo un pico de FSH de 6,53 mU/ml y de LH de 8,12 mUI/ml. La radiografía de mano-muñeca izquierda mostró una edad ósea retrasada en tres años respecto a la edad cronológica. En la ecografía testicular se visualizaron ambos testículos de pequeño tamaño, 18 mm de eje longitudinal el derecho y 16 mm el izquierdo, pero de morfología y ecogenicidad normal y homogénea.

El CGH-array de oligonucleótidos, con confirmación mediante FISH, demostró la existencia de una fórmula cromosómica 47 XYY y de una microdeleción de 1,7 Mb en 15q24 que incluía, entre otros genes, *CYP11A1, SEMA7A, CPLX3, ARID3B, STRA6, SIN3A y CSK*.

Tras iniciar la inducción del desarrollo puberal con la administración intramuscular de 6 dosis mensua-

les de testosterona de acción prolongada, el paciente presenta, a los 17 años y 5 meses, un estadio puberal Tanner II (G2, P3, Ab) con un pene normoconfigurado de 5 cm de longitud y más engrosado.

Conclusión
Presentamos a un varón afecto de una asociación muy infrecuente de cromosomopatías dando lugar a la superposición de fenotipos, lo que dificulta establecer un diagnóstico etiológico de sospecha y hace necesario la realización de CGH-array como primera elección de estudio citogenético.

SP2/d2d3-043 *Gónadas - Pubertad*
PUBERTAD PRECOZ CENTRAL: INFLUENCIA DEL COVID-19, AVANCES EN EL TRATAMIENTO Y CASUÍSTICA EN UN HOSPITAL TERCIARIO
Gómez Díaz, D.[1]; Molina Suárez, R.[1]; Ovejero García, M.[1]; Garnier Rodríguez, M.B.[1]; Sáez Gallego, B.[2]; Bueno Lozano, M.G.[3].

[1]Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, España; [2]Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España; [3]Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

Introducción
La pubertad precoz central (PPC) se define como la aparición de telarquia en niñas menores de 8 años y aumento del volumen testicular > 4 ml en niños menores 9 años. Existe un claro predominio del sexo femenino sobre el masculino (relación 9:1). El diagnóstico se confirmará mediante la determinación de gonadotropinas basales (valores de LH basal de 0,2-0,3 U/L se consideran puberales), aunque la prueba más sensible y específica continúa siendo el test de estímulo (el más utilizado es el de LHRH, considerándose patológico si el pico de LH es de 5-8 UI/L según la mayoría de autores). El tratamiento de elección son los análogos de GnRH (GnRHa), cuya vía de administración más frecuente es intramuscular cada 25-28 días.

Objetivos
Evaluar la casuística de un hospital terciario en los últimos 10 años, la influencia de la pandemia por COVID-19 sobre los casos de pubertad precoz central, los avances y efectos secundarios que existen actualmente en relación al tratamiento con GnRHa y verificar si las pacientes tratadas tienen una edad media de aparición de menarquia más tardía que las no tratadas.

Pacientes y métodos
Se estudiaron las características epidemiológicas, auxológicas, pruebas de laboratorio e imagen de 75 pacientes con PPC, así como las diferencias que existían entre el grupo de tratadas y el grupo de no tratadas. Por otro lado, se compararon los nuevos casos tras el inicio de la pandemia con respecto al período previo a ésta y se evaluó la presencia de efectos secundarios por el uso de GnRHa, como el aumento del IMC en niñas.

Resultados
La edad media de aparición de los caracteres sexuales en las mujeres fue 7 años, mientras que en los varones fue 7,8 años. Un 6,7% de los pacientes presentó microadenoma hipofisario como hallazgo en la prueba de imagen, en un 2,7% se objetivó la presencia de hamartoma hipotalámico y en un 1,3% se obtuvo un glioma hipotálamo-quiasmático. Los efectos secundarios descritos con el tratamiento fueron: dolor en el área de inyección (54,6%), cefalea de corta duración (31,8%), episodios de sangrado vaginal autolimitado (9,1%) y la presencia de abscesos estériles en 1 paciente. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre pacientes tratadas y no tratadas en: la edad de inicio de la pubertad ($p<0,05$), la talla actual ($p<0,05$) y la talla al diagnóstico ($p<0,01$). No se constató aumento del IMC en pacientes tratadas como efecto secundario del tratamiento pero sí que se produjo un mayor número de casos de PPC idiopática en relación con el comienzo de la pandemia (0,7% del total de consultas frente a 0,2% y 0,3% de los períodos analizados previos a la pandemia, respectivamente). El tiempo medio de duración del tratamiento fue de 2,1 ± 0,9 años.

Conclusiones
Aunque no se ha podido comprobar que el tratamiento con GnRHa aumente el IMC de las pacientes que lo reciben en nuestro estudio, sí que ha existido un aumento en el número de casos de PPC idiopática en niñas tras el origen de la pandemia. Asimismo, la edad media de la menarquia de las pacientes tratadas se correlaciona con la del registro PUBERE y no existieron diferencias estadísticamente significativas en relación a la de las pacientes no tratadas.

SP2/d2d3-044 *Gónadas - Pubertad*
PUBERTAD PRECOZ CENTRAL EN LACTANTE; O ¿ES MINIPUBERTAD FISOLÓGICA?
López Capapé, M.; Gonzalo Pascual, H.; Cuscó Fernández, M.J.; Fernández Fernández, T.; Tarjuelo García, I.; Jiménez Martinez, J.

H. Universitario La Moraleja Madrid, Madrid, España.

Introducción
La reactivación del eje Hipotálamo-Hipófisis-Gonadal que se produce en el recién nacido tras el parto, induce una secreción pulsátil de GnRH que eleva los niveles de gonadotropinas y esteroides

sexuales, con un pico máximo de 1- 3 meses. A este periodo fisiológico se le llama minipubertad. Presentamos un caso de una lactante de 8 meses con cambios puberales y menarquia en periodo de minipubertad planteando el diagnóstico diferencial con pubertad precoz central (PPC) y su manejo terapéutico.

Caso clínico
Lactante de 8 meses traída a consulta por hemorragia vaginal de 36h y episodio similar a los 6 meses. Nacida de embarazo normal y parto a término por cesárea con periodo neonatal normal con peso 2770g y longitud 49cm. Alimentación adecuada a su edad, manteniendo lactancia materna. Curva ponderoestatural ascendente en percentil 75 sin aceleración en velocidad de crecimiento. No usan bálsamos, aceites o pomadas ni toma medicación. No refieren otros síntomas, alteraciones neurológicas ni enfermedades previas. Antecedentes familiares sin interés salvo edad de menarquia a los 10 años en abuela paterna.

En la exploración física destaca mínimo botón mamario y vello fino púbico con sangrado con mucosa vaginal, con fenotipo normal sin lesiones en piel ni signos de hiperandrogenismo, Peso 8.5 kg (p46, España 2010) y Longitud 72.5 cm (p81) con Talla diana 160cm (p25).

P. complementarias: analítica general normal salvo Hb 9.7 g/dl con microcitosis, perfil hormonal LH 0.8 UI/L, FSH 2.2 UI/l, E 18 pg/ml; TSH 4.07 mU/L.
Edad ósea de 12 meses.
Ecografía abdomino-pélvica sin masas, útero aumentado de tamaño con hiperplasia endometrial y morfología postmenarquia, ovarios 0.6 y 0.7cc con folículo funcional.
Test Luforan: LH 0.7 – 37.66 – 31.77 UI/L. FSH 1.4 – 14.6 – 18.27 UI/L.
RM craneal hipotálamo-hipofisaria sin alteraciones.

Evolución: se suplementa con aportes de hierro oral y se decide observación antes de tratamiento de frenación puberal por coincidir en etapa de minipubertad pero la paciente presenta nueva hemorragia a los 10 y a los 11 meses, con botón mamario bilateral, curva de crecimiento mantenida en p75 y analítica basal con LH 1.5 UI/L, FSH 6.3 UI/L y E 95 pg/ml. A la edad de 12 meses se decide empezar tratamiento con Triptorelina IM cada 28 días. Actualmente mantiene buena evolución y está pendiente de estudio genético.

Discusión
La mayoría de las PPC en las niñas son idiopáticas pero en los últimos años se han identificado genes candidatos, como el gen MKRN3, implicados en su etiología.

Hay pocos casos descritos de PPC en niñas menores de un año y se sabe que durante la minipubertad las niñas, a diferencia de los varones, mantienen los niveles de FSH más elevados y durante más tiempo, incluso hasta los 2-3 años.

Presentamos este caso planteando varias cuestiones: ¿es posible que nuestra paciente haya presentado una minipubertad fisiológica? Una vez decido el tratamiento ¿Cuánto tiempo debemos mantener la frenación puberal? ¿Se podría revalorar pasado los meses de minipubertad?

El estudio genético y la evolución podrán dar la respuesta.

SP2/d2d3-045 *Gónadas - Pubertad*
PUBERTAD PRECOZ CENTRAL FAMILIAR DE ORIGEN GENÉTICO: CASO CLÍNICO
Torrejón López, M.[1]; Bezanilla López, C.[1]; Barasoain Millán, A.[2].

[1]Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, España; [2]FEA Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, España.

Introducción
La pubertad precoz es el desarrollo de caracteres sexuales secundarios a una edad cronológica -2,5 desviaciones estándar (DE) respecto a la media por edad y sexo de la población de referencia.

Se divide en pubertad precoz central (PPC), dependiente de gonadotropinas, cuya etiología más frecuente es idiopática o pubertad precoz periférica (PPP), independiente de gonadotropinas. También existe la pubertad precoz mixta, que se origina a partir de una PPP que produce *up-regulation* y activación del eje a nivel central.

La pérdida de función del gen MKRN3 (15q11.2, Makorin Ring Finger Protein 3) conlleva una reactivación precoz de la secreción de GnRH y se ha asociado a pubertad precoz central. Es un gen improntado, cuyo alelo materno es inactivo, expresándose el alelo paterno. Las mutaciones heterocigotas de este gen pueden, por tanto, causar patología. Cuando la lesión afecta a regiones más amplias del cromosoma 15, esta mutación se asocia a síndrome de Prader-Willi.

Descripción del caso / Evolución
Paciente de 4 años derivada por botón mamario izquierdo. Inicio de olor apocrino dos meses antes. No estirón puberal. No otros antecedentes personales de interés.
No antecedentes familiares conocidos de pubertad precoz.

Se realiza estudio con analítica sanguínea incluyendo hormonas sexuales: estradiol < 12 pg/ml, FSH 4.20 mUI/ml, LH 1.25 mUI/ml.
Se realiza edad ósea de 4 años y 11 meses a la edad cronológica de 5 años y medio.
Ante LH límite para la edad se completa estudio con test dinámico de LHRH, en que se obtiene un pico de LH > 7 UI/L.
Se completa estudio con ecografía abdomino-pélvica con eje uterino máximo de 40 mm, ovario izquierdo de 4,4 ml y ovario derecho de 2,4 ml con mínimos folículos. También se realiza RM craneal e hipofisaria objetivándose lesión focal de 7 x 5 x 4 mm en hipófisis sugerente de adenoma, que desplaza la neurohipófisis, informado como microadenoma hipofisario.

En estudio hormonal resto de ejes endocrinos sin alteraciones, por lo que se clasifica de microadenoma hipofisario no secretor, que se mantiene estable en el tiempo.

Se realiza el diagnóstico de pubertad precoz central (PPC) y se inicia y mantiene tratamiento con Triptorelina intramuscular mensual.

Al cumplir la paciente 11 años, su hermana menor de 5 años debuta con cuadro clínico similar, con telarquia bilateral, sin otros hallazgos.
Se realiza edad ósea acorde a edad cronológica, estudio hormonal con perfil suprarrenal normal y test dinámico de LHRH con respuesta puberal (pico de LH de 21.8). En ecografía abdominal útero con fina línea endometrial de 2 mm y ovarios discretamente aumentados de tamaño para edad con folículos funcionales. Se realiza RM craneal normal.
Ante resultado de pruebas complementarias se diagnostica de PPC idiopática y se inicia tratamiento con Triptorelina, pero dado segundo caso familiar se realiza estudio genético mediante exoma dirigido. En la muestra de la primera paciente se detecta que es portadora heterocigota del cambio c.482dup (p.A162Gfs*15) en el gen MKRN3, que también se encuentra en la hermana menor. Se realiza estudio a los padres, con hallazgo de misma mutación por vía paterna.

Conclusiones
Los casos clínicos expuestos nos parecen de interés, dado que se trata de un diagnóstico poco frecuente, y es importante recalcar la relevancia de realizar estudio genético en pacientes con pubertad precoz cuando existen varios familiares afectos.

SP2/d2d3-046 *Gónadas - Pubertad*
IMPACTO DE LA PANDEMIA POR COVID-19 EN EL AUMENTO DE CASOS DE PUBERTAD ADELANTADA EN CONSULTAS DE ENDOCRINOLOGÍA DE UN HOSPITAL TERCIARIO

Robles Alvarez, I.[1]; Alvarez Juan, B.[1]; Regueras Santos, L.[1]; Quiroga Gonzalez, R.[1]; Gutierrez Alonso, S.[2].

[1]Complejo Asistencial de León, León, España; [2]Complejo Asistencial de León, LEON, España.

Introducción
La pubertad adelantada (PA), junto a la pubertad precoz es motivo frecuente de consulta de Endocrinología pediátrica. Se trata de una variante de la normalidad, que habitualmente no requiere tratamiento con análogos de GnRH salvo repercusión psicosocial. Existe una sensación subjetiva por parte de los profesionales que, desde el inicio de la pandemia, existe un incremento del número de casos.

Objetivos
Determinar si existe un aumento significativo de PA en las consultas que requieran estudio por su rápida evolución ò por repercusión psicosocial durante el periodo de pandemia. Analizar y describir variables recogidas de pacientes con PA, comparando los datos de pacientes diagnosticados durante la pandemia con los datos recogidos durante los 5 años previos a la pandemia

Material y métodos
Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de pacientes diagnosticados clínica y analíticamente de PA (test de LHRH activado), entre Enero del año 2015 y Diciembre del 2021. Dividimos los pacientes en dos grupos, pre-pandemia (01/01/2015-13/03/2020) y pandemia (14/03/2020-31/12/2021). Se analizaron variables epidemiológicas, clínicas, etiológicas y analíticas de ambos grupos. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS vs 3.

Resultados
Se recogieron un total de 26 casos de PA. El número de casos estudiados por año pre- pandemia fue de 2.09 casos/año + 1.3, respecto al periodo de pandemia que fue de 8.5 casos/año + 0.7. El 80% del total son niñas (81% pre-pandemia vs 80% en pandemia). La edad de la menarquia materna en el grupo pre-pandemia fue 12,2 + 1,2 vs 11,7 + 1,5 años. La edad media al diagnóstico fue 8,9 años + 0.6 en el grupo pre-pandemia vs 9.1 años + 0.5 en el grupo pandemia (p>0.05). La edad media de inicio de la clínica fue 8,5 años + 0.7 en el grupo pre-pandemia vs 8,7 años + 0.5 en el grupo pandemia (p>0.05). El estadio de Tanner era de 3 ó más en el 63% de los casos pre-pandemia y el en 80% de casos en pandemia. El tiempo de evolución de los síntomas hasta su diagnóstico fue de 4.8 meses + 3.6 pre- pandemia vs 3.6 meses + 3.7 pandemia (p >0.05) pero más evolucionados. La media de aceleración ósea fue de 1.7 en ambos grupos. Respecto a la antropometría de los pacientes, no

hay diferencias estadísticamente significativas en el percentil de peso o talla, así como en las desviaciones estándar. El IMC de los niños en el grupo pre-pandemia fue 18.2 + 3.06 vs el grupo pandemia que fue 19.9 + 3.3 (p>0.05).

Conclusiones
En el periodo de pandemia se ha incrementado el número de casos/año de PA, respecto a los años previos, siendo incluso cuatro veces mayor.

Se ha comprobado que, a pesar de la pandemia, los pacientes no tardaron más tiempo en ser diagnosticados aunque llegaron con mayor estadio de Tanner.

Es importante aumentar el número de estudios relacionados con la pubertad adelantada para entender la casuística de este aumento de incidencia de PA en los últimos años.

SP2/d2d3-047 *Gónadas - Pubertad*
ESTE HIPOGONADISMO ME RESULTA FAMILIAR
Recio Arcauz, D.; Alonso-Gamo Lopez De La Cámara, L.; Arteche López, A.R.; Álvarez Cabrerizo, A.; Pérez Mohand, P.P.; Lázaro Rodríguez, I.

Hospital 12 octubre, Madrid, España.

Introducción
Variantes patogénicas en el gen ANOS1 (OMIM # 308700) se asocian con hipogonadismo hipogonadotropo con o sin anosmia con patrón de herencia recesivo ligado a X.

Caso 1
Introducción: Paciente de 15 meses (año 1981) con criptorquidia bilateral, dismorfias faciales y retraso ponderoestatural. En seguimiento por retraso psicomotor leve y riñón atrófico con ureterocele derechos.
Antecedentes perinatales normales. AF: hermano fallecido intrautero que presentó malformaciones cerebrales, displasia renal, hipoplasia pulmonar y criptorquidia.
Presenta microcefalia (-3 DE), hipoplasia mediofacial, pseudoprognatismo, pabellones auriculares grandes y criptorquidia bilateral.Cariotipo (46XY), estudio X frágil (negativo) y RM craneal (normal). Se consideró un posible CHARGE incompleto.

Evolución: A los 2 años se administraron 6 dosis de HCG como tratamiento médico para la criptorquidia sin adecuada respuesta por lo que se realiza orquidopexia bilateral en 2 tiempos. A los 16 años no ha iniciado pubertad (testes 2cc), analíticamente tiene patrón de hipogonadismo hipogonadotropo (test luflorán sin respuesta de FSH ni LH), resto de ejes normales. Edad ósea retrasada y RM craneal normal. A los 17 años se inicia tratamiento con HCG y FSH, se consigue un volumen de testes de 8cc y aumento de longitud del pene de 5.5cm a 8.3cm. A los 20 años se suspende tratamiento y se realiza espermiograma, con unos resultados poco satisfactorios. En la actualidad se en seguimiento por unidad de Andrología y recibe tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona.

Caso 2
Introducción: Paciente de 1 mes de vida con criptorquidia bilateral y micropene. Es sobrino del caso 1. Antecedentes perinatales normal. Exploración física: fenotipo normal, micropene de 2.1cm longitud y 2.8cm circunferencia, criptorquidia bilateral (en canal inguinal, volumen inferior a 1cc). Neurológicamente normal. Se realiza cariotipo (46 XY) y a las 6 semanas de vida estudio hormonal con patrón de hipogonadismo hipogonadotropo, resto de ejes sin alteraciones.

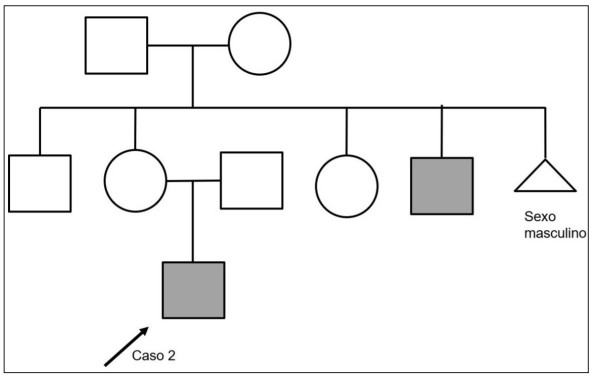
Evolución: A los 12 meses recibe tratamiento con testosterona im, con buena respuesta (aumento de longitud de pene de 2.7 a 4.3cm y la circunferencia de 3.3 a 5cm). Se realiza orquidopexia a los 2 años y medio en dos tiempos.

Con 14 años no ha iniciado de la pubertad, con patrón analítico de hipogonadismo hipogonadotropo. RM craneal normal y edad ósea retrasada. A los 15 años se inicia tratamiento con HCG (inicialmente 500 UI cada 48h, aumentando progresivamente la dosis hasta un máximo de 2000 UI cada 48h) y FSH, con mejor respuesta que en el caso 1 (testes de 10-12cc). A los 18 años se inicia tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona im.

En el caso 2 se realizó un panel NGS de hipogonadismos en el que se encontró una variante nonsense patogénica en el exón 10 del gen *ANOS1* en hemicigosis c. 140 T>A. P Cys467* (variante sin sentido que provoca aparición de un codon de terminación prematuro) con patrón de herencia recesiva ligada al X, asociado a hipogonadismo hipogonadotropo.

Conclusiones
Se presentan dos casos de hipogonadismo hipogonadotropo, en dos pacientes emparentados (tio-sobrino), y su evolución a lo largo de los años con tratamiento inductor de la pubertad. Finalmente en el caso más reciente se ha podido determinar una causa genética (mutacion en ANOS1) que probablemente se encuentre presente en el caso 1.

Debemos tener presente descartar anosmia en pacientes con sospecha de hipogonadismo hipogonadotropo. La presencia de antecedentes familiares debe sugerir la posibilidad de una alteración genética que justifique el cuadro.



SP2/d2d3-048 *Gónadas - Pubertad*
EXÉRESIS DE TUMORES TESTICULARES BILATERALES EN VARÓN DE 8 AÑOS AFECTO DE PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA SECUNDARIA A SÍNDROME DE MCCUNE-ALBRIGHT

Mogas Viñals, E.; Guillen Burrieza, G.; Clemente León, M.; Tomassini, R.; Navarro Jimenez, A.; Yeste Fernández, D.

Hospital Vall Hebrón, Barcelona, España.

Introducción
El síndrome de McCune-Albright/Displasia Fibrosa (SMA/DF, OMIM174800) se define clásicamente por la tríada clínica de displasia fibrosa ósea (DF), manchas cutáneas "café con leche" y pubertad precoz (PP). Es un síndrome multisistémico con amplio espectro de manifestaciones endocrinas y no endocrinas, producto de mutaciones somáticas activadoras de la proteína Gs-alpha (Gsα). La síntesis mantenida de AMP-cíclico (AMPc) genera una hiperproducción de las glándulas endocrinas con señalización intracelular mediada por dicha proteína Gsα Las mutaciones de este gen también se expresan en melanocitos y células óseas. El SMA/DF es una enfermedad infrecuente en varones. La manifestación más habitual es el macroorquidismo sin signos clínicos ni biológicos de PP, ya que las mutaciones de la proteína Gsαsuelen afectar preferentemente a las células de Sertoli.

Descripción del paciente
Varón de 5 años que presenta aceleración del crecimiento y signos de PP. Examen físico: Presencia de lesión lineal tipo "café con leche" en la nuca. Antropometría normal. Estadio de Tanner: G3P3. Volumen testicular derecho 8 ml, e izquierdo 6 ml. Se palpan masas no dolorosas de consistencia dura y contornos regulares en ambos testículos. Estudio hormonal: LH: <0.12 UI/L, FSH: 0.66 UI/L Testosterona: 195.0 ng/dL, AMH: 52.41 ng/mL; Inhibina B: 190 pg/mL. Hormonas tiroideas, prolactina y andrógenos suprarrenales: normales. IGF-I: 253.4 ng/mL. Metabolismo fosfocálcico: calcemia: 10.2 mg/dL, fosforemia: 3.5 mg/dL, fosfatasa alcalina: 729 UI/L, 25(OH)D: 31.7 ng/mL, 1,25(OH)2D: 50.8 pg/mL, paratirina: 87.5 pg/mL y FGF23: 82.41 pg/mL. Balance renal: Filtrado glomerular: 94.1 mL/min/m2, RTP: 92,3 %, calciuria: 0.99 mg/kg/día. Marcadores tumorales negativos. Ecografía testicular: Asimetría en tamaño testicular, con lesiones nodulares sólidas hiperecoicas con zona central anecoica, bilaterales (dos en derecho de 4x8 mm. y 5x13 mm, y una en izquierdo de 4x7 mm.). Serie esquelética: Lesiones de DF en huesos craneales y afectación en esqueleto axial y costillas. RM cerebral: engrosamiento de occipital, esfenoidal, etmoidal y maxilar. Densitometría ósea: normal. Fondo de ojo: normal. Estudio gen GNAS en frotis bucal: variante C.604C>T P. (ARG-202CYS) (NM_000516: C.601C>T, P. (ARG201CYS) en el exon 8, confimando el diagnóstico de SMA. Se inicia tratamiento con un inhibidor de la aromatasa (anastrazol), un antiandrógeno no esteroideo (bicalutamida), calcitriol y fosfato. Se objetiva progresión de las lesiones testiculares, motivo por el que se decide exéresis quirúrgica. Se realiza tumorectomía bilateral por vía inguinal con hemostasia bipolar, enucleándose 3 lesiones en teste derecho y 1 en teste izquierdo. La anatomía patológica confirma la presencia de tumor de células de Leydig. La evolución posterior muestra normalización de las cifras de testosterona, permitiéndose la suspensión del tratamiento con bicalutamida y anastrozol.

Conclusiones
Los tumores testiculares bilaterales de células de Leydig son muy poco frecuentes. El síndrome de SMA/DF es un proceso multisistémico caracterizado por lesiones esqueléticas de DF, hiperpigmentación cutánea y diversas endocrinopatías por hiperfunción. En los niños con PP periférica el tratamiento con inhibidores de la aromatasa y antiandrógenos no esteroideos minimizan los efectos de la testosterona en el cartílago de crecimiento y en sus receptores periféricos específicos. Las lesiones testiculares suelen ser focos de hiperplasia de células de Leydig, siendo los tumores infrecuentes. El tratamiento quirúrgico tradicional ha consistido en la orquidectomía total. En la actualidad, la tumorectomía de estas lesiones puede ser una opción en los casos con respuesta parcial al tratamiento farmacológico o progresión. El tratamiento de esta enfermedad requiere de un enfoque y seguimiento multidisciplinar.

SP2/d2d3-049 *Gónadas - Pubertad*
HIPERTROFIA VIRGINAL MAMARIA, PATOLOGÍA MAMARIA POCO COMUN EN LA ETAPA PUBERAL

Elola Pastor, A.I.[1]; Sánchez Nuño, C.[1]; Martín Muñiz, C.[1]; Pérez Menéndez, M.T.[2]; Freire, C.[3]; Riaño Galán, I.[1].

[1]Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España; [2]Hospital Valle del Nalón, Riaño (Langreo),

España; [3]Hospital Universitario de San Cecilio de Granada, Granada, España.

Introducción
La hipertrofia virginal mamaria (HVM) consiste en un agrandamiento rápido de una o ambas mamas, suele presentarse en la adolescencia y están descritos casos pediátricos aislados en la literatura científica.

Descripción
Paciente de 12 años derivada a endocrinología infantil por hipertrofia mamaria bilateral de rápida evolución. Como antecedentes, recibió lactancia materna hasta los 6 meses, y fue diagnosticada de telarquia de lactante a los 12 meses de vida que regresó espontáneamente. Creció canalizada desde los dos años en p75-90 de talla y p50-75 en peso. Aparición de pubarquia y axilarquia a los 9 años y menarquia a los 12. Su madre había sido intervenida de una neoplasia lobulillar a los 40 años mediante mastectomía. Refería uso de esencia de árbol de té en la infancia y uso frecuente de esmalte de uñas en los últimos meses (coincidentes con el confinamiento por la pandemia SARSCOV2).

En la primera exploración presenta una talla de 158,5 cm (+0,5 DE), 51 kg (p51) y se objetiva cifosis marcada con asimetría escapular y contractura cervical derecha. Las mamas son de gran tamaño con areolas a 34 cm la izquierda y 42 cm la derecha, sin hiperpigmentación y con vascularización colateral. Desarrollo puberal completo.

Se realizan analítica completa incluyendo estudio hormonal y marcadores tumorales siendo normal para la edad. En los estudios de imagen mediante ecografías mamarias se describen mamas voluminosas con asimetría del tamaño formadas por tejido fibroglandular e islotes grasos de gran tamaño, con importante vascularización. La RM mamaria confirma esos hallazgos junto con presencia de fibroadenomas en mama izquierda. Se realiza RM cerebral sin alteraciones hipofisarias.

Evolución
Aumento progresivo y rápido del tamaño mamario que orienta al diagnóstico de hipertrofia virginal mamaria. Tras valoración de las opciones terapéuticas, de forma consensuada se decide intervención quirúrgica mediante mamoplastia bilateral, se resecan 4,2 kg de mama derecha y 2,2 kg de mama izquierda, con ausencia de malignidad en el estudio anatomopatológico. La paciente se muestra contenta con el resultado de la cirugía y debe seguir seguimiento estrecho por riesgo de recurrencia.

En la orina de la paciente se cuantifica la concentración de determinados disruptores endocrinos, incluyendo bisfenoles, parabenos y filtros UV, que se exponen en la tabla 1. Encontrando una elevación considerable de los niveles de BP-1 que podría relacionarse con el esmalte de uñas.

Bisfenoles	BPA 0,675 µg/l BPF no detectado BPS no detectado
Parabenos	MPB 1,810 µg/l EPB inferior al límite de detección PPB 0,290 µg/l BPB inferior al límite de detección
Filtros UV (benzofenonas)	BP-1 25,04 µg/l BP-3 3,259 µg/l BP-6 inferior al límite de detección BP-8 inferior al límite de detección 4-OH-BP 1,050 µg/l

Conclusiones
El diagnóstico de la HVM es de exclusión y se basa en la historia clínica. Se debe hacer un diagnóstico diferencial con patologías que producen un aumento rápido de las mamas como el tumor phyllodes, los fibroadenomas y la enfermedad fibroquística. No existe un tratamiento de elección. El estudio de disruptores endocrinos podría ayudar a conocer el impacto de los mismos en la fisiopatología de la enfermedad.



SP2/d2d3-050 *Gónadas - Pubertad*
REVISÓN DE PUBERTADES PRECOCES DIAGNOSTICADAS ANTES Y DURANTE LA PANDEMIA EN HOSPITAL DE TERCER NIVEL
Alvarez Juan, B.[1]; Robles Alvarez, I.[1]; Regueras Santos, L.[1]; Quiroga Gonzalez, R.[1]; Fernández Rodríguez, A.N.[2]; Gutierrez Alonso, S.[1].

[1]Complejo Asistencial de León, León, España; [2]Orden Hospitalaria San Juan de Dios Hospital Infantil San Rafael, Madrid, España.

Introducción
La pubertad precoz (PP) es uno de los motivos de consulta más frecuentes en la consulta de Endocrinología pediátrica y existe una sensación subjetiva, de que existe un incremento del número de derivaciones por pubertad precoz en los últimos años y de una forma más marcada desde el inicio de la pandemia.

Objetivos
Analizar los casos de PPC durante la pandemia, comparando los datos con la información recogida en pacientes diagnosticados de PPC los 5 años previos a la pandemia. Determinar si las características de los pacientes con PPC diagnosticados en el periodo de pandemia son diferentes a los diagnosticados previamente.

Material y métodos
Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de los niños diagnosticados de PP entre 01/01/2015-31/12/2021 dividiéndolos en dos grupos, prepandemia y pandemia. Se analizaron variables auxológicos, clínicas, etiológicas de los distintos grupos. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS vs 3.

Resultados
Se recogieron un total de 73 casos de PPC. El número de casos por año prepandemia fue de 5,5 + 3,6 /año respecto al periodo de pandemia que fue de 13,4 + 2,4 casos /año. El 95% del total son niñas (96.5% prepandemia vs 95.4% en pandemia). La edad de la menarquia de las madres fue de 11,88 +1,9 prepandemia y 11,34 + 1,5 años grupo pandemia (P<0,05) La edad media de inicio de clínica fue 7,43+ 0,5 años prepandemia y 7,28 + 0,6 años (p>0,05). El tiempo de evolución de los síntomas hasta su diagnóstico fue de 0,78 + 0,6 prepandemia frente a 0,6 + 0.5 años en pandemia. La media de aceleración ósea prepandemia fue de 2,3 + 1.15 años y de 1,4 + 1.18 en pandemia (p<0,05). El 55% de los niños diagnosticados antes de la pandemia tenían un Tanner mayor de dos, frente al 59% en pandemia (p>0,05). Respecto al antropometría de los paciente hay diferencias estadísticamente significativas en el Pc del peso (72,3 + 27,2 vs 57,8+28,1) y Pc de la talla (81,1 + 26,3 vs 61,1 + 31,7). En el diagnóstico etiológico la RNM fue normal en el 94,6%. Presentando 4 pacientes alteraciones (3 microadenomas, 1 cordoma de clivus).

Conclusiones
En el periodo de pandemia se ha incrementado el número de casos /año 2,4 veces más.
No parece haber afectado la pandemia a la edad de inicio de los síntomas de las pubertades precoces ni el tiempo de evolución hasta ser vistas en nuestra consulta.

En periodo de pandemia los pacientes con PP han presentado mayores percentiles de peso y mayor aceleración ósea respecto a los pacientes prepandemia.

SP2/d2d3-051 *Gónadas - Pubertad*
SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO, DIFICULTADES EN SU DIAGNÓSTICO EN LA ADOLESCENCIA

González Gayán, L.[1]; Leis Trabazo, R.[2]; Gil-Campos, M.[3]; Aguilera, C.M.[4]; Llorente Cereza, M.T.[1]; Diaz Vega, M.[1]; Moreno Aznar, L.A.[5]; Bueno-Lozano, G.[1].

[1]Endocrinología y Ginecología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza,, Zaragoza, España; [2]Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España; [3]Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España; [4]Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada., Granada, España; [5]GENUD Research group, Universidad de Zaragoza, Instituto Agroalimentario de Aragón (IA2), Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) Aragón, 50009 Zaragoza, Spain; Zaragoza, España.

Introducción
El Síndrome del Ovario Poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino metabólico altamente prevalente en la mujer. Sin embargo, su diagnóstico durante la etapa puberal y adolescencia es dificultoso ya que debe diferenciarse de situaciones fisiológicas propias de la pubertad.

El objetivo principal del presente trabajo fue evaluar la validez de los criterios diagnósticos más frecuentemente utilizados para el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (Rotterdam 2003; Ibañez L. et al. 2018) en un grupo de adolescentes próximas a talla adulta.

Material y métodos
Estudio observacional de cohortes donde, se fusionaron datos observacionales de proyectos subvencionados por el Instituto Carlos III (PUBMEP: PI16/00871, PI16/01201, PI16/012) que tenían como objeto el seguimiento metabólico de niños con normopeso y obesidad (puntos de corte IOTF, 2000) hasta finalizar la pubertad.

Como criterio de inclusión se consideraron: estadío Tanner IV, menarquia y velocidad de crecimiento <3 cm/año. Se excluyeron a aquellas con ingesta de medicamentos y la presencia de hiperandrogenis-

mo de otro origen (suprarrenal). El tamaño final fue de 67 mujeres entre 10 y 17,5 años.

Resultados
Aplicando los criterios establecidos en el consenso de 2018 (*Ibañez L et al, 2018*) se aprecia una prevalencia de SOP en la muestra del 6 % similar a lo encontrado en población española adolescente con cifras superiores en niñas con sobrepeso/obesidad (7 % *vs* 4,2 % en normopeso).

Entre los criterios diagnósticos, las anomalías menstruales (entre ellas los ciclos cortos) fueron más frecuentes que el hiperandrogenismo clínico y bioquímico.

Los principales hallazgos hormonales fueron elevaciones de testosterona total, androstendiona y/o sDHEA.

El criterio ecográfico más prevalente para posible diagnóstico de SOP por ecografía (PCOM) fue el volumen ovárico superior a 10 cm^3.

Si se aplican los criterios de Rotterdam (2003) para el diagnóstico de SOP se observa una prevalencia de SOP del 32,8 % frente al 6 % del consenso de 2018 (*Ibañez L et al, 2018*).

Las cifras de adiponectina fueron significativamente inferiores en el grupo diagnosticado como SOP, sugiriendo su relación con una mayor resistencia a la insulina.

Conclusiones
El PCOM pueden ser sobrevalorado en adolescentes, sin constituir su presencia realmente un diagnóstico de SOP si no existen anomalías menstruales o trastornos hormonales subyacentes.

SP2/d2d3-052 *ADS*
VARIANTE EN *GATA4* COMO CAUSA DE MICROORQUIDISMO BILATERAL Y CRIPTORQUIDIA ASOCIADOS A CARDIOPATÍA CONGÉNITA EN PACIENTE VARON 46XY CON ANTECEDENTES FAMILIARES DE CRIPTORQUIDIA E INFERTILIDAD

Guerrero-Fernández, J.[1]; Mora Palma, C.[1]; Silva Hernández, M.[2]; Carcavilla Urquí, A.[1]; Benito Sanz, S.[3]; González Casado, I.[1].

[1]Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Unidad Multidisciplinar de Desarrollo Sexual Diferente, Madrid, España; [2]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [3]Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz. Unidad Multidisciplinar de Desarrollo Sexual Diferente. CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). ISCIII, Madrid, España.

Introducción
Las entidades relacionadas con el desarrollo sexual diferente (DSD) pueden definirse como condiciones congénitas en las que hay discordancia entre el sexo cromosómico, gonadal y genital. Los DSD 46,XY incluyen trastornos en la determinación/diferenciación de las gónadas masculinas, en la biosíntesis/acción de los andrógenos y en la síntesis/acción de la hormona antimülleriana. Se han descrito numerosos genes responsables de DSD 46,XY que explican aproximadamente el 60% de los casos. Uno de ellos es el gen *GATA4* (MIM600576) que codifica un factor de transcripción implicado en diversas funciones durante el desarrollo embrionario, fundamentalmente en la formación del tubo cardíaco y la morfogénesis ventral, pero también se sabe que interactúa con varias proteínas como NR5A1, WT1 y FOG2 regulando la expresión de los genes determinantes del sexo *SRY, SOX9* y *AMH*, así como genes implicados en la diferenciación sexual como *StAR, CYP17A1, CYP19A1, INHA* y *HSD3B2*. Es por ello que alteraciones en heterocigosis en *GATA4* se han asociado a diversas cardiopatías congénitas y, más recientemente, a defectos en el desarrollo testicular.

Descripción del caso y evolución
Varón de 5 años de edad remitido para estudio y seguimiento de micropene, criptorquidia derecha y testes pequeños.

- *Antecedentes personales*: Embarazo por fecundación in vitro con gametos propios. Parto varginal con peso y longitud acordes. Periodo neonatal sin incidencias salvo por la presencia de soplo por el que es diagnosticado de una comunicación interventricular, estenosis de arterias pulmonares izquierdas y foramen oval permeable, sin repercusion hemodinálica. Estudiado en otro hospital por micropene y criptorquidia unilateral con 2 meses de edad que revela un posible hipogonadismo hipergonadotropo: FSH 67,6 UI/mL, LH 57.6 UI/mL, testosterona <0.07 ng/mL. Orquidopexia con 2 años de edad.
- *Antecedentes familiares*: padre y tio paterno criptorquídicos intervenidos y subfértiles (necesidad de FIV). Resto sin interés.
- *Exploración física*: Peso: 15.5 kg (p16, -1.01 DE). Talla: 101.5 cm (p11, -1.24 DE). IMC: 15.05 % (p30, -0.55 DE). Cardiopulmonar normal. Abdomen normal. Genitales: Pene de 4 cm (p10); Testes de <=0.5 cc en bosas (izquierdo en canal inguinal que baja a parte alta de escroto).
- *Exploraciones complementarias*:
  - o Analitica hormonal: FSH 12,32 mUI/mL, LH 0,08 mUI/mL, Testosterona total <0,07 ng/mL (VN <0,26), prolactina 8.23 ng/mL, androstendiona <30 ng/dL (VN 30-330), hormona antimulleriana 2,79 ng/mL (VN: 10-300).

- Test de beta-hCG: pico de testosterona a las 72 horas de 2.97 ng/mL (buena respuesta).
- Estudio molecular: se identifica una variante en heterocigosis, c.648G>C; p.Glu216Asp en el exón 3 del gen *GATA4* (NM_002052.4) mediante secuenciación masiva de un panel de diseño propio (DSDSeq_v2.0). Mediante secuenciación Sanger se confirma que padre y tío paterno son portadores en heterocigosis de la variante. Esta variante se ha clasificado como posiblemente patogénica siguiendo las recomendaciones de la ACMG (The American College of Medical Genetics and Genomics). Esta variante se ha descrito con anterioridad asociada a diferentes cardiopatías congénitas.

Conclusiones
Identificamos una variante en heterocigosis en *GATA4* en varios miembros familiares vía paterna asociada a un fenotipo de cardiopatía congénita y DSD 46,XY (criptorquidia y afectación de la fertilidad). Es la primera familia descrita con la variante p.Glu216Asp en *GATA4* en la que se observa un fenotipo asociado a desarrollo testicular. En los casos DSD 46,XY con fenotipo masculino y criptorquidia y/o micropene y/o testes pequeños y con historia familiar de subfertilidad, además de cardiopatía congénita, debe considerarse este gen como posible causa del fenotipo.

SP2/d2d3-053 *ADS*
BULTOMA BILATERAL INGUINAL, DEL HALLAZGO CASUAL AL DIAGNOSTICO GENETICO
Santos Mata, M.A.[1]; Ruiz Ocaña, P.[1]; Benito Sanz, S.[2]; Macias Lopez, F.[1].

[1]Hospital Universitario Jerez de la Frontera, Jerez de la frontera, España; [2]Instituto de Genetica Medica y Molecular(INGEMM) . Hospital universitario La Paz. Unidad Multidisciplinar de Desarrollo sexual Diferente. CIBERER. ISCIII, Madrid, España.

Introducción
El gen *SRD5A2* (MIM607306) codifica para la enzima 5α-reductasa tipo 2 que cataliza la conversión de la testosterona a su metabolito activo, dihidrotestosterona (DHT), esencial para el desarrollo de los genitales externos masculinos. De herencia autosómica recesiva, variantes patogénicas en homocigosis o heterocigosis compuesta pueden ser responsables de un Desarrollo Sexual Diferente con cariotipo 46,XY (DSD 46,XY).

Caso clínico
Niña de 5 años de edad remitida para valoración tras haber percibido la madre la aparición de bultomas en ambos labios mayores al adoptar la posición de genuflexión, y que a su Pediatra impresiona de tejido testicular.

Antecedentes familiares sin interés, padres y hermano sanos.

Antecedentes personales: embarazo controlado, fisiológico, sin incidencias. Antropometría neonatal adecuada para edad gestacional, perinatal sin incidencias. Exploración genital al nacimiento y en controles de salud sucesivos referida como femenino normoconfigurado.

Exploración: 5.2 años, peso: 19.5 kg (p45, +0.1 DE) talla: 115cm (p72, +0.61 DE) IMC: 14.7 kg/m^2 (p31, -0.2ds) TA: 85/50 mm hg. Fenotipo femenino. ORL: normal. ACR: normal, Abdomen normal, no masas o megalias. Masas redondeadas en zona inguinal bilateral, próxima a pubis de 1,5 x 1,5 cm, reflejo cremastérico en genuflexión. Labios mayores engrosados, labios menores disminuidos de tamaño con fusión posterior, introito vaginal, clítoris no hipertrófico normoconfigurado. Prader 3/5.

Pruebas Complementarias:
- Hemograma, bioquímica general (perfiles hepatorrenal, lipídico, tiroideo) y gasometría normales.
- Ecografía abdominal: se observan testes en canal inguinal, 13x4 mm y 12x4mm, se identifica epidídimos. No se evidencia útero ni ovarios.
- RMN abdominal: Se observa en canal inguinal testes de tamaño normal con epidídimo y mínima cantidad de líquido a su alrededor. No se identifica ovario, útero ni próstata. En labios mayores se intuye entrada de vagina que es mínima y no identificamos conexión con ninguna estructura anatómica.
- Cariotipo 46,XY.
- SRY positivo.
- Perfil gonadal prepuberal con LH 0.12 mUI/ml, FSH 0.7 mUI/ml, Testosterona 0.69 ng/dl, Dihidrotestosterona <0,03 ng/dl, Hormona Antimülleriana 107 ng/ml, Inhibina B 101 pg/ml. Estradiol <24 pg/ml, Prolactina 9.2 ng/ml, Cortisol 9 ug/dl.
- Tras estímulo con hCG: Testosterona 377 ng/dl, Dihidrotestosterona 1 ng/dl. Cociente T/DHT basal—tras estímulo: 23—377.
- Perfil suprarrenal con estimulación con ACTH (0'-30'-60'): Cortisol (10.4-20-23 ug/dl), 17OHProgesterona (0.26-1.37-1.53 ng/ml), 17αOHPregnenolona (1.1-2.36-2.8 ng/ml), 11desoxicortisol (2.7-3.4-3-6 ng/ml), Androstendiona (0.03-0.03-0.05 ng/ml), DHEA-S (6.2-6.6-7 ug/ml).
- El estudio genético mediante secuenciación masiva de un panel diseño propio (DSDSeq_v3.0) revela una variante en homocigosis, c.377A>G; (p.Gln126Arg) en el exón 2 del gen SRD5A2. Dicha variante ya ha sido descrita en la literatura asociada DSD 46,XY por déficit de 5-αreductasa tipo 2 y es considerada como pa-

togénica siguiendo las recomendaciones de la ACMG. Se confirma mediante secuenciación Sanger que ambos padres son portadores de la variante en heterocigosis.

Evolución y conclusiones
Ante una situación de importante feminización genital, es un desafío clínico la correcta asignación de género, debiendo tener en cuenta factores como la identidad (evitando disforia de género posterior), la posibilidad de fertilidad, la necesidad de genitoplastia masculinizante o de gonadectomía y tratamiento hormonal sustitutivo, siendo de vital importancia disponer de un equipo multidisciplinar.

SP2/d2d3-054 *ADS*
DSD 46, XX CON AMBIGÜEDAD GENITAL Y GÓNADAS NORMALES, ¿IMPREGNACIÓN ANDROGÉNICA GESTACIONAL?
Mora Palma, C.[1]; Guerrero Fernández, J.[1]; Martínez, L.[1]; González-Peramato, P.[1]; González Casado, I.[1]; Benito Sanz, S.[2].

[1]Hospital Universitario La Paz. Unidad Multidisciplinar de Desarrollo Sexual Diferente., Madrid, España; [2]Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz. Unidad Multidisciplinar de Desarrollo Sexual Diferente. CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). ISCIII., Madrid, España.

Introducción
La enzima aromatasa, codificada por el gen *CYP19A1* (MIM107910), se expresa en diferentes tejidos (hueso, mama, cerebro, tejido adiposo, etc.) realizando la síntesis extragonadal de estrógenos a partir de esteroides C19 circulantes (biosíntesis de estrona a partir de androstendiona, estriol de 16-hidroxitestosterona y 17αestradiol de testosterona). Su alteración funcional puede causar patologías por exceso o por defecto de función.

La deficiencia de aromatasa (MIM613546) asociada a mutaciones inactivadoras en *CYP19A1* es un raro trastorno autosómico recesivo. Durante el embarazo, la deficiencia de aromatasa fetal produce virilización materna por incapacidad placentaria para aromatizar los andrógenos suprarrenales fetales. Estos andrógenos también virilizan al feto 46,XX, dando lugar a ambigüedad genital moderada-severa. La histología gonadal suele mostrar ovarios de características normales.

En la época puberal, pueden aparecer quistes ováricos (por falta de retroalimentación negativa estrogénica), escaso desarrollo uterino y mamario y clínica de hiperandrogenismo; con ausencia total/parcial de desarrollo puberal.

Descripción del caso clínico
Se describe el caso de una adolescente de 17 años originaria de India, adoptada con 4 años. Antecedentes familiares desconocidos. Es diagnosticada al nacimiento de alteración de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XX, realizándose genitoplastia en su país a los 2 años.

Desde los 5 años, realiza seguimiento en los servicios de Cirugía y Endocrinología Pediátrica de un hospital terciario en nuestro país. En la exploración física inicial, se objetiva un orificio urogenital único, ligera hipertrofia de clítoris y labios menores cortos con fusión labial posterior. Se realiza exploración endoscópica identificándose un seno urogenital alto con vagina de buen tamaño sin cérvix. Mediante laparoscopia se observa útero, trompas y ambos ovarios de aspecto casi normal. Se realiza genitoplastia feminizante y vaginoplastia. La biopsia gonadal muestra ambas gónadas correspondientes a ovarios, sin identificar tubos seminíferos ni otras estructuras testiculares.

A los 11 años presenta avance puberal escaso, edad ósea retrasada y analítica sanguínea con gonadotropinas elevadas, sugestivas de hipogonadismo hipergonadotropo. Precisa a los 15 años nueva genitoplastia feminizante.

Actualmente presenta amenorrea primaria. La exploración física revela un estadio puberal Tanner I-II (pubarquia IV, axilarquia++, telarquia I-II), clítoris de 1.5-2 cm e introito vaginal estrecho. En control analítico se objetiva hipogonadismo hipergonadotropo (FSH 77,08 mUI/mL, LH 64,26 mUI/mL, estradiol <12 pg/mL), elevación de testosterona (testosterona total 0,90 ng/mL; normal 0,12-0,43) y hormona antimülleriana normal. La ecografía ginecológica muestra útero y ovarios disminuidos de tamaño y quiste ovárico derecho de 2 cm. Se inicia terapia estrogénica.

En el estudio genético se detecta una deleción de un nucleótido en aparente homocigosis, c.1103delC; (p.Pro368Leufs*11) en el exón 10 de *CYP19A1* (NM_031226.2) mediante la secuenciación masiva de un panel de diseño propio (DSDSeq_v3.0;incluye 167 genes y 3 regiones reguladoras). Se realiza confirmación mediante secuenciación Sanger. Esta variante no ha sido descrita con anterioridad y es clasificada como patogénica siguiendo las recomendaciones de la ACGM.

Conclusiones
Presentamos un raro caso de deficiencia de aromatasa debido a una variante en homocigosis en *CYP19A1* en una niña con cariotipo 46,XX.

El genotipo identificado justifica la ambigüedad genital de la paciente al nacimiento, la presencia de

amenorrea primaria, el escaso desarrollo mamario y uterino y la presencia de quiste ovárico.

Se debe sospechar deficiencia de aromatasa en los casos con cariotipo 46,XX, ambigüedad genital al nacimiento (+/-virilización materna gestacional) y gónadas de características normales, precisando estudio genético-molecular para su confirmación diagnóstica.

SP2/d2d3-055 *Tiroides*
INTOXICACIÓN POR LEVOTIROXINA EN PREESCOLAR DE 3 AÑOS
Ibáñez Marín, S.; Sánchez Ramírez, C.; Gómez Llorente, J.L.; Momblán De Cabo, J.J.

Hospital Torrecárdenas, Almería, España.

Introducción
La intoxicación con levotiroxina no es muy frecuente pero puede ser potencialmente grave. La dosis tóxica no está clara, proponiéndose un límite de 5 mg de dosis total. La clínica derivada de su intoxicación será similar a la presente en una crisis tirotóxica, pudiendo aparecer síntomas incluso hasta 5-7 días tras la ingesta.

En las horas posteriores a la ingestión de levotiroxina, los niveles de T4, T3 o TSH no reflejan la severidad. Se deben realizar controles diarios de T3, T4 y TSH para dirigir la agresividad terapéutica, así como determinaciones de temperatura, tensión arterial (TA), frecuencia cardíaca (FC) y ECG para controlar posibles complicaciones.

La aparición de síntomas parece no depender de la dosis, siendo lo mayoritario la ausencia de sintomatología a pesar de niveles de T4 elevados. Se han descrito con cierta frecuencia síntomas de aparición tardía, aunque los síntomas graves son poco habituales en niños.

El manejo terapéutico inicial está encaminado a la descontaminación digestiva mediante lavado gástrico y carbón activado. El control de la sintomatología puede requerir de otras medidas como betabloqueantes y antitiroideos.

Caso clínico
Preescolar de 3 años que acude a urgencias tras sospecha de intoxicación por levotiroxina tras probable ingesta de 2 blísteres de Eutirox 125 mcg (total dosis 6.2mg, 310mcg/kg), consultando a las 2h del episodio y estando asintomático en este momento. Se realiza lavado gástrico y administración de carbón activado a 1g/kg. Se solicita control analítico con bioquímica básica y hemograma dentro de la normalidad y niveles iniciales de TSH en 0.946uUI/ml (VN 0.45-7.0), T4L 6.01ng/dl (VN 0.65-1.4), T3L 9.01pg/ml (VN 2.59-4.02). Se decide ingreso hospitalario para control estrecho de niveles de hormonas tiroideas y monitorización clínica.

Durante su ingreso se realiza monitorización continua con FC, saturación, TA, temperatura y ECG seriados, todos ellos normales durante toda la evolución. Ecocardiografía con resultado normal. Se realizan controles diarios de hormonas tiroideas (gráfico) que van descendiendo de forma progresiva. Se procede al alta a domicilio a los 7 días con controles sucesivos en consultas de Endocrinología Infantil.

Conclusiones
1. La mayoría de casos publicados describen un curso benigno del cuadro hasta su resolución, sin embargo, dada la posibilidad de efectos adversos potencialmente graves y de aparición de sintomatología tardía, hace recomendable la hospitalización al menos 5-7 días, prolongándose la vigilancia domiciliaria hasta 14 días.

2. Durante la monitorización, el marcador más precoz y fiable de la evolución que se ha descrito es el nivel de T3.

3. El aparente aumento de la tolerancia a levotiroxina podría estar relacionado con el aumento de la capacidad metabólica en el hígado durante la infancia. Además existe evidencia que sugiere que el cuerpo responde a grandes dosis de levotiroxina con la producción de triyodotironina inversa biológicamente inactiva (rT3) para mantener un estado eutiroideo en una intoxicación aguda. Por el contrario, estos mecanismos bioquímicos reguladores parecen ser disfuncionales en la intoxicación crónica por levotiroxina.

SP2/d2d3-056 *Tiroides*
HIPOTIROIDISMO REFRACTARIO EN SÍNDROME DE USHER
Torrado Chouciño, A.; Lendoiro Fuentes, M.; Romarís Barca, R.; Garcia Villar, A.; Luaces González, J.

Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide-Profesor Novoa Santos, Ferrol, España.

Introducción
El hipotiroidismo se considera refractario a la tiroxina oral cuando hay evidencia clínica o bioquímica de hipotiroidismo después de 6 semanas con dosis máximas para peso y edad. Algunos estudios de prevalencia en adultos cifran la refractariedad en el tratamiento en más del 20%. El incremento a dosis supraterapéuticas es el enfoque más común tanto en adultos como en niños, pero puede conllevar efectos secundarios.

Descripción del caso
Paciente varón de 12 años con Síndrome de Usher tipo 3 (alteración en gen PCDH15), con clínica de sordera progresiva remitido a la consulta de Endocrinología Pediátrica por elevación de TSH y astenia. Como antecedentes familiares destacaba hipotiroidismo y psoriasis en rama materna. Se completa estudio siendo diagnosticado de hipotiroidismo secundario a tiroiditis de Hashimoto con ecografía con agrandamiento difuso del tiroides. Se inicia tratamiento con Levotiroxina oral a 1 microgr/Kg aumentando progresivamente la dosis ante persistencia de la clínica con valores de TSH entre 10-27 microUI/ml y T4 en límite bajo (0.9-1.3 ng/dL) hasta alcanzar la dosis de 250 microgramos (3.5 microgramos/Kg/día). Presentaba una exploración física sin bocio palpable y lesiones papulares blanquecinas en brazos y tronco. Se comprobó adherencia al tratamiento, no presentaba medicaciones concomitantes y en los estudios analíticos destacaban cortisol normal, anticuerpos antitransglutaminanasa, anti endomisio y anti péptido deaminado de gliadina negativos, sangre oculta en heces negativa, calprotectina normal y HLA DQ8 positivo.

Evolución
Ante hipotiroidismo clínico y bioquímico refractario en paciente autoinmune con cuadro sindrómico de base, se decidió realizar prueba terapéutica de dieta exenta de gluten realizando control analítico a los 2 meses objetivándose TSH < 0.01 microUI/ml y T4 1.7 ng/dL por lo que se realizaron descensos progresivos de la dosis de levotiroxina hasta 100 microgramos al día (1.5 microgr/Kg/día) manteniendo una función tiroidea normal.

Conclusiones
Ante un hipotiroidismo refractario se debe realizar un estudio sistemático de las causas más frecuentes; en especial de trastornos digestivos que conllevan malabsorción. A pesar de que la ausencia de autoinmunidad negativa para Enfermedad Celiaca hace muy improbable su diagnóstico, la prueba terapéutica nos puede ayudar a excluirlo de forma definitiva.

SP2/d2d3-057 *Tiroides*
GALACTORREA CON HIPERPROLACTINEMIA, NO SIEMPRE SECUNDARIA A ADENOMA HIPOFISARIO
Castañares Saiz, M.; Alonso Rubio, P.; Bertholt Zuber, L.; Torre González, T.; Naranjo González, C.; Portal Buenaga, M.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

Introducción
Presentamos un caso de una niña con galactorrea e hiperprolactinemia. Antes de solicitar una prueba de imagen es importante descartar causas fisiológicas, farmacológicas y enfermedades que puedan producir una hiperprolactinemia secundaria.

Descripción del caso
Mujer de 11 años remitido ante sospecha de prolactinoma por galactorrea de 5 días de evolución y alteración analítica hormonal, asocia visión borrosa de 2 semanas de evolución. No cefalea ni vómitos. Hábito estreñido, niega astenia o anorexia. Sin antecedentes personales ni familiares de interés. A la exploración presentaba adipomastia con S3 izquierdo S2 derecho, no secreción ni signos inflamatorios locales, pubarquia (P1) y abundante vello fino en espalda, no axilarquia. Tiroides con aumento leve de tamaño, sin masas. Analítica con hiperprolactinemia de 94,2 ng/ml, TSH suero de 2366 mU/l con de T4L<0,10 ng/ml (0,86-1,40). Se completa estudio con ecografía tiroidea con hallazgo tiroiditis difusa. Solicitamos determinación de anticuerpos tiroideos, resultados pendientes al alta. Es diagnosticada de hipotiroidismo primario grave de probable origen autoinmune y se inicia tratamiento sustitutivo con levotiroxina a dosis de Eutirox de 100mcg/24h (2,36 mcg/Kg/día).

Evolución
El resultado positivo de los anticuerpos tiroideos: Ac Anti-tiroglobulina: 170,19 UI//ml (≤ 70 UI/ml) y Ac Anti-TPO: 97,36 UI/ml (≤ 90 UI/ml), confirmaron el origen autoinmune. Tras un mes de tratamiento, desaparecieron los signos visuales y se normalizó el ritmo intestinal. Sin embargo, la paciente refería episodios cefalea frontal sin signos de alarma. Por ello, se solicitó una resonancia magnética cerebral. Tras un mes de tratamiento normalización de función tiroidea, con TSH y T4L en rango normal: TSH:2,80 mU/l (0,67-4,16), T4L:1,35 ng/dl (0,86-1,40). En la RM cerebral, a los 3 meses de diagnóstico, se mostraba un aumento de tamaño de la adenohipófisis compatible con hiperplasia hipofisaria, mayor que el aumento fisiológico de la hipófisis que se produce en periodo puberal.

Conclusiones
La hiperplasia hipofisaria secundaria a hipotiroidismo primario es una manifestación poco frecuente de una enfermedad pediátrica común. La evolución es favorable con tratamiento sustitutivo con L-tiroxina. La causa más frecuente de HT primario en la infancia es la tiroiditis autoinmune. Ante alteración de la prolactina hay que descartar causas exógenas y analizar el resto de ejes hormonales. Sospechar la patología permitió evitar alarmar a la familia y realizar pruebas complementarias invasivas.

SP2/d2d3-058 *Tiroides*
TIROIDITIS DE REPETICIÓN, ¿QUÉ HAY DETRÁS?
Pallarés, M.; Iñigo, J.; Poses, S.; Jimenez, B.; Bermúdez, J.A.; Berciano, N.

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

Introducción
La tiroiditis aguda es una enfermedad inflamatoria que puede ser secundaria a infección,medicación, radiación o traumatismo.

La tiroiditis supurativa (TS) es causada por una infección, generalmente bacteriana (Staphylococcus aureus el patógeno más frecuente). La incidencia es del 0,1% al 0,7% entre las patologías tiroideas y aunque es potencialmente mortal, con tratamiento óptimo el pronóstico es excelente.

Descripción del caso
Niño de 2 años, sin antecedentes de interés, que acude a Urgencias por fiebre de hasta 39.6ºC, inapetencia y decaimiento de 5 días de evolución.

En la exploración, presenta regular estado general, irritabilidad , palidez cutáneo-mucosa, faringe hiperémica y adenopatías cervicales.

Se realiza analítica sanguínea, con leucocitosis con neutrofilia, elevación de PCR y bioquímica normal.

Ante el mal estado general se ingresa en planta. Durante su estancia hospitalaria aparece una tumefacción cervical paramedial izquierda, empastada, dura y dolorosa a la palpación que limita la extensión cervical y la mirada al lado izquierdo.

Se realiza ecografía cervical, en la que se halla imagen ovalada, de ecoestructura interna heterogénea, localizada en lóbulo tiroideo izquierdo, sugestiva de colección.

Para lograr una mejor caracterización de la lesión, se hacen resonancia cervical y gammagrafía tiroidea, con imágenes compatibles con colección tiroidea izquierda, sin apreciarse compromiso de estructuras adyacentes. El estudio tiroideo fue normal. Se pauta tratamiento antibiótico intravenosos (Cefotaxima y clindamicina), con evolución clínica favorable.

Un año y medio después, el paciente consulta por dolor cervical, fiebre, disfonía y disfagia. La ecografía cervical muestra colección inflamatoria, por lo que se sospecha recidiva de tiroiditis. Se decide ingreso e inicio de antibioterapia y corticoterapia. Para descartar complicaciones, se hace TAC con contraste que muestra extensión de la colección a tejidos blandos y una mínima desviación traqueal.

Al tratarse de una recidiva, se sospecha una alteración anatómica subyacente, por lo que se realiza una laringoscopia en la que parece objetivarse una posible fístula en hipofaringe subsidiaria de intervención. Posteriormente se procede a cauterización de la fístula de manera exitosa.

Se produce una progresiva resolución de colecciones residuales, con buena evolución y sin recidivas hasta el momento.

Conclusiones
La identificación de factores predisponentes (como variaciones anatómicas) y de probables complicaciones, así como el tratamiento precoz son determinantes para el pronóstico.

Muchos de los casos de TS aguda se presentan con un inicio repentino de dolor y signos de inflamación local en la cara anterior del cuello pero la clínica, especialmente al inicio, puede ser muy variable. Por tanto, es importante el diagnostico diferencial con otras patologías del área cervical más frecuentes.

Por último, se destaca que en las TS, la mayoría de los pacientes tienen afecciones predisponentes. Las fístulas del seno piriforme están presentes en hasta el 70% de los niños.

SP2/d2d3-059 *Tiroides*
ADENOMA TÓXICO TIROIDEO COMO ETIOLOGÍA DE HIPERTIROIDISMO NO AUTOINMUNE

Parra Rodríguez, A.; Mejorado Molano, F.J.; Gavela Pérez, T.; Soriano Guillén, L.

Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

Introducción
El hipertiroidismo es una entidad relativamente infrecuente en la edad pediátrica. La etiología del mismo suele ser autoinmune en la mayoría de ocasiones. No obstante, existen otras causas de hipertiroidismo no autoinmune entre las que se encuentra el adenoma tiroideo.

Descripción del caso
Mujer de 15 años 7 meses remitida a consulta de endocrinología infantil para valoración de bocio y posible hipertiroidismo. Refiere leve temblor intencional y palpitaciones ocasionales desde hace un mes, sin pérdida de peso ni otra sintomatología concomitante. Aporta el siguiente control analítico: TSH <0,005 mUI/ml (0,4-4,5) y T4 libre 3,47 ng/dl (0,7-1,9). Existen varios casos de hipotiroidismo autoinmune en rama paterna.

Examen físico
Peso: 60,3 kg (p50-75, +0,36 SDS), talla: 167,9 cm (75-90, +0,81 SDS), IMC: 21,4 (p50,-0,02 SDS), tensión arterial: 115/86 mm Hg, frecuencia cardíaca: 120 lpm. Por otra parte, destaca bocio grado II a expensas de lóbulo tiroideo derecho.

Pruebas complementarias
- Función tiroidea: T3 libre 14,5 pg/ml (VN: 2-4,4), T4 libre 2,28 ng/dl (VN: 0,7-1,9) y TSH <0,005 mUI/ml (VN: 0,4-4,5).
- Inmunología: anticuerpos antimicrosomales, antitiroglobulina y anticuerpos estimulantes del receptor de TSH negativos.
- Ecografía tiroidea: lóbulo tiroideo derecho aumentado de tamaño, ocupado por un gran nódulo de 3x2x5 cm, isoecogénico, con vascularización y quistes intralesionales.
- Gammagrafía tiroidea: se objetiva nódulo hipercaptante con posible autonomía en los dos tercios inferiores del lóbulo derecho e inhibición del resto del parénquima tiroideo, con probable diagnóstico de adenoma tóxico hiperfuncionante.

Evolución
Con el diagnóstico de hipertiroidismo no innume, se inicia tratamiento con betabloqueantes a la dosis de 0,33 mg/kg/día y metimazol a 0,25 mg/kg/día, con buena tolerancia y mejoría de los síntomas referidos. Tras estabilización de la función tiroidea, se procede a extirpación del nódulo tiroideo mediante hemitiroidectomía. Posteriormente, se procede a realizar estudio de anatomía patológica: adenoma folicular sin signos de displasia ni malignidad.

Dos semanas después de la cirugía, se objetiva TSH 7,65 mUI/ml (0,4-4,5) con T4 libre 0,37 ng/dl (VN: 0,7-1,9), sin alteraciones del perfil fosfocálcico, por lo que se inicia tratamiento con levotiroxina 0,8 µg/kg/día (dosis total: 50 µg/día).

Dos meses después, con la misma dosis de tratamiento, se encuentra asintomática y presenta normalización de función tiroidea.

Conclusión
El adenoma tóxico hiperfuncionante, pese a ser infrecuente en la edad pediátrica, debe plantearse en el diagnóstico diferencial del hipertiroidismo no inmune.

La cirugía es el tratamiento de elección en pacientes adolescentes que presentan nódulos de gran tamaño tras estabilización de la función tiroidea.

SP2/d2d3-060 *Tiroides*
SÍNDROME DE ALLAN-HERNDON-DUDLEY, UNA FORMA RARA DE HIPOTIROIDISMO CEREBRAL

Martos Lirio, M.F.; Tapia Ceballos, L.; Leiva Gea, I.; Ruiz García, C.; Ramos Fernández, J.M.; López Siguero, J.P.

Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España.

Introducción
El hipotiroidismo congénito se clasifica en primario, cuando el defecto está en la glándula (95% de los casos), central (secundario si afecta hipófisis y terciario si afecta hipotálamo) y periférico (defecto en el transporte, metabolismo o acción de las hormonas tiroideas). Ante la sospecha clínica de hipotiroidismo congénito se solicitará en el estudio inicial TSH y T4L, orientándonos a central una TSH normal o levemente elevada y una T4L baja. Presentamos un caso clínico de un paciente con síndrome de Allan-Herndon-Dudley, una forma de hipotiroidismo congénito periférico poco frecuente. En esta enfermedad se inactiva la proteína transportadora de hormonas tiroideas MCT8, por lo que el paciente presentará un hipotiroidismo cerebral, ya que esta proteína actúa a nivel de la barrera hematoencefálica, y un hipertiroidismo periférico.

Descripción del caso/evolución
Lactante de 4 meses derivado por su pediatra de Atención Primaria por aumento del perímetro craneal de 5 cm en 2 meses, irritabilidad, opistótonos, desviación de la mirada hacia arriba, trismus y extremidades inferiores en tijera. Embarazo controlado sin incidencias perinatales. Presentó ictericia leve a la semana de vida sin precisar fototerapia. Como antecedentes familiares de interés, dos hermanas paternas fallecidas en la primera semana de vida, otra con epilepsia, un primo segundo del padre con trastorno cerebromotor acompañado epilepsia y otro con hemihipertrofia derecha. En la rama materna no antecedentes de interés.

En la exploración destaca: peso 6 kg (p10), perímetro cefálico 44cm (p86), sonrisa social, adecuado seguimiento visual, leve nistagmo horizontal, no sostén cefálico, hipotonía axial, postura distónica de ambos miembros superiores, miembros inferiores con hipertonía, reflejo patelar aumentado sin clonus, reflejo del moro exaltado.

Se realiza ecografía transfontanelar con hallazgos inespecíficos. Se completa estudio con analítica sanguínea, en la que destaca TSH 6.63 µUI/mL, T4L 8.19 pmol/L, compatible con hipotiroidismo central. Se realiza estudio metabólico en líquido cefalorraquídeo, ácidos orgánicos en orina, glucosaminoglicanos, oligosacáridos y ácido siálico siendo todas determinaciones normales. La RMN tampoco es concluyente, objetivando dolicocefalia, aumento de espacio subaracnoideo, profundización de surcos temporales, aumento cisura interhemisférica, Virchow profundos en núcleos de la base, todos de presentación leve.

Se inicia tratamiento con levotiroxina y se solicita estudio genético dirigido a tetraparesia espástica-distónica. Se descarta déficits de otros ejes y se objetiva disminución de TSH (0.430 µUI/mL) con T4L

en rango (13.89 pmol/L), pero en límite inferior tras inicio de tratamiento con levotiroxina. Se recibe estudio genético con una mutación en hemicigosis en el gen SLC16A2, compatible con síndrome de Allan-Herndon-Dudley, con patrón de herencia ligado al X. Se amplía estudio hormonal con T3L 10.84 pmol/L, T3 Total 3,87 ng/mL, por encima de los valores normales. Se ajusta tratamiento con levotiroxina y está pendiente de incluirse en ensayo terapéutico.

Conclusiones
El síndrome de Allan-Herndon-Dudley es una enfermedad rara. Los pacientes presentan retraso global del desarrollo, discapacidad intelectual, falta de adquisición del lenguaje y graves trastornos del movimiento. El hipotiroidismo puede ser difícil de diferenciar del central, la determinación de T3 nos puede dar la clave del diagnóstico. El tratamiento es sintomático y se está empleando el ácido triyodotiroacético (TRIAC) de forma experimental directamente de forma intracerebroventricular, aunque aún no se ha probado su eficacia en humanos.

SP2/d2d3-061 *Tiroides*
CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE PACIENTES CON DISHORMONOGÉNESIS TIROIDEA Y VARIANTES EN EL GEN DE LA TIROGLOBULINA
Fernández-Cancio, M.; Soler Colomer, L.; Camats-Tarruella, N.; Baz-Redón, N.; Antolín Mate, M.; García-Arumí, E.; Campos Martorell, A.; Mogas Viñals, E.; Fábregas Martori, A.; Clemente León, M.; Yeste Fernández, D.

Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona, España.

Introducción
La dishormonogénesis tiroidea (DT) es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias que se producen por el bloqueo total o parcial de los procesos bioquímicos implicados en la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas. Se han descrito varios genes asociados entre los que se encuentra la tiroglobulina (TG), proteína producida por el tirocito y secretada al coloide folicular. Además de su función de soporte de la matriz para la síntesis de hormonas tiroideas, la TG es el principal reservorio de hormonas tiroideas y yodo en el organismo. Los defectos en la síntesis de TG por deleciones o variantes patogénicas del gen *TG* (OMIM: 188450) o por la expresión reducida del factor de transcripción TTF1 implican problemas tanto de cantidad como de calidad de su síntesis. La DT debida a variantes en el gen TG tiene una incidencia estimada de 1/67000-1/100000 recién nacidos. Las manifestaciones clínicas de los pacientes con variantes patogénicas en *TG* van desde eutiroidismo hasta hipotiroidismo permanente leve o severo.

Objetivos
El objetivo principal es identificar y caracterizar la base molecular de pacientes con DT y variantes patogénicas en el gen *TG* mediante la implementación de técnicas moleculares de secuenciación masiva.

Materiales y métodos
Se han analizado 114 pacientes pediátricos con hipotiroidismo congénito (HC) con glándula "*in situ*" provenientes del programa de Cribado Neonatal de errores congénitos del metabolismo de Catalunya mediante técnicas de secuenciación masiva utilizando un panel de 14 genes relacionadas.

Resultados
Se han detectado 37 variantes patogénicas o de significado incierto en el gen *TG* en 33 de los 114 pacientes analizados. De ellas, 25 (67,6%) no han sido descritas previamente en la literatura. En 19 (57,6%) pacientes las variantes encontradas en *TG* pueden explicar su fenotipo, mientras que 15 (45,4%) presentan una sola variante en heterocigosis simple, aunque 11 de ellos presentan también alguna otra variante en otro gen relacionado con lo que se podría considerar una herencia digénica. Se han podido realizar estudio de cosegregación familiar en 17 de los pacientes y en todos los casos los padres han sido portadores de las variantes detectadas. La variante p.(Arg296Ter) está presente en 14 pacientes (42,4%), siendo la variante en *TG* más frecuente en nuestro entorno. De los 19 pacientes con diagnóstico molecular por variantes en *TG* (1 homocigoto, 18 heterocigotos compuestos), 12/19 presentan una tiroides normocaptante, 6/19 hipercaptante y 1/19 presenta bocio, según gammagrafía con Tc99m. Se ha realizado una reevaluación en 15 de los 33 pacientes con variantes en *TG* a una edad media de 3,93 años con el siguiente resultado: 5 presentan hipotiroidismo permanente severo (todos heterocigotos compuestos), 7 hipotiroidismo permanente leve (2 heterocigotos compuestos, 5 heterocigotos simples) y 3 presentan un hipotiroidismo transitorio (1 heterocigoto compuesto, 2 heterocigotos simples). Se ha realizado el test de perclorato en 9/33 pacientes que resultó en todos ellos negativo.

Conclusiones
El estudio molecular mediante la implementación de técnicas de secuenciación masiva de pacientes con HC provenientes del cribado neonatal ha permitido identificar que el 28,9% presentan variantes en el gen *TG*. Será necesario realizar estudios funcionales *in vitro* para determinar la posible patogenicidad de las variantes encontradas no descritas en la literatura y su posible asociación con el fenotipo del paciente.

SP2/d2d3-062 *Tiroides*

CARACTERÍSITCAS GAMMAGRÁFICAS EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO Y DISHORMONOGÉNESIS TIROIDEA

Soler Colomer, L.[1]; García Burillo, A.[2]; Bellviure, R.[2]; Antolín Mate, M.[3]; García Arumí, H.[3]; Mogas Viñals, E.[1]; Martorell Ariadna, C.[1]; Fàbregas Martori, A.[1]; González Llorens, N.[1]; Clemente León, M.[1]; Yeste Fernández, D.[1].

[1]Hospital Universitari Vall d´Hebrón. Unidad Investigación Crecimiento y Desarrollo-VHIR. Servicio Endocrinología Pediátrica., Barcelona, España; [2]Hospital Universitari Vall d´Hebrón. Servicio de Medicina Nuclear., Barcelona, España; [3]Hospital Universitari Vall d´Hebrón. Área de Genética Clínica y Molecular, Barcelona, España.

Introducción

La gammagrafía tiroidea es una excelente prueba para valorar la localización y el tamaño de la glándula tiroidea, así como su funcionalismo y para definir las formas de disgenesia tiroidea. Por ello, es una prueba fundamental para el diagnóstico de los pacientes con sospecha de hipotiroidismo congénito (HC).

Objetivos

Analizar la correlación entre los distintos patrones de captación de la gammagrafía realizada al diagnóstico y las características clínicas y genéticas de una cohorte de pacientes con HC y sospecha de dishormonogénesis tiroidea (DT).

Pacientes y métodos

Se incluyeron 114 pacientes con sospecha de DT procedentes del programa de Cribado Neonatal de errores congénitos del metabolismo de Cataluña. Los criterios de inclusión fueron: niveles de TSH superiores a 10 mUI/L en la confirmación diagnóstica y estudio gammagráfico y/o ecográfico sugestivo de DT. La gammagrafía tiroidea se realizó en la primera visita, antes de iniciar el tratamiento sustitutivo. Se administraron 0,5 mCi de pertecnetato endovenoso (^{99m}Tc) y se obtuvieron imágenes (anterior, lateral) en la gammacámara 30 minutos después. Se clasificaron en: normocaptante, hipercaptante, hipocaptante y ausencia total de captación. Se estudió la presencia de variantes genéticas en genes relacionados con DT mediante técnicas de secuenciación de alto rendimiento para la detección de variantes en genes relacionados (*TSHR, SLC5A5, TPO, DUOX2, DUOXA2, TG, IYD, SLC26A4* y *PAX8*) y fueron clasificados en: genotipo compatible (homocigotos, heterocigotos compuestos, heterocigotos en genes con herencia autosómica dominante), variantes en heterocigosis y sin variantes. El análisis estadístico se realizó con el programa R.

Resultados

La gammagrafía se realizó en 106 (93%) pacientes. En 35 (33%) la gammagrafía fue normocaptante, en 33 (31,2%) hipercaptante, en 30 (28,3%) hipocaptante y en 8 (7,5%) había una ausencia total de captación.

El grupo con niveles (media ± DE) más elevados de TSH fue el de glándula hipercaptante (231,4 ± 204

	Ausencia de captación	Normocaptante	Hipercaptante	Hipocaptante	p valor ajustado
Valores hormonales confirmatorios					
TSH confirmatoria(mU/L)	152 ± 173,5	225,4 ± 222,3	231,4 ± 204	45,5 ± 48,6	**< 0,001**
T4 libre confirmatoria(ng/dL)	1 ± 0,6	0,9 ± 0,5	0,7 ± 0,4	1,4 ± 0,4	**< 0,001**
Tiroglobulina confirmatoria (ng/mL)	55,9 ± 54,6	531,5 ± 525,3	950,4 ± 1036,1	156,7 ± 135	**< 0,001**
Genotipo					
Genotipo compatible (n=76)	5 (7%)	26 (36,6%)	28 (39,4%)	12 (16,9%)	
Variantes en heterocigosis (n=8)	0 (0%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	6 (75%)	**0,01**
Sin variantes (n=30)	3 (11,1%)	7 (25,9%)	4 (14,8%)	13 (48,1%)	
Gen afecto					
TG (n=19)	0 (0%)	10 (55,5%)	8 (44,5%)	0 (0%)	
TPO (n=14)	0 (0%)	6 (50%)	6 (50%)	0 (0%)	
DUOX2 (n=24)	3 (12,5%)	6 (25%)	13 (54,2%)	2 (8,3%)	**0,01**
PAX8 (n=10)	2 (22,2%)	3 (33,3%)	1 (11,1%)	3 (33,3%)	
TSHR (n=7)	0 (0%)	1 (16,7%)	0 (0%)	5 (83,3%)	
Fenotipo clínico					
Permanente (n= 37, 59,7%)	2 (6,1%)	17 (51,5%)	5 (15,2%)	9 (27,3%)	0,5
Transitorio (n= 25, 40,3 %)	2 (8,7%)	7 (30,4%)	4 (17,4%)	10 (43,5%)	

mU/L) y el grupo con niveles más bajos el de glándula hipocaptante (45,5 ± 48,6 mU/L) (p < 0,001). Los valores medios de T4 libre más elevados fueron los que presentó el grupo hipocaptante (1,4 ± 0,4 ng/dL) y los más bajos los que presentó el grupo hipercaptante (0,7 ± 0,4 ng/dL) (p< 0,001).

En el grupo con genotipo compatible, predominaron las glándulas hipercaptantes (39,4%) y normocaptantes (36,6%). La mayor parte de los pacientes con variantes en heterocigosis presentaba glándulas hipocaptantes (75%). En casi la mitad de los pacientes sin variantes se observaron glándulas hipocaptantes (48,1%) y en un 25,9% normocaptantes (p < 0,01).

Según el gen afecto tenemos los siguientes resultados: *TG* (55,5% normocaptantes, 44,5%, hipercaptantes); *TPO* (50% normocaptantes, 50% hipercaptantes); *DUOX2* (54,2% hipercaptantes, 25% normocaptante, 12,5% ausencia de captación); *PAX8* (33,3% normocaptante, 33,3% hipocaptante); *TSHR* (83,3% hipocaptante). Las diferencias fueron estadísticamente significativas (p=0,01).

Se realizó reevaluación diagnóstica en 62 pacientes (56 disponían de gammagrafía al diagnóstico). Aunque la mayoría de los pacientes con hipotiroidismo permanente presentaban glándulas normoncaptantes al diagnóstico (51,5%), y la mayoría de transitorios hipocaptantes (43,5%), no hubo diferencias estadísticamente significativas.

En la tabla adjunta se muestran todos los resultados.

Conclusiones
La gravedad del HC en los pacientes con DT al diagnóstico se relaciona con el patrón gammagráfico (hipercapatante y normocaptante en formas más severas e hipocaptante en más leves) y con la presencia de variantes genéticas y gen afecto. La gammagrafía diagnóstica no es un buen predictor de su evolución clínica.

SP2/d2d3-063 *Tiroides*
DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO PRIMARIO DE INICIO PRECOZ Y CRIBADO NEONATAL NORMAL

Expósito Raspeño, M.[1]; García Lacalle, C.[1]; Sánchez Escudero, V.[1]; García Cuartero, B.[2]; Sánchez Dehesa, R.[1]; González Vergaz, A.[1].

[1]Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, España; [2]Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

Introducción
El hipotiroidismo congénito es una causa prevenible de retraso mental por lo que el cribado neonatal constituye uno de los grandes hitos en Pediatría. Las causas de hipotiroidismo son variadas y muchas son detectables en la primera etapa de la vida.

Objetivos
Determinar la etiología y forma de presentación del hipotiroidismo en pacientes con hipotiroidismo primario (HP) diagnosticado antes de los 3 años de edad y con cribado neonatal normal.

Material y método
Estudio retrospectivo de pacientes en seguimiento por hipotiroidismo primario no autoinmune diagnosticados antes de los 3 años de edad y con screening neonatal normal entre 2003 y 2018.

En todos ellos se confirmó el diagnóstico mediante dos determinaciones del perfil tiroideo (TSH > 10 µU/ml y/o T4 libre disminuida en dos determinaciones). La reevaluación se realizó a partir de los 3 años de edad con los siguientes estudios: TSH (µU/ml), T4L (ng/dl), autoinmunidad tiroidea (anticuerpos anti-TPO y anti-TG), ecografía tiroidea, gammagrafía tiroidea (I^{123}) y estudio genético de dishormonogénesis tiroidea. Los genes incluidos en el panel son DUOX2, DUOXA2, IYD, SECISBP2, SLC16A2, SLC26A4, SLC5A5, TG, THRB, TPO y TSHR.

Los criterios de exclusión fueron pacientes pretérmino, peso al nacimiento inferior a 1500g, cardiópatas, síndrome de Down o pacientes que precisaron ingreso en UCIN.

El análisis estadístico se realizó con SPSS.21. Se consideró estadísticamente significativo p <0,05.

Resultados
Se incluyen un total de 49 pacientes diagnosticados de HP a una edad media de 11,1 meses, siendo el 53,1% varones. El motivo de consulta más frecuente fue el antecedente materno de enfermedad tiroidea (34,7%), seguido del estancamiento ponderoestatural (32,7%) y del retraso psicomotor (14,3%).

Tras la reevaluación, un 59,1% de los pacientes fueron diagnosticados de HP permanente siendo más frecuente el sexo masculino (55,1%) en este grupo. Destaca que la mayoría de pacientes con estreñimiento (100%), con retraso psicomotor (85,7%) y con antecedentes maternos de enfermedad tiroidea (64,7%), necesitaron reiniciar tratamiento sustitutivo. Sin embargo, el HP transitorio fue más frecuente que el permanente en los pacientes estudiados por estancamiento ponderoestatural (56,3%) (*tabla 1*).

Un 46,4% de los pacientes con HP permanente presentaban alteraciones en la gammagrafía tiroidea. Se confirmó la disgenesia tiroidea en 4 pacientes: 2 con ectopia (tiroides sublingual) y 2 con hipoplasia tiroidea.

Motivo de consulta	HP transitorio	HP permanente	Total
Hijo de madre con enfermedad tiroidea	6 (35,3%)	11 (64,7%)	17
Estancamiento ponderoestatural	9 (56,3%)	7 (43,8%)	16
Retraso psicomotor	1 (14,3%)	6 (85,7%)	7
Estreñimiento	0 (0,0%)	3 (100%)	3
Otros	4 (66,7%)	2 (33,3%)	6

Tabla 1. HP transitorio y permanente en relación al motivo de consulta

En el resto, se solicitó panel genético de dishormonogénesis tiroidea, encontrando hasta el momento 3 variantes patogénicas y 4 variantes de significado incierto (VSI). Destaca la VSI c.545+4A>G del gen TSHR en heterocigosis con herencia AD en una paciente mujer con gammagrafía normal y AF de hipotiroidismo en rama paterna y materna (pendiente de estudio de segregación a los familiares). No se identificó ninguna variante en el 65% de los pacientes analizados.

Es destacable que 4 pacientes con HP transitorio mostraron alteraciones en la gammagrafía. Uno de ellos mantiene hipotiroidismo subclínico, otro a los 12 años de edad requiere reinicio de tratamiento y dos permanecen eutiroideos.

Cabe reseñar que dos pacientes fueron diagnosticados de Síndrome de DiGeorge y de Síndrome de Dravet respectivamente.

Conclusiones

1. Es importante la determinación precoz de la función tiroidea ante la mínima sospecha clínica, aunque el cribado neonatal sea normal.

2. En nuestra muestra, el motivo de consulta más frecuente fue el hipotiroidismo materno, necesitando la mayoría de los pacientes tratamiento sustitutivo tras la reevaluación.

3. Las disgenesias tiroideas fueron la etiología más frecuente, seguidas de las alteraciones enzimáticas (dishormonogénesis).

SP2/d2d3-064 *Tiroides*
ENFERMEDAD DE GRAVES DURANTE LA GESTACIÓN: FUNCIÓN TIROIDEA EN MADRE Y RECIÉN NACIDO

Miñones Suárez, L.; Ortez Toro, J.J.; Revuelta López, A.; Troyas Fernández De Garayalde, L.; Sanchez Malo, M.J.

Hospital Reina Sofía, Tudela, España.

Introducción

La enfermedad de Graves es la causa más frecuente de hipertiroidismo durante la gestación. La enfermedad activa puede producir hipertiroidismo fetal asociado a aborto, parto pretérmino y anomalías en el crecimiento fetal. Con el objetivo de evitar dichas consecuencias, las madres reciben fármacos antitiroideos cuyo paso placentario puede originar disfunción tiroidea en periodo neonatal.

Caso clínico

Presentamos una recién nacida a término procedente de una gestación de 39+ 5 semanas. Se trataba de la tercera gestación de una madre de 33 años de años de origen magrebí, sin antecedentes resgistrados de disfunción tiroidea. Durante el primer trimestre se constató bocio grado II de consistencia homogénea, con glándula desestructurada y muy vascularizada. La madre manifestaba taquicardia y exoftalmos leve. La función tiroidea mostró una TSH suprimida (0,01 mUI/L), T4 libre de 1,7 ng/dL y T3 3,92 ng/dL. Los anticuerpos antireceptor de TSH (TSI) fueron de 28,6 UI/L. Inició tratamiento con propiltiouracilo en primer trimestre y con tiamazol a partir del segundo, precisando dosis máxima de 25 mg/día para mantener función tiroidea en rango normal. Los anticuerpos TSI permanecieron en rango de 27,9 - 31 UI/L durante toda la gestación. Las ecografías morfológicas fetales fueron normales y el crecimiento fetal se mantuvo estable en el percentil 50. El cumplimiento del tratamiento fue irregular durante la gestación, de forma que la madre mostró de forma ocasional clínica de hipertiroidismo. El parto se produjo por vía vaginal, sin complicaciones. La recién nacida no precisó reanimación. Su peso fue de 2870 gramos (p16), longitud: 49 cms (p34), perímetro cefálico: 35 (p65). La exploración física fue normal. Ingresó en la unidad neonatal para monitorización durante los primeros 5 días de vida, sin que se registrasen eventos y permaneciendo asintomática. No presentó bocio. Se determinaron hormonas tiroideas al tercer día de vida que mostraron hipotiroidismo (TSH 100,94 mUI/L , t4 libre: 1,16 ng/mL), junto con TSI 20,1 UI/L. Dicha situación de hipotiroidismo se mantuvo a los 7 días de vida, por lo que se inició tratamiento sustitutivo con levotiroxina 4 mcg/kg/día en dosis única diaria. Se programaron controles clínicos semanales. A los 14 días de vida estaba asintomática y eutiroidea, por lo que se retiró el tratamiento con levotiroxina. A los 28 días de vida manifestó dificultades para mantener la succión, irritabilidad, llanto intenso y disminución en la ganancia ponderal, por lo que se determinaron las hormonas tiroideas, constatándose TSH 18 mUI/L y T4L: 0,78 ng/dL. Se reinició el tratamiento con levotiroxina a 4 mcg/kg/día, con reducción progresiva de dosis hasta retirada definitiva a los 3 meses de vida, coincidente con aclaramiento de anticuerpos TSI. No se objetivó durante el seguimiento ningún dato clínico ni analítico compatible con hipertiroidismo, a pesar de objetivarse un título elevado de anticuerpos TSI.

Conclusiones
La evolución de la función tiroidea del recién nacido de madre con enfermedad de Graves activa es difícil de predecir, por lo que es necesario realizar un seguimiento clínico y analítico estrecho del recién nacido. Existen tres factores que pueden estar presentes de forma simultánea durante la gestación (anticuerpos estimulantes,anticuerpos bloqueantes y fármacos antitiroideos), que afectan al desarrollo del tiroides fetal y repercuten en su función. Los niños nacidos de madres con enfermedad de Graves tienen un alto riesgo de padecer una disfunción tiroidea y es imprescindible que sean manejados por un equipo multidisciplinar.

SP2/d2d3-065 *Tiroides*
CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE PACIENTES CON DISHORMONOGÉNESIS TIROIDEA Y VARIANTES EN EL GEN *DUOX2*
Baz-Redón, N.[1]; Camats-Tarruella, N.[1]; Fernández-Cancio, M.[1]; Antolín Mate, M.[2]; García-Arumí, E.[2]; Soler Colomer, L.[3]; Mogas Viñals, E.[3]; Campos Martorell, A.[3]; Fàbregas Martori, A.[3]; Clemente León, M.[3]; Yeste Fernández, D.[3].

[1]Vall d'Hebron Institut de Recerca (HUVH), Barcelona, España; [2]Área de Genética Clínica y Molecular (HUVH), Barcelona, España; [3]Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona, España.
Introducción
La dishormonogénesis tiroidea (DT) es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias que se producen por el bloqueo total o parcial de los procesos bioquímicos implicados en la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas. Su expresión clínica es muy variable, con formas clínicas que van desde el hipotiroidismo subclínico al desarrollo de bocio. El conocimiento cada vez más preciso de los procesos y actividades enzimáticas que intervienen en la síntesis de las hormonas tiroideas ha permitido identificar un importante número de genes implicados. Concretamente, los defectos de organificación del yodo se incluyen las alteraciones de la yodación de la tiroglobulina, que puede ser causada por defectos en el sistema de generación de H_2O_2. Se ha descrito que la oxidasa DUOX2 (gen *DUOX2*, OMIM:606759) forma parte de este sistema. Sus alteraciones pueden causar defectos totales o parciales en la yodación en algunos pacientes.

Objetivos
Caracterización molecular y relación genotipo-fenotipo en pacientes con DT y variantes en el gen *DUOX2* mediante la implementación de técnicas moleculares de NGS.

Materiales y métodos
Se han analizado 114 pacientes pediátricos con hipotiroidismo congénito provenientes del programa catalán de cribado neonatal mediante técnicas de secuenciación masiva utilizando un panel de genes (*TSHR, SLC5A5, TPO, DUOX2, DUOXA2, TG, IYD, SLC26A4, PAX8, ANO-1, GNAS, TTF1/NKX2-1, TTF2/FOXE1 and NKX2-5*).

Resultados
Un total de 24 (21,1%) pacientes de la serie de 114 pacientes estudiados presentaron variantes en el gen *DUOX2* que podrían explicar su fenotipo. Seis (25%) de los pacientes fueron heterocigotos compuestos, cuatro (16,7%) homocigotos, y 11 (45,8%) presentaron una única variante en heterocigosis.

En los pacientes restantes se requiere el estudio de segregación familiar para confirmar la herencia. Además, siete (29,2%) de estos pacientes con variantes en *DUOX2* presentaron también variantes en otros genes, planteando una posible base genética digénica de la DT: cinco pacientes presentaron variantes en *TG*, uno en *DUOX1* y uno en *TPO*. Se describieron un total de 26 variantes: 17 *missense*, 3 de *splicing*, 3 *frameshift*, 2 *nonsense*, y 1 deleción de pequeño tamaño. De estas variantes, 11 (42,3%) no han sido descritas previamente en la literatura. Catorce (53,8%) variantes se clasifican como variantes de significado incierto (VUS), siete (26,9%) como patogénicas, tres (11,5%) como probablemente patogénicas y dos (7,7%) como VUS/probablemente patogénicas. La variante más frecuente en nuestra cohorte ha sido c.2895_2898del/p.(Phe966SerfsTer29) clasificada como patogénica según confirman los estudios funcionales reportados. Se han reevaluado 10 de los 24 pacientes, cuatro se diagnosticaron de hipertirotropinemia tras la reevaluación, tres de hipotiroidismo transitorio y cuatro de hipotiroidismo permanente (tres leves y uno severo). El fenotipo es variable según la genética de los pacientes, por lo que no se ha podido establecer una clara correlación genotipo-fenotipo. Planeamos realizar estudios funcionales a este efecto.

Conclusiones
El estudio molecular mediante técnicas de secuenciación masiva en pacientes con hipotiroidismo congénito provenientes del programa catalán de cribado neonatal ha determinado que un 22,8% de éstos presentaron variantes en el gen *DUOX2*. Dado que un número importante de variantes detectadas no se han descrito en la literatura o tienen un significado incierto, el diseño de estudios funcionales *in vitro* permitiría estudiar su patogenicidad y confirmar *DUOX2* como gen causante. En pacientes con variantes en este gen existe una elevada variabilidad en la correlación genotipo-fenotipo, por lo que es conveniente su reevaluación a pesar de una confirmación diagnóstica a nivel genético.

SP2/d2d3-066 *Tiroides*

TIMO ECTÓPICO INTRATIROIDEO: SU IMAGEN ECOGRÁFICA PUEDE SER CONFUNDIDA CON UN NÓDULO TIROIDEO MALIGNO

Díaz Cárdenas, C.; González Llorens, N.; Campos Martorell, A.; Mogas Viñals, E.; Clemente León, M.; Yeste Fernández, D.

Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona, España.

Introducción

El timo ectópico intratiroideo (TEI) se produce por una migración aberrante del tejido tímico durante la embriogénesis y suele ser asintomático, por lo que la mayoría de los casos son hallazgos incidentales por ecografía (US). La clasificación Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) estratifica mediante ecografía a los nódulos tiroideos según su riesgo de malignidad. Los niveles de riesgo van desde TIRADS 1 (benigno) hasta TIRADS 5 (alta sospecha de malignidad). El TEI no presenta riesgo de transformación maligna, sin embargo, su estudio ecográfico puede ser confundido con un nódulo tiroideo TIRADS 5 lo que conlleva a la realización de procedimientos invasivos innecesarios.

Descripción de los pacientes

Paciente 1: Paciente de 5 años y 9 meses en seguimiento por endocrinología pediátrica desde los 20 meses de vida por talla baja, sin otros antecedentes patológicos de interés. Madre con historia de Cáncer Papilar de Tiroides sometida a cirugía y radioiodo. Peso: 8.540 kg (-2,4DE) y Talla: 74 cm (-3.2DE). Durante el seguimiento destaca en analíticas seriadas hipotiroidismo subclínico con TSH elevada y T4L normal. Anticuerpos anti-TG y anti-TPO negativos. Se solicita US de tiroides que muestra: Nódulo tiroideo en tercio inferior del Lóbulo tiroideo derecho (LTD) adyacente a la arteria carótida derecha, mide 5 x 3 mm de tamaño y de localización no óptima para punción, con puntuación TIRADS: 5. Se efectúa control ecográfico a los 2 meses que muestra el nódulo tiroideo de mismas características, sin aumento respecto al previo y sin adenopatías regionales; por lo que se decide seguimiento ecográfico estrecho. Dado los antecedentes familiares se realiza estudio genético de neoplasia endocrina múltiple tipo 2, Cáncer de tiroides no medular e Hipotiroidismo congénito que resultan negativos para los genes estudiados. En la analítica de control presenta Calcitonina <1pg/mL, TSH 8,4mU/L y T4L 1,04 ng/dL iniciándose tratamiento con levotiroxina. La familia solicita segunda opinión en otro centro donde se efectúa hemitiroidectomía derecha, en el informe anatomo-patológico de la muestra se confirma el diagnóstico de TEI. En la evolución postquirúrgica presenta afonía y episodios de atragantamiento diagnosticándose de lesión en el nervio recurrente, requiriendo rehabilitación en foniatría.

Paciente 2: Paciente de 16 meses con antecedentes patológicos de comunicación interauricular tipo ostium secundum y parálisis de cuerda vocal derecha desde el nacimiento. En ecografía realizada para estudio de la cuerda vocal se evidencia nódulo hipoecoico de 3 x 4 mm, de ubicación intratiroidea, adyacente a cara posterior del LTD. Función tiroidea y calcitonina dentro rango normal. Se efectúa resonancia magnética de cuello que corrobora hallazgos previos. Los controles anuales posteriores muestran persistencia del nódulo tiroideo sin cambios; hipoecoico con pequeñas imágenes ecogénicas puntiformes. Los hallazgos ecográficos son sugestivos de timo ectópico intratiroidal.

Conclusiones

El timo ectópico intratiroidal tiene una baja prevalencia; sin embargo, puede encontrarse incidentalmente en niños y habitualmente sin repercusión endocrinológica. La localización más frecuente es en la región media o baja del tiroides con forma fusiforme o redondeada, hipoecogénico en relación con el parénquima tiroideo, con múltiples imágenes hiperecogénicas lineales y/o puntiformes finas, sin vascularización al doppler color; similar al tejido tímico mediastínico. El conocimiento de esta entidad y de sus características clínicas y ecográficas nos permiten realizar un diagnóstico de sospecha y evitar procedimientos innecesarios.

SP2/d2d3-067 *Tiroides*

AGRANULOCITOSIS POR METIMAZOL

Fuentes Muñoz, I.[1]; Gómez Manchón, M.[1]; Ramírez Fernández, J.[1]; García-Quijada Gómez-Roso, M.[1]; Sánchez Trujillo, L.[1]; Silva Hernández, M.[2].

[1]Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España; [2]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

La agranulocitosis es una complicación grave e infrecuente del tratamiento con tionamidas, con una prevalencia del 0.2-1%. Suele ocurrir en los tres primeros meses tras el inicio del tratamiento y algunos estudios parecen relacionarlo con la dosis. El tiempo de recuperación de la cifra de neutrófilos es variable, de días a varias semanas, con el consiguiente riesgo de morbi-mortalidad por infecciones graves.

Descripción del caso clínico

Paciente de 14 años de edad remitida desde urgencias por sospecha de hipertiroidismo. Antecedentes de hipotiroidismo autoinmune en la madre, que precisó tiroidectomía por bocio multinodular y síntomas compresivos, y carcinoma papilar de tiroides en la abuela materna.

Referían edema pre-tibial y de párpados, nerviosismo, insomnio, temblor, polifagia y pérdida ponderal desde hacía dos meses. Aportaban estudio hormonal compatible con hipertiroidismo (TSH <0.008µU/ml; T4 libre 6.31ng/dl y TSI 11U/L). En la exploración física destacaban un bocio grado 2, exoftalmos leve bilateral, edema pretibial y temblor de ambas manos. La ecografía de tiroides presentaba hallazgos compatibles con tiroiditis y el ecocardiograma latido hiperdinámico sin datos de disfunción bi-ventricular. Se inició tratamiento con metimazol (30mg/día cada 8 horas) que se pudo disminuir al mes (20mg/día cada 12 horas) por normalización de función tiroidea. Recibió tratamiento con propranolol (máximo 20mg/día cada 12 horas) durante el primer mes.

Al mes y medio de tratamiento acudió a urgencias por cuadro de fiebre (máximo 39ºC), odinofagia y dolor mandibular de 12 horas de evolución. En la exploración presentaba hiperemia faríngea sin exudados e hiperplasia gingival. En análisis sanguíneo destacaba PCR de 31.7mg/L, leucopenia (1.100/µL) y neutropenia severa (10/µL). Se suspendió tratamiento antitiroideo e ingresó para observación y administración de antibioterapia empírica con amoxicilina clavulánico. Perfil tiroideo al ingreso: TSH 0.92µU/ml, T4 libre 0.8ng/dl y TSI 10.5U/L. Recibió tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) durante seis días, con recuperación de cifras de neutrófilos (4.700/µL) a las 24 horas de su finalización. En los sucesivos controles analíticos tuvo empeoramiento de la función tiroidea (TSH mínima 0.14mcU/mL, T4 libre 0.98ng/dl y T3 libre 3.23pg/ml), permaneciendo asintomática. Se le propuso tratamiento definitivo ablativo con radioyodo o quirúrgico, optando por la alternativa quirúrgica.

A los 16 días de la suspensión de metimazol se inició tratamiento con Lugol (5 gotas cada 8 horas) y vitamina D (800UI al día) durante siete días, hasta la cirugía.

Se realizó tiroidectomía total sin incidencias. Presentó PTH prequirúrgica 114pg/mL y postquirúrgica de 37pg/mL (descenso del 67%), alcanzando cifras mínimas de 34.2 pg/mL a las 24 horas. Se realizaron controles gasométricos seriados que fueron normales con calcio iónico mínimo de 1.1 mmol/L y sin clínica de hipocalcemia. Se inició tratamiento con levotiroxina oral (100mcg/día) a las 24 horas de la cirugía y se aumentaron aportes de vitamina D (1000UI/día). Desde entonces ha permanecido asintomática sin asociar otras complicaciones.

Conclusiones

- Ante la aparición de agranulocitosis por tionamidas se deberá suspender el tratamiento y no podrá ser sustituido por otro fármaco antitiroideo debido al riesgo de reactividad cruzada.
- Posiblemente dosis menores de metimazol al inicio disminuyan el riesgo de presentar agranulocitosis.
- El tiempo de recuperación de cifras de neutrófilos es variable, pudiendo emplearse G-CSF como terapia.
- Se deberá optar por tratamiento definitivo con radioyodo o cirugía, según la experiencia de cada centro.

SP2/d2d3-068 *Tiroides*

HIPERTIROIDISMO FAMILIAR NO AUTOINMUNE DE PRESENTACIÓN NEONATAL: DESCRIPCIÓN DE UNA NUEVA MUTACIÓN ACTIVADORA DEL RECEPTOR DE LA HORMONA ESTIMULANTE DEL TIROIDES

Aguilar Gómez, V.[1]; Armero Bujaldón, C.[2]; Bodoque Cubas, J.[1]; Moratalla Jareño, E.[1]; Moreno, J.C.[3]; Caimari Jaume, M.[1].

[1]Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España; [2]Hospital Comarcal d'Inca, Inca, Inca, España; [3]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

El hipertiroidismo neonatal es una patología poco frecuente, pero potencialmente grave, que precisa un diagnóstico y tratamiento temprano. Su etiología más común es autoinmune en hijos de madres afectas enfermedad de Graves, con una incidencia de 1 cada 50.000 recién nacidos. Dado que es derivada del paso transplacentario de anticuerpos maternos, su curso es autolimitado. A los 6 meses se han normalizado la gran mayoría, habiendo casos de persistencia hasta de 12 meses. Más infrecuentes son los casos de hipertiroidismo familiar no autoinmune por mutaciones activadoras del receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSHR). Según la guia de la Asociación Europea del Tiroides 2012 nos indica que suelen ser formas permanentes de herencia heterocigota autosómica dominante por lo que los neonatos hijos de madres afectas tienen un riesgo del 50% de padecerlo.

Descripción del caso/evolución

Neonata pretérmina de 33 semanas de gestación de PAEG, en la que se detecta en época neonatal hipertiroidismo con TSH indetectable (<0,01µUI/mL), T3L elevada (5.09pg/mL, valores de referencia: 2,79-4,42) y T4L normal (0,83ng/dl). Como antecedentes se trata de una gestación controlada, cesárea por riesgo pérdida bienestar fetal. Perinatal sin incidencias. Se realiza estudio de autoinmunidad (TPO, TSI) negativa y ecografía cerebral normal. Se descartan otros déficits hormonales presentando glucemias normales y analítica hormonal normal.
Se realiza estudio materno en el postparto pre-

sentando un hipertiroidismo no conocido con TSH <0.01µUI/mL, T4L y T3L elevadas (5,66ng/dl, valores de referencia 0.89–1.7ng/dL, y 7,25 pg/ml, valores de referencia 2.3–4.2pg/mL) y autoinmunidad negativa (TSI, Anti-tiroglobulina y TPO).

La paciente precisa iniciar tratamiento con metimazol a los 5 meses de edad por hipertiroidismo sintomático con irritabilidad (TSH <0.01µUI/mL, T4L 1.97ng/dl). Durante su seguimiento se intenta retirar la medicación antitiroidea en diversas ocasiones, no siendo posible por recurrencia de su hipertiroidismo. TSH indetectables durante todo el seguimiento.

Respecto a la madre, se detecta en el estudio ecográfico un bocio multinodular hiperfuncionante, por lo que se realiza tiroidectomía total a los 40 años edad, en la que en la anatomía patológica se observa carcinoma papilar variante folicular encapsulado. Ante hipertiroidismo persistente de debut neonatal de origen no autoinmune y dados los antecedentes maternos, se solicita estudio genético de sangre periférica en ambas y tejido tiroideo materno. Mediante secuenciación masiva se detecta en dichos tejidos de ambas una mutación en el exón 10 del gen del TSHR [(c.1907G>C (p.Cys636Ser)]. Dicha mutación no se encuentra descrita en una base de datos conocida, que indica su rareza poblacional, habiendo un único caso descrito en la bibliografía. La paciente se encuentra actualmente estable y en tratamiento con metimazol, sin haber aparecido complicaciones derivadas de la patología que presenta.

Conclusiones
Ante un hipertiroidismo neonatal permanente y de origen no autoinmune, se debe sospechar una causa de origen genético. Las mutaciones activadoras del receptor de la TSH son enfermedades raras con expresión clínica variable y su diagnóstico precoz puede evitar complicaciones derivadas del hipertiroidismo, como un mayor riesgo de prematuridad en el embarazo y un aumento del riesgo de carcinomas tiroideos, aunque éste último no está bien definido. La tiroidectomia y tratamiento sustitutivo posterior con levotiroxina se encuentra recomendado en las guías de praáctica clínica, así como el estudio al resto de familiares.

SP2/d2d3-069 *Diabetes/Páncreas endocrino*
STATUS CONVULSIVO COMO PRESENTACIÓN TARDÍA DE HIPERINSULINISMO CONGÉNITO. MUTACIÓN EN KCNJ11 (C.761C>T (P-PRO-245LEU) DE FRECUENCIA ALÉLICA MUY BAJA
García De Pablo, I.[1]; Saez Gallego, B.[1]; Diaz Martin, C.[1]; González Palau, A.[1]; Martínes Bugallo, F.[1]; Salamanca Fresno, L.[2].

[1]Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España; [2]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción
El hiperinsulinismo congénito es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en la infancia temprana. Su etilogía está relacionada con un grupo heterogéneo de alteraciones genéticas que afectan a determinadas enzimas (GDH, GK,SCHAD) o componentes del canal de potasio ATP-dependiente (ABCC8, KCNJ11). Ambos, provocan un estado de despolarización permanente de la célula beta y por lo tanto una secreción continua de insulina. Dependiendo de si las mutaciones son en línea germinal o somática la afectación será difusa o focal respectivamente.

Lo más habitual es la presentación neonatal 70-80%, frente a 20-30% de presentación tardía. La mayoría de estos últimos debutan como crisis o status convulsivo.

Es importante la sospecha precoz de esta patología dadas las secuelas neurológicas asociadas a hipoglucemia mantenida.

Descripción y evolución del caso
Paciente de 2 meses y 6 días con antecedentes de parto a término (40+6 SEG) de peso y talla adecuados (Percentiles 87 y 90), APGAR 7/10, no ingreso al nacimiento. No clínica de hipoglucemia ni hipoglucemias constatadas. Lactancia materna a demanda. Padres sin hipoglucemias.

Ingresa en UCIP por status convulsivo secundario a hipoglucemia (22mg/dl). Crisis generalizada que cede tras bolo de midazolam (01mg/kg) y se mantiene perfusión (0,1mg/kg/h), posteriormente asintomático. En estudio de muestra crítica se observa hipoglucemia 32mg/dl con cuerpos cetónicos negativos (0,2mmol/L), Insulina 8,49uUI/ml, AGL 0,54 mmol/L, péptido C 2,43ng/ml, insulina/glucosa > 0,3 con lo que se diagnostica de hiperinsulinismo congénito persistente de presentación tardía. Normalidad en estudio de metabolopatías, amonio, láctico y pirúvico, ejes hormonales, RMN y EEG. Se inicia Diazóxido a 5 mg/kg/día con mala respuesta, precisando aumento de dosis hasta 20mg/kg/d, añadiendo hidroclorotiazida hasta 4 mg/kg/d. Pese a ello precisa aportes de hasta 23mg/kg/min (nutrición enteral con Fantomalt por SNG+STP) por lo que se considera no respondedor a Diazóxido. Inicio de Octreótido subcutáneo a 5mcg/kg/d inicialmente con buena respuesta pero progresivamente precisa aumento hasta 16mcg/kg/d. Se realiza traslado a centro especializado en realización de 18Fluoro-Dopa PET-TAC. Se observa lesión hipermetabólica focal en extremo distal de cola del páncreas. Ante el hallazgo se decide in-

tervención quirúrgica realizando pancreatectomía subtotal con colocación de PEG. Buena evolución posterior, manteniendo glucemias en rango sin medicación adicional. Inicialmente nutrición cada tres horas por PEG y posteriormente nutrición por boca sin suplementación, con tomas cada 3 horas. Cierre de PEG 2meses tras intervención sin complicaciones. Curación total con glucemias en rango (monitorizadas con Dexcom G6) tras 6 meses de la intervención. Desarrollo piscomotor hasta la fecha sin alteraciones.

En estudio genético se observa mutación c.761C>T (p.Pro245Leu) en heterocigosis en el gen KCNJ11. Variante heredada del padre. Esta mutación se ha descrito con una frecuencia alélica muy baja (MAF 0,000003979), habiendo únicamente descrito un paciente de etnia árabe con misma mutación pero en homocigosis. Este paciente tampoco tuvo respuesta a Diazóxido y respuesta parcial a Octreótido, siendo necesaria pancreatectomía subtotal.

Conclusiones
Como conclusión recalcar la importancia de una sospecha y un diagnóstico precoz de esta patología para establecer una acción terapéutica temprana para evitar hipoglucemia persistente y sus secuelas neurológicas. Importante estudio etiológico posterior con realización en centro experimentado de 18Fluoro-dopa PET-TAC en caso de hipoglucemias refractarias persistentes de cara a la realización de intervención quirúrgica.

SP2/d2d3-070 *Diabetes/Páncreas endocrino*
100 AÑOS DEL DESCUBRIMIENTO DE LA INSULINA. IMPLEMENTACIÓN DE LOS DIFERENTES ANÁLOGOS EN NUESTRO MEDIO
Sarasua Miranda, A.[1]; Diez Lopez, I.[2]; San Martin Orayen, A.[1]; Maeso Mendez, S.[1]; Espina Diez, M.J.[1].

[1]OSI Araba - HU Araba., Vitoria, España; [2]OSI Araba - HU Araba. BIOARABA. UPV, Vitoria, España.

Hace casi 100 años se llegó a un importante punto de inflexión por lo que se refiere a la esperanza de vida de las personas diabéticas de todo el mundo; el descubrimiento de la insulina.

En 1936, Hagedorn tuvo la ingeniosa idea de combinar la insulina con una proteína, la protamina, y zinc y su NPH fue usada casi mayoritariamente en Pediatría hasta finales de 2003, donde la glargina U100 hace su aparición. Desde entonces han sido varios los análogos ultrarápidos e insulinas lentas que han ido llegando al mercado, sobre todo en la última década. En paralelo se han generalizado el uso de medidores/monitores de glucemia e incluso de bombas de insulina.

Objetivo
Evaluar la experiencia clínica en la incorporación de diferentes análogos de insulina y tecnología en nuestra consulta actualmente.

Métodos
Pacientes DM1 de más de 6 meses desde el debut en seguimiento en consultas de especialidad de nuestro centro. Valoración de edad, sexo, edad del debut, HbA1c, tipo de tecnología usada. Estudio descriptivo IBM SPSS Stastistics 19.0.

Resultados
71 niños (35♂), edad media 9.8 a [2-17]. HbA1c (DCA): 7.9% [6.1-9.2], tiempo del debut 3.9a [0.8-10.1], peso medio -0.32 SDS [-1.2,+0.8], IMC medio – 0.28 SDS [-1.4,+0.9]. 84 % uso de MDI, 6 bombas de insulina.

El 98% usan algún sistema de monitorización o control no capilar de glucosa (1 paciente rechaza), bien tipo monitorización continua por edad < 4ª o unido a ISCI o bien tipo flash. De las 6 bombas, usan lispro (4/6), aspártico (1/6) y otro glulisina (1/6).

De los MDI, como análogos lentos è NPH 0/65, detemir 12/65 (85% son < 6 años), U100 10/65, U300 35/65 degludec 8/65. La indicación ha sido por edad, confort, dosis disociadas mañana/noche, control de variabilidad y switch por mal ajuste de basal previa. De los MDI, como análogos rápidos è Actrapid 0/65, lispro 30/65 (1 U200 off labellpor dosis), aspartico 10/65, ultrafast (15/65) y glulisina 10/65. La indicación ha sido por edad, confort, dosis / necesidad de medias y bolígrafo a tal efecto y switch por mal ajuste de análogo previo. 68/71 pacientes (100% de > 4ª) están con glucagón inhalado.No hubo impedimento por Inspección médica en ninguna prescripción salvo salvo en 1 caso (perteneciente a otra área sanitaria) con BAQSIMI.

Hipoglucemias severas previas con pérdida de conciencia previas en el <5% de los casos (0.03 casos paciente/año). ISCI ofertada al 70% de las familias. Tasa de rechazo inicial del 80% por parte de la familia o del mismo paciente.

Conclusión
Asumimos que este estudio puede plantear algunas deficiencias debido al tamaño de la muestra, pero nuestro estudio demuestra la implantación de los análogos más modernos en la consulta, de la tecnología de medición pero la necesidad de avanzar en el uso de las bombas de insulina.

SP2/d2d3-071 *Diabetes/Páncreas endocrino*
EXPERIENCIA CLÍNICA TRAS LA IMPLANTACIÓN DEL GLUCAGÓN INHALADO - BAQSIMI®

Diez Lopez, I.[1]; Sarasua Miranda, A.[2]; Espina Diez, M.J.[2]; Maeso Mendez, S.[2]; San Martin Orayen, A.[2].

[1]OSI Araba - HU Araba. BIOARABA. UPV, Vitoria, España; [2]OSI Araba - HU Araba, Vitoria, España.

El 14/01/2021 la Comisión Europea autoriza la comercialización Baqsimi® 3 mg (*glucagón nasal*), un medicamento en polvo, listo para ser usado, en el tratamiento de la *hipoglucemia grave* en adultos, adolescentes y niños mayores de cuatro años con diabetes mellitus. Baqsimi® es el primer y único tratamiento disponible de glucagón por vía nasal aprobado en la Unión Europea (UE), y ha sido diseñado como tratamiento de rescate en los casos de hipoglucemia grave, siendo absorbido tras su administración de forma pasiva en la mucosa nasal. Es decir, no requiere ser inhalado.

Se presenta en un envase compacto, ligero y listo para usar, que contiene una sola dosis de 3 mg; no necesita refrigeración y puede conservarse a temperaturas de hasta 30ºC.

Los datos de seguridad obtenidos de estos estudios demostraron que glucagón nasal es bien tolerado como tratamiento de emergencia de la hipoglucemia grave en pacientes adultos y pediátricos con diabetes de 4 años en adelante.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en la población adulta asociadas con su uso fueron aumento del lagrimeo (36 %), irritación del tracto respiratorio superior (34 %), náuseas (27 %), dolor de cabeza (21 %) y vómitos (16 %).

Objetivo
Evaluar la experiencia clínica en la incorporación de BAQSIMI en la práctica clínica habitual.

Métodos
Pacientes DM1 de más de 4 años, escolarizados, desde el debut en seguimiento en consultas de especialidad de nuestro centro. Uso previo de GLUCAGEN hipoKIT. Valoración de edad, sexo, peso, talla, IMC (Carrascosa 20210), edad del debut, HbA1c. Estudio descriptivo IBM SPSS Stastistics 19.0.

Resultados
68 niños mayores de 4 años (35♂), edad media 9.5 a [4-17]. HbA1c (DCA): 7.7% [6.8-9.2], tiempo del debut 3.8a [0.8-10.1], peso medio -0.32 SDS [-1.2,+0.8], IMC medio – 0.28 SDS [-1.4,+0.9]. 93% uso de MDI, 5 bombas. 100% acertaron uso de glucagón inhalado. No hubo impedimento por Inspección médica salvo en 1 caso (perteneciente a otra área sanitaria). Hipoglucemias severas previas con pérdida de conciencia previas en el <5% de los casos (0.03 casos paciente/año). Número de recetas realizadas 70. (67 unicas + 3 multiples).

3 episodios de hipoglucemia severa (perdida de conciencia, crisis) (2 en el mismo paciente) asociadas a ejercicio + ingesta incompleta y/o calculo incorrecto bolo. Los 3 casos en MDI. Uso de Baqsimi en los 3 casos. Recuperación del episodio SIN secuelas y de forma casi inmediata. Sintomas manifestados: lagrimeo (33 %), irritación del tracto respiratorio superior (33 %), náuseas (33 %), dolor de cabeza (66 %) y vómitos (33 %). Valoracion paterna: excelente (3/3).

Conclusión
Asumimos que este estudio puede plantear algunas deficiencias debido al tamaño de la muestra, pero nuestro estudio demuestra la eficacia del glucagón inhalado en situación de emergencia en vida real, la buena tolerancia del mismo y su excelente acogida por las familias.

SP2/d2d3-072 *Diabetes/Páncreas endocrino*
CONTROL METABÓLICO TRAS INICIO DE INFUSIÓN DE INSULINA CON SISTEMA HÍBRIDO DE ASA CERRADA

Poses Veiga, S.; Íñigo Gil, J.; Pallarés Alameda, M.; Romero Pérez, M.D.M.; Jiménez Crespo, M.B.; Bermúdez De La Vega, J.A.

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

Introducción
La Diabetes Mellitus 1 (DM1) es una de las patologías en las que el progreso tecnológico ha conseguido mayor mejoría en el control metabólico y la calidad de vida de los pacientes. Las bombas de infusión de insulina con sistema híbrido de asa cerrada con ajuste automático de insulina basal y correcciones automáticas de hiperglucemia, son el último de estos avances. En nuestro servicio hemos iniciado esta terapia durante el 2021 en 27 pacientes con DM1.

Objetivos
Descripción de las características de estos pacientes y de los parámetros de control de su enfermedad antes y después del cambio de terapia.

Material y métodos
Estudio unicéntrico, retrospectivo, descriptivo en 27 pacientes pediátricos que inician terapia con sistema híbrido de asa cerrada (*Minimed 780G*) en 2021. Recogida de datos en la visita previa y a los 3 meses de su inicio. Análisis de los ítems: sexo, edad, tiempo de evolución desde el debut de la DM1, tratamiento previo, hemoglobina glicosilada capilar (HbA1c), tiempo en hipoglucemia (glucemia <70mg/dl), tiempo en rango (glucemia 70-180 mg/

dl), tiempo en hiperglucemia (glucemia >180 mg/dl), coeficiente de variación (CV), necesidad de visitas a Urgencias por hipo/hiperglucemias graves tras el inicio del nuevo sistema.

Resultados
Durante 2021, en nuestro servicio, hemos procedido al inicio de este sistema en 27 pacientes. Todos ellos estaban en tratamiento con bomba de infusión de insulina de otro modelo, salvo uno que estaba en tratamiento con múltiples dosis. El 63% (17) de los pacientes son varones y el 37% (10), mujeres. La edad media de los pacientes en el momento del inicio de la terapia fue de 10.6 años, y la media de años de evolución desde el debut de su DM1 es de 6.1 años. Hemos comparado los parámetros de control de la enfermedad en la última consulta previa al inicio de la terapia y a los 3 meses de su comienzo, obteniendo que la media de HbA1c previa era de 7.6% y que disminuye hasta 6.9% a los 3 meses. No obtenemos mejoría en el tiempo en hipoglucemia tras comenzar la nueva terapia (media de 2.22% previo y 3% a los 3 meses). Se constata un aumento medio de un 5.7% del tiempo en rango (media de 61.5% previo y de 67.2% a los 3 meses) y un descenso del 9% de tiempo en hiperglucemia (del 35.4% al 26.4%). El CV no sufre cambios tras 3 meses del nuevo tratamiento (de 35.4% a 34.8%). Ninguno de estos 27 pacientes ha precisado acudir a Urgencias por hipo o hiperglucemias graves tras el cambio de terapia.

Conclusiones
En nuestra serie de 27 pacientes, se evidencia la mejoría de la HbA1c, tiempo en rango y tiempo en hiperglucemia a los 3 meses de haber iniciado el nuevo sistema. Dado que la mayoría de nuestros pacientes llevan poco tiempo desde el cambio de terapia, solo hemos podido analizar los datos a los 3 meses de su comienzo, lo que puede que condicione que no se obtenga mejoría en el tiempo en hipoglucemia. Continuaremos el seguimiento de estos pacientes para evaluar si durante el mismo el control de la enfermedad mejora aun más con respecto a las terapias previas.

SP2/d2d3-073 *Diabetes/Páncreas endocrino*
AUMENTO DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA: CONSECUENCIA DE LA PANDEMIA COVID19
García Alonso, L.[1]; Fontenla Seco, P.[1]; Fernández Filgueira, M.[1]; Fontenla Seco, Y.[2].

[1]Hospital de Pontevedra, Pontevedra, España; [2]Centro de Investigación en Tecnología Inteligente. USC, Pontevedra, España.

Introducción
La cetoacidosis diabética (CAD) supone la complicación más grave de la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) siendo la forma de presentación en el 25-40% de los debuts diabéticos (1). Secundario a la pandemia por SARS-COV-2, responsable de la enfermedad por coronavirus (COVID-19 se produjo una reestructuración en la atención primaria para la valoración presencial de los pacientes lo que supuso el retraso en el diagnóstico de algunas patologías.

Objetivo
El objetivo de este estudio fue evaluar la frecuencia de cetoacidosis diabética como forma de presentación de la DM1 en pacientes pediátricos desde el inicio de la pandemia.

Material y método
Se realizó un estudio retrospectivo observacional en pacientes pediátricos menores de 15 años ingresados en un hospital de segundo nivel en periodo comprendido entre septiembre del 2018 y septiembre del 2021. Se analizó la frecuencia de cetoacidosis observada desde el 15 marzo 2020, momento en el que se inicia el confinamiento en España, hasta el 15 septiembre del 2021; los datos objetivados se compararon con un periodo de igual duración previo al inicio de la pandemia (15 septiembre 2018 al 15 marzo 2020).

Resultados
Durante el periodo de estudio se recogieron datos de 41 pacientes con diabetes tipo 1 diagnosticada entre septiembre del 2018 y septiembre del 2021. En el grupo prepandemia (15 septiembre 2018 al 15 de marzo 2020) obtuvimos un tamaño muestral de 25 pacientes, con una media de edad de 8.44 años y una mediana de edad de 8 años. En el grupo pandemia (15 marzo 2020 al 15 septiembre 2021) obtuvimos un tamaño muestral de 16 pacientes, con una media de edad de 8.5 y una mediana de edad de 9 años. En el grupo pandemia la CAD fue la manera de presentación en el 62% de los casos frente a un 32% en el grupo prepandemia. Se analizaron los datos estratificando según la severidad de la CAD: la cetoacidosis diabética leve estuvo presente 18% de los pacientes del grupo pandemia frente a un 16% de la prepandemia; en el caso de la cetoacidosis moderada el grupo pandemia presentaba una prevalencia del 25% frente a un 8% del grupo control y la cetoacidosis grave un 18% en el grupo pandemia frente al 8% del grupo prepandemia.) En el periodo previo a la pandemia la proporción de CAD es 0.32 y en la pandemia es 0.625. El valor alfa es 0.0549, casi significativo a un valor 0.05. De igual manera se evaluó la posibilidad de que existiese una mayor proporción de pacientes con CAD de carácter grave, moderado o leve en el periodo pandemia en comparación con el grupo preprandemia. Sin embargo, no se han apreciado diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de pacientes con CAD moderada, grave o leve entre los grupos prepandemia y pandemia.

Conclusiones
Durante el periodo de la pandemia (marzo 2020-septiembre 2021) se ve una tendencia clara de aumento de los casos de cetoacidosis diabética como forma de debut de la diabetes mellitus en comparación con 18 meses anteriores sin encontrar en nuestras cohortes diferencias estadísiticamente significativas.

Las causas subyacentes pueden ser multifactoriales, reflejando el retraso en la valoración de los pacientes en la atención primaria, la reducción de los servicios médicos y el miedo a acercarse al sistema de atención de salud.

SP2/d2d3-074 *Diabetes/Páncreas endocrino*
INFLUENCIA DE LA PANDEMIA DE SARS-COV-2 EN LA FORMA DE DEBUT DE LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y EN SU RESERVA PANCREÁTICA

Sanchez Escudero, V.[1]; Exposito Raspeño, M.[2]; Marques Cabrero, A.[2]; Remedios Mateo, L.[2]; Gonzalez Vergaz, A.[2]; Garcia Lacalle, C.[2].

[1]Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, España; [2]Hospital Universitario Severo Ochoa, LEGANES, España.

Introducción
La pandemia de SARS-COV-2 parece estar asociada a un incremento de los casos de diabetes mellitus tipo 1 y de su severidad al debut, por mecanismos aún no dilucidados totalmente.

Objetivo
Evaluar las posibles diferencias en la forma de presentación de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y en su reserva pancreática al diagnóstico antes y durante la pandemia.

Materiales y métodos
Se recogieron 31 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 que ingresaron con debut diabético entre 2018-2019 prepandemia (grupo1) y 2020-2021 durante la pandemia (grupo 2). Se utilizaron los criterios de la ISPAD para definir cetoacidosis (CAD).

La determinación de glucosa y HbA1c se realizó en un Cobas c701 (Roche) en muestra de sangre venosa. La insulina (mcu/ml) y el péptido C (ng/ml) mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia en un autoanalizador Cobas 601. La cetonemia se obtuvo de muestra de sangre capilar con el medidor Freestyle optium neo (Abbot).

La reserva pancreática se determinó en ayunas a través del test de glucagón mediante la administración de 0,03 mg/kg de glucagón iv (máximo 1 mg) con medición del péptido C basal y a los 6 minutos. Se realizó con el paciente ingresado, en los 7 primeros días y en normoglucemia.

El análisis estadístico se realizó con SPSS.21. Se consideró estadísticamente significativo p <0,05.

Resultados
Se recogieron 31 pacientes con una media de edad de 9,5 años ±4,0 (rango 1,3 -16) y 71,0% varones; 13 en el grupo 1 y 18 en el grupo 2. No existían diferencias significativas en cuanto a la edad ni el sexo entre ambos.

Encontramos mayor gravedad en la forma de presentación al debut en el segundo grupo con un 66,6% de CAD versus 23,0% en el primero (p=0,01). Un 38,4% de hiperglucemia con cetosis frente a 27,7% y 5,5% de hiperglucemia sin cetosis frente a 38,4% entre el grupo de pandemia y prepandemia respectivamente. Además, existían diferencias significativas en los valores de glucosa, pH y cetonemia con mayor severidad para aquellos que debutaron durante la pandemia. No encontramos diferencias en los niveles de HbA1c, insulinemia basal ni péptido C basal (Tabla 1).

Al determinar la reserva pancreática se objetivó menor respuesta del péptido C en los pacientes del grupo 2 frente a los del 1 de forma significativa: aumento x1,75 ±0,26 en grupo pandemia versus x1,98 ±0,34 en grupo prepandemia (p=0,04). Sin embargo, no se encontraron diferencias según la forma de presentación. No existía correlación significativa entre el incremento del péptido C con el péptido C basal, HbA1c ni la gasometría al debut. Aunque los requerimientos de insulina al alta fueron mayores en el grupo 2 que en los del 1 (0,78 UI/kg/d ±0,28 frente a 0,63 UI/kg/d ±0,26) estas diferencias no fueron significativas (p=0,15).

Conclusiones
- La cetoacidosis como forma de presentación de debut diabético ha experimentado un aumento durante la pandemia de SARSCOV-2
- Los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 durante la pandemia presentan una menor reserva pancreática, con peor respuesta en el test de glucagón, que los pacientes con debut en los años previos.

Tabla 1. Diferencias en la forma de presentación de diabetes mellitus 1 en el grupo 1 (2018/2019) versus grupo 2 (2020-2021)

	2018/2019	2020/2021	significación
Glucosa (mg/dl)	380,3	477,6	p=0,05
pH	7,34	7,24	P=0,01
Bicarbonato(mmol/l)	18,8	15,5	ns
Exceso de bases (mmol/l)	-5,5	-10,9	ns
Cetonemia	1,9	4,4	p=0,007
HbA1c (%)	10,98	12,19	ns
Insulina basal (mcu/ml)	4,81	4,52	ns
Péptido C basal (ng/ml)	0,69	0,50	ns

SP2/d2d3-075 *Diabetes/Páncreas endocrino*
ESTUDIO DE LA CALIDAD DE SUEÑO EN CUIDADORES DE PACIENTES CON DIABETES TIPO 1

Bahíllo Curieses, M.P.[1]; Vidueira Martínez, A.M.[2]; Rodríguez Del Rosario, S.[2]; Benito-Sendin Plaar, K.[2]; Nieto De La Marca, M.D.L.O.[2]; Díaz Soto, G.[1].

[1]Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España.

Introducción
La diabetes tipo 1 (DM1) es una enfermedad común de la infancia en la que los padres asumen una responsabilidad considerable en el cuidado. El cuidado y la vigilancia durante las 24 horas y la necesidad de realización de controles glucémicos nocturnos con corrección de hipo e hiperglucemias, puede contribuir a la alteración del sueño de los padres y a la deprivación crónica del mismo.

Objetivo
Analizar la calidad de sueño en los cuidadores de pacientes pediátricos con DM1 en tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI) y MFG (monitorización flash de glucosa), con sistemas HCL o con bomba de insulina (ISCI) con MFG, comparado con un grupo control de cuidadores de niños sanos.

Método
Estudio descriptivo transversal de los pacientes con DM1 en seguimiento en una consulta de endocrinología pediátrica en tratamiento con MDI + MFG, ISCI + MFG, sistemas HCL. Se recogieron datos clínicos y glucométricos. En los cuidadores se evaluó la calidad de sueño mediante el cuestionario validado de Pittsburgh. Los controles se seleccionaron entre todos los niños y cuidadores sanos que acudieron a consulta durante el periodo de estudio.

Resultados
Se analizaron 81 pacientes (48,7% mujeres, 93,8% participación). En el 80,3 % el cuidador principal era la madre (edad media 45,9±5,9 años, 42,1% no trabajaban, 38,6% trabajan a tiempo parcial, 11,1 % con turnicidad). Las características clínicas y de control metabólico se reflejan en la tabla. La duración media del sueño es de 8,9±1,0 horas en niños DM1 y 5,9±1,0 horas en el cuidador principal. El 90,7% de los cuidadores de niños con DM1 tienen una puntuación >5 en el cuestionario de Pittsburgh, sin diferencias entre tratamientos. La puntuación del cuestionario de Pittsburgh fue superior en cuidadores de niños con DM1 que en los controles (10,6 +/- 3,9 vs 4,3±2,4). Al realizar un análisis multivariante evaluando la escala de sueño como variable dependiente solo mantuvo la significación estadística el hecho de trabajar o no del cuidador principal (β=9,628, p<0,05) no encontrándose diferencias en el resto de parámetros (sexo, edad, TIR, TBR, número de hijos, turnicidad, tipo tratamiento).

Conclusiones
1. El promedio de horas de sueño diario de los cuidadores tanto de niños con DM1 como sanos es inferior a las recomendaciones. 2.- La calidad de sueño de los cuidadores de niños con DM1 reflejada por el cuestionario validado de Pittsburgh está alterada en la mayoría, siendo patente sobre todo cuando se compara con una población control. 3.-No encontramos una calidad de sueño diferente del cuidador según el tipo de tratamiento recibido quizás en relación con el pequeño tamaño muestral.

	ISCI+MFG	HCL	MDI+MFG	Controles	P
Número pacientes	14	15	47	50	-
Edad media cuidador (años)	47,3±5,3	44,0±5,4	46,0±5,7	44,1±4,5	ns
Edad media niño (años)	13,9±2,1	11,8±3,8	12,7±2,8	9,6±3,1	p<0,05
Sexo (mujeres)	57,1%	53,3%	44,7%	62,0%	ns
Tiempo evolución DM1 (años)	7,0±2,8	6,7±3,7	4,3±3,5	-	p<0,05
HbA1c (%)	6,8±0,5	6,4±0,3	6,5±0,5	-	ns
GMI (%)	6,7±0,6	6,5±0,1	6,7±0,5	-	ns
TIR (%)	71,9±9,2	84,1±4,2	75,3±14,3	-	p<0,05
TBR (%)	6,9±5,7	3,5±2,1	4,7±4,3	-	ns
TAR (%)	21,3±11,2	17,9±21,4	20,4±13,4	-	ns
Glucemia media (mg/dl)	140,7±19,5	131,7±6,7	140,9±20,0	-	ns
CV (%)	38,9±6,5	32,1±3,5	33,9±7,4	-	p=0,063
Horas promedio sueño cuidador principal	5,6±1,0	6,3±0,7	5,9±1,1	6,8±0,9	ns
Horas promedio sueño niño	8,7±0,8	9,2±1,0	8,9±1,0	9,5±0,8	ns
Puntuación media Cuestionario de Pittsburg	11,6±3,6	10,6±4,1	10,2±3,9	4,3±2,4	p<0,05

SP2/d2d3-076 *Diabetes/Páncreas endocrino*
CARACTERÍSTICAS DE LOS DEBUTS DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN EL PERIODO POST-PANDEMIA Y COMPARACIÓN CON LOS DEBUTS EN UN PERIODO PREVIO

Regueras Santos, L.; Fernández Rodríguez, A.N.; Fernández Villar, A.M.; Gutiérrez Alonso, S.; Quiroga González, R.; Martínez Badas, J.P.

Complejo Asistencial de León, León, España.

Introducción
La pandemia debida al SARS COV2, está afectando a la salud de la población pediátrica en muchos aspectos socio-sanitarios, el objetivo de este trabajo es conocer si durante el periodo de aparición de la COVID19 los debuts diabéticos han cambiado en nuestra población infantil.

Material y métodos
Estudio descriptivo, observacional y retrospectivos. Análisis de las diferentes variables epidemiológicas y clínicas de los casos de debuts diabéticos durante los años 2020-2021 (grupo post aparición de COVID) y compararlos con los debuts diabéticos de los años 2007 al 2017 (grupo preCOVID). El análisis estadístico se realiza con el programa SPSS.

Resultados
En grupo preCOVID (N 64) la media de casos al año fue de 5,81+/-2,48, en el grupo postCOVID (N 12) 6 casos/año. La edad media de los pacientes en el grupo preCOVID fue 8,15 +/- 3,4 y 7,2 +/- 3,8 años en el grupo post-COVID, sin diferencias significativas. El 50% del grupo preCOVID eran varones y el 66% en el grupo postCOVID. Los meses del año con mayor incidencia en el grupo preCOVID fueron invierno (29,6%) y verano (26,5%) sin embargo en el periodo postCOVID fueron otoño principalmente (50%) e invierno (25%). En los pacientes que debutaron durante el periodo post COVID en ningún caso referían haber pasado 30 días antes la enfermedad por SARS COV2, a todos se les hizo PCR de SARS COV2 previo al ingreso y en todos los casos fueron negativas. Si comparamos la gravedad de los pacientes en le debut de la diabetes mellitus en los dos periodos de tiempo, en el grupo preCOVID debutaron con cetoacidosis diabética (CAD) sólo el 36% (23 casos), siendo grave el 26%, moderada en el 34% y leve en el 40%, sin embargo en el grupo post COVID tenían al debut CAD el 83% (10 casos), siendo grave el 30%, moderada el 50% y leve sólo en el 20%.

Comentarios
- En nuestra población no ha habido un incremento de casos de debut diabéticos desde la aparición del SARS COV2.
- Los debuts que ha habido en nuestro hospital no se han relacionado con haber pasado ò estar pasando la enfermedad por SARS COV2.
- Parece que en el periodo postCOVID han debutado con mayor grado de CAD respecto a los años previamente analizados.

SP2/d2d3-077 *Diabetes/Páncreas endocrino*
ESTUDIO COMPARATIVO DE CONTROL METABÓLICO EN 32 PACIENTES TRAS CAMBIO A DISPOSITIVO DE INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA DE INSULINA CON SISTEMA HÍBRIDO AVANZADO DE ASA CERRADA

Sáez Gallego, B.[1]; García De Pablo, I.[1]; Díaz Martín, C.[1]; Ovejero García, T.[2]; Díaz Marrero, S.[1]; Espino Sánchez, J.R.[1].

[1]Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España; [2]Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, España.

Introducción
Los avances en el tratamiento de la DM1 vienen de la introducción de nuevas tecnologías, entre las que constan sistemas de monitorización de glucosa, sistemas de infusión subcutánea contina de insulina y la asociación de ambos. La introducción de estos dispositivos en el tratamiento de lo pacientes con DM1 ha conllevado mejorías en el control metabólico con disminución de objetivos de control de glucosa y mejoría calidad de vida de los pacientes y sus familias. Uno de los últimos avances tecnológicos en la terapia de la DM1 es el sistema de infusión subcutánea continua de insulina híbrido de asa cerrada avanzado, Medtronic Minimed 780G™+sensor Guardian 3. Este sistema corrige automáticamente la glucosa ajustando la insulina basal y administra automáticamente bolos correctores de insulina según las lecturas del sensor para llevar la glucosa a objetivo. Es el único sistema que se puede variar el objetivo de glucosa prefijado: 100 mg/dl, 110 mg/dl o 120 mg/d).

Objetivos
Evaluar el impacto de la implementación del sistema 780G™ en el control metabólico en un grupo de pacientes pediátricos con DM1.

Material y métodos
Estudio retrospectivo observacional longitudinal de pacientes DM1 a los que se les ha implantado Medtronic Minimed 780G™. Se comparan datos de las descargas de los dispositivos de 1 mes antes del cambio (71,9% Minimed 640G™, 15.6% 670G™ y 12.5% MDI+SMCG), con descargas tras inicio del nuevo dispositivo en modo automático (1, 3 y 6 meses). Se realiza comparación estadística con t-student para muestras apareadas de los pacientes que llegan al siguiente tiempo de estudio.

Resultados
Se incluyen 32 pacientes (edad 11.8 años (4 -17,1), 68.8% varones, evolución de diabetes de 7.7 años

(1.4-16)). Tras implantación de 780G™ se objetiva un tiempo en modo automático 96% al mes, 93% a los 3 meses y 94.2% a los 6 meses. Aumento significativo del tiempo en rango (70-180 mg/dl) tras 1 mes de tratamiento con 780G™ ((n=32) antes 58% ± 11,9 DE vs después 70,1% ± 8,2 DE (p<0,05)); a los 3 meses ((n=28) 58.5% ± 12.6 DE vs 69.7% ± 7.5 DE, (p<0,05)) y a los 6 meses ((n=20) 55.7% ± 12 DE vs 67.8% ±9.7 DE (p<0,05)). Encontramos disminución significativa del tiempo en hiperglucemia nivel 1 y 2 (180-250 y >250 mg/dl) y del indicador de control de glucosa (ICG media del 7.33% antes, 7% al mes y a los 3 meses, se mantiene en 7.12% a los 6 meses). El porcentaje de pacientes que consiguen el objetivo de TR>70% y de ICG <7% aumenta significativamente al inicio del tratamiento y permanece estable a los 6 meses. No se encuentran diferencias significativas en el tiempo en hipoglucemia, en la variabilidad glucémica ni en las necesidades de insulina o el porcentaje de insulina que se administra en forma de bolus. No se registran eventos adversos.

Conclusiones
El tratamiento con el sistema 780G™ se muestra como un dispositivo seguro y eficaz en el control de los pacientes con DM1. Mejora el control glucémico de los pacientes pediátricos con DM1 desde el inicio del tratamiento, tanto a corto como a medio plazo, aumentando el tiempo en rango, disminuyendo el tiempo en hiperglucemia y el ICG, sin aumentar la tasa de hipoglucemias.

SP2/d2d3-078 *Diabetes/Páncreas endocrino*
EFECTOS DE LA TERAPIA MODULADORA DEL CFTR EN EL METABOLISMO HIDROCARBONADO DE LOS PACIENTES CON FQ

Yesquen Salcedo, P.; Campos, A.; Mogas, E.; Yeste, D.; Gartner, S.; Clemente León, M.

Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona, España.

Introducción
El desarrollo e introducción de moduladores de la proteína CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) está cambiado el paradigma del tratamiento de la fibrosis quística; incluye potenciadores (ivacaftor), que incrementan la conductancia del canal CFTR, y correctores (lumacaftor, tezacaftor, elexecaftor) que mejoran el transporte de CFTR a la superficie celular. Esta nueva terapia mejora notablemente la función pulmonar, la frecuencia de exacerbaciones, el peso y la calidad de vida de los pacientes con FQ. Sin embargo, los efectos en el metabolismo hidrocarbonado aún no están bien definidos.

Metodología
Estudio retrospectivo y longitudinal.
Criterios de inclusión: pacientes ≥ 10 años con diagnóstico genético de FQ que han iniciado terapia moduladora con: ivacaftor y lumacaftor o ivacaftor y tezacaftor, o triple terapia con elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor y que tengan estudio del metabolismo hidrocarbonado, TTOG ± monitorización continua de glucosa (MCG), antes del inicio de la terapia y posterior. Ambas pruebas realizadas en condicional basales, sin exacerbaciones de la enfermedad de fondo ni corticoterapia en el momento de la prueba ni 4 semanas previas.

TTOG clasifica a los pacientes en tolerancia normal (NTG), alterada (ATG) o diabetes (DRFQ). La MCG (IproTM2-Medtronic) se realizó durante 6 días con ejercicio y dieta habituales, y clasificamos a los pacientes en NTG: <4,5% del tiempo de monitoreo >140 mg/dl, ATG: ≥4,5% del tiempo de monitoreo >140 mg/dl o un pico de glucosa ≥200 mg/dl y DRFQ: ≥2 picos de glucosa ≥200 mg/dl en días diferentes.

Resultados
Siete pacientes (3 femeninas) con una media de edad de 16,13 años (10,25 – 20,50), 5 de ellos (71%) con mutación en homocigosis F508del y 2 (29%) en heterocigosis F508del, con HbA1c <6% antes del inicio de la terapia y en el control; excepto el paciente nº6 que inició con una HbA1c de 7,9%.

Los pacientes con alteración del metabolismo hidrocarbonado previo mejoraron y un 14% (n=1) que no presentaba alteración previa empeoró. Dos pacientes permanecieron sin cambios, uno de ellos con solo 7 meses de tratamiento.

De aquellos que mejoraron, 2 fueron en el TTOG, uno según la MCG (el TTOG permaneció sin cambios, paciente nº2) y uno en el TTOG y en la MCG (paciente nº7). El paciente nº6 recibía alimentación por SNG, insulina por DRFQ y era candidato a trasplante pulmonar antes del inicio de la triple terapia moduladora; actualmente no recibe alimentación por SNG, se suspendió la insulina a los 16 meses del inicio de la terapia y ya no es candidato a trasplante pulmonar por mejoría de la función pulmonar.

La MCG control de la paciente nº5 tuvo 11 picos de glucosa postprandiales >200 mg/dl y el TTOG, realizado el mismo día antes del sensor, mostró glucosas normales (92-138 mg/dl).

Conclusiones
- La terapia moduladora parece mejorar el metabolismo de los hidratos de carbono en aquellos pacientes con alteración previa.
- El efecto de la terapia moduladora sobre el metabolismo hidrocarbonado de los pacientes

Pacientes con terapia moduladora del CFTR y estudio del metabolismo hidrocarbonado

Nº	Terapia	F/M	Edad (años)	Estudio pre-terapia		Tiempo hasta el control (meses)	Estudio control	
				TTOG	MCG: glucosa mínima - máxima (mg/dl). % del tiempo >140 mg/dl.		TTOG	MCG: glucosa mínima - máxima (mg/dl). % del tiempo >140 mg/dl.
1.	A	F	10,25	**ATG (INDET)**	--	17	**NTG**	
2.	B	M	14,58	NTG	**ATG** (45 -180. 5%)	13	NTG	**NTG** (75-166. 3%)
3.	B	M	15,50	NTG	NTG (72-112. 0%)	7	NTG	--
4.	B	M	17,25	NTG	NTG (60-139. 0%)	13	NTG	--
5.	B	F	17,33	NTG	**NTG** (40-184. 3%)	18	NTG	**Diabético** (53-285. 18% y 6 picos >200 mg/dl en días diferentes)
6.	C	M	17,50	**DRFQ**	--	21	**ATG**	no
7.	B	F	20,50	**ATG**	**ATG** (51/157. 5%)	19	**NTG**	**NTG** (73-162. 2%>140)

A: lumacaftor e ivacaftor. **B:** tezacafot e ivacaftor. **C:** Triple terapia: ivacaftor, tezacaftor y elexacaftor.

F: femenino. M: masculino.

con FQ es aún incierto. Se requieren estudios prospectivos más extensos.

- La MCG es más sensible que el TTOG en detectar cambios en el metabolismo hidrocarbonado en los pacientes con FQ.

SP2/d2d3-079 *Diabetes/Páncreas endocrino*
COMPARACIÓN DE INSULINA REGULAR SUBCUTÁNEA, INSULINA RÁPIDA SUBCUTÁNEA, PAUTA BASAL BOLUS, E INSULINA INTRAVENOSA PARA EL TRATAMIENTO DEL DEBUT CON CETOSIS/CETOACIDOSIS LEVE-MODERADA EN PEDIATRÍA

Ariza Jimenez, A.B.; Almeda Luna, C.; De La Rosa Rosa, A.; De La Camara Moraño, C.

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

Introducción

La guía de la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) reconoce la insulina subcutánea, regular o rápida, como una posibilidad de tratamiento en el debut con cetoacidosis/cetosis leve-moderada, sin complicaciones y pH > 7, en caso de no disponer de insulina intravenosa. Dado que este tratamiento se puede realizar sin necesidad de ingreso en unidad de cuidados intensivos y supone un inicio de educación de la técnica de inyección más temprano, nos planteamos utilizar este terapia como método habitual en todos los casos de estas características.

Objetivo

Comparar la seguridad/eficacia de las posibilidades de tratamiento de la cetoacidosis/cetosis diabética pediátrica leve-moderada: la insulina subcutánea intermitente de acción rápida, la insulina regular subcutánea intermitente, la infusión intravenosa de insulina y la pauta basal-bolus sin corrección de cetosis previa.

Métodos

Estudio descriptivo retrospectivo de casos y controles con muestreo consecutivo no probabilístico de los menores de 14 años diagnosticados de cetoacidosis/cetosis leve-moderada al debut, en un hospital de tercer nivel, en un periodo de 6 años (febrero de 2014-febrero de 2020). Los criterios diagnósticos incluyeron: nivel de glucosa en sangre >200 mg/dl, cetonemia >1, pH venoso >7 y bicarbonato >5 mEq/l. DATOS RECOGIDOS: Edad, sexo, glucemia, gasometría, cetonemia, cantidad de insulina administrada para corregir la cetoacidosis/cetosis, tiempo de recuperación de la cetoacidosis/cetosis, días de hospitalización, y complicaciones.

Resultados

De 70 debuts con una media de edad de 7,7 años (0,5-13 años), el 53 % (37/70) eran varones. Los distintos parámetros por grupos se aprecian en la tabla 1. El tiempo de negativización de cetoacidosis/cetosis fue similar en todos los grupos, salvo en basal-bolus que precisó más horas. La estancia hospitalaria fue similar salvo en el grupo de insulina iv., lo que se podría explicar por el pH y bicarbonato menor de este grupo y el hecho de que comenzó la educación diabetológica más tarde. No hubo recurrencia, mortalidad o eventos graves en ningún grupo.

Tabla 1. Comparación de los parámetros de los cuatro grupos terapéuticos a estudio

	Perfusión insulina (control) (n 12)	Insulina Rápida sc. (n 23)	Insulina Regular sc. (n 14)	Basal-bolus (n 21)
Edad	8,60	6,98	12,14	8,33
Sexo varon/mujer (%)	75/25	47,8/52,2	50/50	47,6/52
Glucemia	524,17	461,91	395,26	384,57
pH	7,14	7,29	7,29	7,36
Bicarbonato	10,94	17,38	17,68	22,29
Cetonemia	4,36	4,78	4,11	3,3
Negativización (horas)	32	31,39	31,79	49,43
Dias ingreso	8,5	6,65	6,43	6,14
UI insulina/kg	0,1	0,16	0,2	0,84

UI: Unidades internacionales; kg: Kilogramo; sc: subcutánea.

Conclusiones
Para controlar la cetoacidosis/cetosis diabética leve/moderada en los debuts pediátricos, la insulina subcutánea es una alternativa. No existieron diferencias entre el grupo de insulina regular sc y el grupo de insulina rápida sc. La pauta basal-bolus supuso más tiempo hasta la negativización de cetosis/cetoacidosis, pero no más estancia hospitalaria. Ningún grupo presentó complicaciones.

SP2/d2d3-080 *Diabetes/Páncreas endocrino*
PERCEPCIÓN DE HIPOGLUCEMIA EN PACIENTES CON DM1 MEDIANTE CUESTIONARIO VALIDADO
Bolsa Ferrer, I.T.; Civitani Monzón, E.; García Castellanos, M.T.; Morte Coscolín, P.; Vara Callau, M.; De Arriba Muñoz, A.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción
La DM1 es la enfermedad endocrinológica más prevalente en la infancia.

Entre sus complicaciones agudas destaca la hipoglucemia ya que supone una importante barrera para conseguir un buen control metabólico, además de influir en la calidad de vida de los pacientes.

Objetivo
Analizar la capacidad de detección de hipoglucemias en pacientes pediátricos con DM1.

Material y métodos
Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo en el que se analizan los datos de pacientes pediátricos con DM1 (2-18 años) en tratamiento con insulina en MDI o ISCI en seguimiento en un hospital terciario.

Contestaron de forma anónima el cuestionario de percepción de hipoglucemia de Clarke modificado, encuesta de 8 preguntas sobre la frecuencia de hipoglucemias y los síntomas de alarma. Se añadieron 5 preguntas sobre el manejo de la hipoglucemia.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos expresándolos mediante medidas de tendencia central y dispersión. Por último, se utilizó el estadístico Chi Cuadrado para relacionar entre sí las diferentes preguntas.

Resultados
La muestra está formada por 216 pacientes. La media de edad es de 12,4±3,6 años (48,6% mujeres, 51,4% varones). 69% MDI, 31% ISCI. 81% sensor Freestyle, 12% Guardian, 6,5% Dexcom. La media de uso del sensor fue 83,6±20,1%.

La edad media al debut fue 6,8±3,6años, HbA1c 11,1±2,3%. El 36,1% presentó CAD al debut (33,8% grave, 48,6% moderada, 17,6% leve).

Actualmente, tras 5,4±3,6años, la HbA1c media es 7,3±1,1%. El TIR es 58,5±17%, el tiempo en hipoglucemia 4,3±7,2% y en hiperglucemia 36,8±17,7%. El CV 37,4±7,3%.

La dosis diaria de insulina es de 0,94±1,1 unidades/kg/día (44,4±12,1% basal, 55,6±12,4% bolus).

La encuesta fue respondida en el 68,5% de los casos por los pacientes, el 14,4% por la madre, el 4,6% por el padre y el 11,6% de forma conjunta.

Los resultados de la encuesta se pueden consultar en la tabla 1.

El 92,6% de los pacientes que siempre tiene síntomas con las hipoglucemias son capaces de detectarlas con glucemias entre 60-69mg/dl; por el contrario, el 80% de los que ya no tienen síntomas precisan valores <50mg/dl para detectarlas (p= 0,000).

Los pacientes que dicen tener siempre síntomas comprueban menos las hipoglucemias mediante glucemia capilar (27%) frente a los que ya no presentan síntomas (75%) (p= 0,010).

En cuanto a la predicción de las hipoglucemias por sus síntomas, los pacientes que más hipoglucemias sintomáticas tienen son los que se sienten más preparados para predecirlas (p= 0,000). Sin embargo, con las hipoglucemias asintomáticas ocurre lo contrario y son los que menos hipoglucemias asintomáticas tienen los que más creen que pueden detectarlas (p= 0,034).

Por último, destacar que los pacientes que necesitan niveles de glucemia <40 mg/dl para detectar las hipoglucemias son los que menos pueden predecirlas por sus síntomas, mientras que los que las detectan con niveles de 60-69 mg/dl se sienten más capacitados para detectarlas (p= 0,000).

Conclusiones
- Los pacientes que afirman poder detectar las hipoglucemias por sus síntomas tienen más hipoglucemias sintomáticas que asintomáticas y las detectan con glucemias más elevadas. Sin embargo, son los que menos las comprueban en glucemia capilar.
- Los pacientes que tienen más hipoglucemias sintomáticas son los que se sienten más preparados para predecir las hipoglucemias por sus síntomas.

Pregunta y porcentajes de respuesta	N
1: Categoría que mejor le describe 1. Siempre tengo síntomas cuando mi azúcar está bajo en sangre → 56,5% 2. Algunas veces tengo síntomas cuando mi azúcar en sangre está bajo →38% 3. Ya no tengo síntomas cuando mi azúcar en sangre está bajo → 5,5%	216
2: ¿Ha perdido alguno de los síntomas que solía presentar ante una bajada de azúcar (hipoglucemia)? 1. SÍ → 18,6% 2. No → 81,4%	215
3: En los últimos 6 meses. ¿Con qué frecuencia ha tenido episodios de hipoglucemia grave SIN pérdida de conocimiento (episodios en los que se haya sentido confundido, desorientado, cansado y sin posibilidad de tratar usted mismo la situación de hipoglucemia)? 1. Nunca → 51,6% 2. Una/dos veces → 23,7% 3. 1 vez cada dos meses → 6% 4. Una vez al mes → 6% 5. >1 mes →12,6%	215
4. En el último año, ¿con qué frecuencia ha tenido episodios de hipoglucemia grave CON pérdida de conocimiento (episodios acompañados de pérdida de conciencia o convulsiones que hayan requerido la administración de glucagón o glucosa intravenosa) 1. Nunca → 94,9% 2. < 5 → 3,7% 3. > o = 5 → 1,4%	216
5. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido lecturas inferiores a 70 mg/dl CON síntomas? 1. Nunca → 9,7% 2. 1/3 veces → 50,5% 3. 2 o 3 veces semana → 23,6% 4. 4 o 5 veces semana → 12% 5. Casi cada día → 4,2%	216
6. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido lecturas inferiores a 70 mg/dl SIN síntomas? 1. Nunca → 39,1% 2. 1/3 veces → 36,3% 3. 2 o 3 veces semana → 15,3% 4. 4 o 5 veces semana → 6,5% 5. Casi cada día → 2,8%	215
7. ¿Hasta cuánto ha de bajar su azúcar en sangre para notar síntomas? 1. 60-69 mg/dl → 74,3% 2. 50-59 mg/dl → 17,3% 3. 40-49 mg/dl → 5,1% 4. <40 mg/dl → 3,3%	214
8. ¿Hasta qué punto puede decir por sus síntomas que su azúcar en sangre es bajo? 1. Nunca → 4,2% 2. Casi nunca → 9,8% 3. Algunas veces → 26,6% 4. Casi siempre → 39,3% 5. Siempre → 20,1%	214
9. ¿Cómo trata las hipoglucemias? 1. Azúcar → 6% 2. Glucosa → 22,7% 3. Zumo → 15,3% 4. Caramelos/chuches → 2,3% 5. Chocolate → 9% 6. Otros → 13,4% 7. Más de una opción → 39,4%	216
10. ¿Comprueba con glucemia capilar las hipoglucemias? 1. Siempre → 35,2% 2. Casi siempre → 27,8% 3. A veces → 32,9% 4. Nunca → 4,2%	216
11. ¿Espera 15 minutos tras la toma de hidratos de carbono para comprobar de nuevo la glucemia capilar? 1. Sí → 63% 2. No → 13% 3. A veces → 24%	216
12. Tras los 15 minutos, ¿toma algún hidrato de carbono lento? 1. Sí → 29,3% 2. No → 23,7% 3. A veces → 47%	215
13. ¿Qué tipo de hidrato de carbono lento suele tomar? 1. Fruta → 7,1% 2. Pan → 8,1% 3. Galletas → 25,2% 4. Leche → 12,9% 5. Otros → 4,3 % 6. Más de una opción → 42,4%	210

Tabla 1. Porcentajes de respuestas al cuestionario de Clarke modificado

SP2/d2d3-081 *Diabetes/Páncreas endocrino*
PERCEPCIÓN DE HIPOGLUCEMIA Y RELACIÓN CON EL CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES CON DM1

Bolsa Ferrer, I.T.; Ferrer Duce, M.P.; Morte Coscolín, P.; García Castellanos, M.T.; Ferrer Lozano, M.; De Arriba Muñoz, A.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción
La DM1 es la enfermedad endocrinológica más prevalente en la infancia.

Las hipoglucemias son una de las principales complicaciones de la DM1 y el miedo a estas empeora el control metabólico.

Objetivo
Establecer una relación entre el control metabólico y la capacidad para detectar hipoglucemias en pacientes con DM1.

Material y métodos
Estudio retrospectivo observacional. Se analizan datos de pacientes pediátricos con DM1 (2-18 años) en seguimiento en un hospital terciario.

Contestaron de forma anónima el cuestionario de percepción de hipoglucemia de Clarke, encuesta de 8 preguntas sobre la frecuencia de hipoglucemias y los síntomas de alarma. Se añadieron 5 preguntas sobre el manejo de las hipoglucemias. Se revisaron los datos de control metabólico en el momento de contestar la encuesta.

Se realizó un análisis descriptivo (medidas de tendencia central y dispersión) y se utilizaron los estadísticos Chi Cuadrado y ANOVA.

Resultados
216 pacientes, edad media 12,4±3,6 años (48,6% mujeres, 51,4% varones). 69% MDI, 31% ISCI. 81%Freestyle, 12%Guardian, 6,5%Dexcom; su uso fue 83,6±20,1%.

Edad al debut 6,8±3,6años, HbA1c 11,1±2,3%. El 36,1% presentó CAD al debut (33,8% grave, 48,6% moderada, 17,6% leve).

Tras 5,4±3,6 años, HbA1c 7,3±1,1%, TIR 58,5±17%, tiempo hipoglucemia 4,3±7,2%, hiperglucemia 36,8±17,7%, CV 37,4±7,3%.

La dosis de insulina es 0,94±1,1 unidades/kg/día (44,4±12,1% basal, 55,6±12,4% bolus).

La encuesta fue respondida en el 68,5% por los pacientes, 14,4% por la madre, 4,6% el padre y 11,6% conjunta.

La frecuencia de hipoglucemias asintomáticas se relaciona con la edad, la HbA1c y la edad al debut y el tiempo que pasan en hipoglucemia tipo 2. De esta manera, los pacientes que más hipoglucemias asintomáticas tienen son mayores (p= 0,008), tienen mayor HbA1c (p=0,004) y mayor edad al debut (p=0,003) y pasan más tiempo en hipoglucemia tipo 2 (p=0,001) (tabla 1). Los que tienen más sintomáticas son mayores (p=0,002) y llevan más tiempo de evolución de la enfermedad (p=0,033).

En relación con la persistencia de aparición de síntomas con las hipoglucemias, los pacientes que han perdido alguno de sus síntomas son mayores (p=0,042), utilizan más unidades de insulina (p=0,032) y mayor porcentaje de insulina basal (p=0,045).

Los que mejor pueden predecir las hipoglucemias mediante sus síntomas son mayores (p=0,000) y llevan más tiempo de evolución (p=0,009) y, en general, los que menos usan el sensor pueden predecir peor sus hipoglucemias (p=0,001). Además, los pacientes de mayor edad tienen un menor umbral de detección de las hipoglucemias (p=0.000).

Sobre el manejo de hipoglucemias, los mayores (p=0,000) y que debutaron a edad más tardía (p=0,038) tienden a comprobar menos las hipoglucemias en glucemia capilar; los que llevan menor tiempo de evolución de la enfermedad (p=0,007) y pasan menos tiempo en hiperglucemia (p=0,021) tienden a comprobarlas más. Los pacientes menores (p=0,009) y los que menor glucemia media tienen (p=0,027) son los que más comprueban su glucemia tras la toma de hidratos de carbono.

Conclusiones
- El perfil de pacientes que siempre presenta síntomas de hipoglucemia es de mayor edad, con menores necesidades de insulina y menor porcentaje de basal.
- Los mayores y con más tiempo de evolución presentan más hipoglucemias sintomáticas que asintomáticas en comparación con los de menor edad.
- Los que mejor pueden predecir sus hipoglucemias son los pacientes mayores y con mayor tiempo de evolución. Sin embargo, tienden a comprobar menos las hipoglucemias con glucemias capilares.
- El uso del sensor facilita la detección de hipoglucemias.

Pregunta 2: ¿ha perdido algún síntoma?						
	Sí		No	p		
Edad	13,5 ± 3,1		12,2 ± 3,7	0,042		
Unidades insulina	1,3 ± 2,5		0,9 ± 0,3	0,032		
%basal	48,1 ± 13,8%		43,6 ± 11,7%	0,045		
Pregunta 5: frecuencia de hipoglucemias sintomáticas						
	Nunca	1/3 veces	1/3 sem	4/5 sem	p	
Edad	9,8 ± 4,3	12,8 ± 3,6			0,004	
	9,8 ± 4,3		12,5 ± 3,1		0,026	
	9,8 ± 4,3			13,5 ± 3,0	0,003	
T evol	3,8 ± 3,2			7,0 ± 4,0	0,019	
Pregunta 6: frecuencia hipoglucemias asintomáticas						
	Nunca	1/3 veces	1/3 sem	4/5 sem	p	
Edad	13,2 ± 2,9		11,0 ± 3,8		0,021	
Edad debut	7,9 ± 3,4			4,9 ± 4,0	0,021	
HbA1 debut	11,7 ± 2,6%		10,1 ± 2,0%		0,007	
T hipo 2	0,5 ± 1,0%			1,9 ± 2,4%	0,002	
		0,3 ± 0,6 %		1,9 ± 2,4%	0,000	
			0,5 ± 0,9%	1,9 ± 2,4%	0,005	
Pregunta 7: umbral detección hipoglucemia						
	60-69	50-59	40-49	<40	p	
Edad	13,3 ± 2,9	10,6 ± 4,3			0,000	
	13,3 ± 2,9		8,2 ± 3,7		0,000	
Pregunta 8: predicción de hipoglucemias por síntomas						
	Nunca	Casi nunca	A veces	Casi siempre	Siempre	p
Edad	9,7 ± 6,1			13,9 ± 2,9		0,004
	9,7 ± 6,1				13,1 ± 2,5	0,045
		10,6 ± 3,7		13,9 ± 2,9		0,001
		10,6 ± 3,7			13,1 ± 2,5	0,048
			10,8 ± 3,7	13,9 ± 2,9		0,000
			10,8 ± 3,7		13,1 ± 2,5	0,009
Tpo evol	1,9 ± 2,6			6,0 ± 3,4		0,019
	1,9 ± 2,6				6,0 ± 3,8	0,031
Uso sensor	87,3 ± 8,4%	65,7 ± 30,1%				0,047
		65,7 ± 30,1%	87,2 ± 15,9%			0,000
		65,7 ± 30,1%		86,1 ± 17,4%		0,000
		65,7 ± 30,1%			82,7 ± 21,4%	0,015
Pregunta 10: comprobación hipoglucemias						
	Siempre	Casi siempre	A veces	Nunca	p	
Edad	10,9 ± 3,8	12,8 ± 3,2			0,011	
	10,9 ± 3,8		13,3 ± 3,2		0,000	
	10,9 ± 3,8			16,0 ± 2,2	0,000	
		12,8 ± 3,2		16 ± 2,2	0,040	
Edad debut	6,5 ± 3,6			10,1 ± 3,9	0,020	
		6,8 ± 3,4		10,1 ± 3,9	0,042	
			6,8 ± 3,4	10,1 ± 3.9	0,042	
Tpo evol	4,2 ± 3,4		6,2 ± 3.6		0,004	
Tpo hiper	33,4 ± 18,0%			50,0 ± 19,1%	0,037	
Pregunta 11: comprobación hipoglucemias tras HC						
	Sí	No	A veces	p		
Edad	11,8 ± 3,6		13,3 ± 3,3	0,031		
Gluc media	168,9 ± 30,8	185,6 ± 36,4		0,041		
		185,6 ± 36,4	165,5 ± 33,1	0,027		

Tabla 1. Resumen resultados estadísticos de respuestas al cuestionario de Clarke y datos de control metabólico.

SP2/d2d3-082 *Diabetes/Páncreas endocrino*
ALTERACIÓN GLUCÉMICA E HIPERLIPIDEMIA: POSIBLE ASOCIACIÓN EN DIABETES MODY-8
Itza Martín, N.; Gomes Porras, M.; Salamanca Fresno, L.; Mora Palma, C.; González Casado, I.; Campos Barros, A.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción
La diabetes tipo MODY es después de la diabetes tipo 1, el tipo de diabetes más frecuente en la infancia. El avance de la genética molecular ha permitido su clasificación y diagnóstico, habiéndose descrito hasta el momento 14 subtipos. La diabetes MODY-8, está causada por mutaciones en heterocigosis en el gen de la Carboxil-Éster Lipasa (*CEL*), localizado en el cromosoma 9q34. Se caracteriza por inicio de alteraciones glucémicas antes de los 25 años, sustitución grasa del parénquima pancreático con hiperlipidemia y disfunción pancreática exocrina lentamente progresiva. Presentamos 2 casos de diabetes MODY-8 atendidos en la consulta de endocrinología pediátrica de un hospital terciario.

Caso 1
Niña de 7 años remitida por glucemias capilares en ayunas comprendidas entre 100 y 124mg/dl. Ausencia de clínica cardinal y sin antecedentes personales o familiares de interés. Peso: 23 kg (-0.85DE), talla: 131cm (+0.79DE), IMC: 13.4% (-1.35DE). Se le realizaron las siguientes pruebas complementarias: perfil lipídico con colesterol total de 187mg/dl (LDL: 139mg/dl, HDL: 44mg/dl), función hepática y eje tiroideo dentro de la normalidad. HbA1c de 5.4 %. Autoinmunidad pancreática negativa. SOG: glucemia basal: 124mg/dl, a los 120´: 129mg/dl. Insulina 7 µU/ml y un péptido C de 0,9ng/ml.

Caso 2
Niño de 12 años remitido para estudio de sobrepeso, sin antecedentes personales de interés. Peso: 59 kg (+1.35DE), talla: 152cm (+0.09DE), IMC: 25,75% (+1,72DE). Antecedentes familiares desconocidos. Se le realizaron las siguientes pruebas complementarias: perfil lipídico (colesterol total: 200mg/dl, HDL: 39mg/dl, LDL: 149mg/dl), función hepática y eje tiroideo dentro de la normalidad. HbA1c: 6.2%. SOG: glucemia basal: 95mg/dl, a los 30´: 149mg/dl, a los 60´: 136mg/dl con insulina 219Uu/ml. I/G: 1,6. Autoinmunidad pancreática negativa.

Estudios moleculares
Las muestras de ADN de ambos pacientes se estudiaron mediante panel de NGS (panel MonDIA-BV4.1) dirigido al análisis de 482 genes implicados/asociados a disglucemias. Las variantes detectadas se clasificaron según criterios ACMG y se priorizaron utilizando criterios de confianza y calidad, cobertura (20x/pb >95%), frecuencia alélica (FA) en población control <1% (gnomAD controls), impacto ("missense", "nonsense", "frameshift", "splicing effect") y predicción *in silico* de patogenicidad (CADD V1.4, score > 20).

Evolución y resultados
El caso 1 presenta la variante de cambio de sentido NM_001807.4(CEL):C.1436A>G, p.(Gln479Arg), en el exón 10 de CEL en heterocigosis. La misma tiene FA máxima de 0.009517% (gnomAD V2.1.1), afecta a un aminoácido conservado, localizado en el dominio Carboxilesterasa tipo B y ha sido clasificada como deletérea por los predictores bioinformáticos CADD, FATHMM y SIFT (clasif. ACMG: VUS).

El caso 2 presenta la variante de cambio de sentido NM_001807.6:c.1477A>C, p.(Lys493Gln), en el exón 10 de CEL en heterocigosis (FAM 0.238229%), igualmente localizada en el dominio Carboxilesterasa tipo B y con similar predicción de patogenicidad (clasif. ACMG: VUS).

Hasta el momento los pacientes no han presentado datos de disfunción pancreática exocrina y se controlan con medidas dietéticas y ejercicio. El estudio de sus progenitores está en curso.

Conclusiones
Las variantes patogénicas del gen *CEL* han sido relacionadas con la etiología de diabetes MODY-8. Las variantes encontradas son potencialmente relevantes para el fenotipo clínico de estos pacientes. A pesar de no presentar en el momento del diagnóstico disfunción exocrina pancreática, la asociación de alteraciones glucémicas con autoinmunidad negativa e hiperlipidemia puede hacer sospechar alteraciones en el gen *CEL* y su diagnóstico precoz, permitir realizar un plan de control y tratamiento individualizado para detectar posibles complicaciones asociadas.

SP2/d2d3-083 *Suprarrenales*
CRISIS ADDISONIANA GRAVE SECUNDARIA A ADRENALITIS AUTOINMUNE. SECUENCIA TEMPORAL COMPATIBLE CON VACUNA SARS-COV-2
García De Pablo, I.[1]; Díaz Martín, C.[1]; Sáez Gallego, B.[1]; Roa Prieto, M.[2]; Dorta Luis, I.J.[1]; Ontoria Betancort, M.C.[1].

[1]Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España; [2]Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España.

Introducción
La insuficiencia suprarrenal primaria fuera del periodo neonatal tiene una frecuencia muy baja. Dentro de las etiologías que nos encontramos en este período, la causa orgánica más frecuente es la au-

toinmune, formando muchas veces parte de Síndromes Poliglandulares Autoinmunes. Más infrecuente todavía es la presentación de estos pacientes como crisis Addisoniana.

Tras la vacunación masiva de la población frente a SARS-CoV-2, se han descrito casos de enfermedades autoinmunes posiblemente desencadenadas por la misma. El cuadro más conocido es la "Trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por la vacuna (VITT)" producido con vacunas de ARNm. Esto se debe a que se ha demostrado reactividad cruzada por mimetismo molecular entre los anticuerpos dirigidos contra la proteína S del SARS-CoV-2 y diferentes antígenos tisulares, pudiendo explicar la aparición o exacerbación de enfermedades autoinmunes.

Descripción y evolución del caso
Paciente de 13 años y 11 meses con único AP de Asperger y desnutrición, ingresa en planta de hospitalización por cuadro de fiebre, vómitos y diarrea, asociado a cuadro de astenia y debilidad en los últimos 3 meses. Refieren inicio de debilidad tras administración de segunda dosis de la vacuna SARS-CoV-2 (Vacuna de ARNm) que provocó cuadro autolimitado de fiebre de 24 horas, comenzando 5 días después con cuadro de astenia y vómitos por lo que acuden a urgencias donde se ingresa durante 24 horas por deshidratación, hipotensión (82/40), hipoglucemia (58mg/dl), hiponatremia (126mmol/L) con discreta hiperpotasemia (5,89mmol/l) y acidosis metabólica (bicarbonato 9 mmol/L). Reposición hídrica y de glucosa, cediendo los vómitos y mejoría gasométrica por lo que se da de alta. Debilidad en aumento, hiperpigmentación cutáneo-mucosa y pérdida de peso (-3Kg). Ingresa nuevamente por cuadro similar, donde se procede a traslado a UCIP por crisis Addisoniana grave con hipotensión 66/24, debilidad extrema, taquicardia (107 lpm), relleno capilar enlentecido (3-4 segundos) y vómitos en poso de café. Analíticamente presentaba hiponatremia (126mmol/L), hiperpotasemia (6,1mmol/L), cortisol basal < 1mcg/dl, ACTH > 2000pg/ml, ALD basal <1,1ng/dl.

Se canaliza vía central, se administran tres cargas de volumen (20ml/kg) y se inician bolos de corticoides (100mg/m2/d) hasta en 4 ocasiones, precisando inicio de drogas vasoactivas (NA) para estabilización. Reposición hídrica para deshidratación del 10%. Inicio de fludrocortisona (90mcg/m2/d) a los 3 días, realizando como complicación derrame pleural bilateral que no precisa drenaje (máx 1cm) y ascitis. Disminución de hidrocortisona hasta dosis fisiológica y fludrocortisona a 55mcg/m2/d. Resolución de alteraciones iónicas y metabólicas junto con mantenimiento de tensiones en rango.

En estudio etiológico; postividad para anticuerpos anti 21-hidroxilasa (15,15 VN:0-1) por lo que ante la posibilidad de Síndrome Poliglandular Autoinmune tipo 1 se solicitan anticuerpos para paratiroides, INF-alfa y estudio genético que resultan normales, así como AI tiroidea. Normalidad de ejes hormonales, aminoácidos, ácidos orgánicos, ácidos grasos de cadena muy larga, inmunoglobulinas y poblaciones linfocitarias, serologías víricas, VIH, TBC, cultivos y TAC abdominal.

Conclusión
Como conclusión destacar la necesidad de sospechar esta entidad en pacientes con vómitos, hiponatremia, hipoglucemia e hiperpotasemia y realizar tratamiento intensivo dada la baja incidencia y la gravedad del cuadro.

Deberíamos plantear dados los antecedentes de otras enfermedades AI descritas y la posible reactividad cruzada descrita previamente, que en nuestro paciente el desencadenante de su enfermedad podría estar relacionado con la administración de la vacuna SARS-CoV-2.

SP2/d2d3-084 *Suprarrenales*
SÍNDROME DE CUSHING DE ORIGEN ENDÓGENO: REVISIÓN DE CASOS EN UN HOSPITAL TERCIARIO
Nebot Martín, R.; Moreno Macián, F.; De Mingo Alemany, C.; León Cariñena, S.; Herrero, A.

Hospital universitari i politecnic la fe, Valencia, España.

Introducción
El síndrome de Cushing (SC) agrupa una serie de signos y síntomas derivados de la exposición prolongada a corticoides. En la edad pediátrica es infrecuente, la incidencia es de 2-5 casos/millón de habitantes/año y solo un 10-15% de casos ocurre en la infancia. Las causas ACTH-dependientes son la enfermedad de Cushing (adenoma hipofisario) y la secreción ectópica de ACTH. Las causas ACTH-independientes pueden ser la exposición exógena (corticoterapia prolongada) o la secreción mantenida y autónoma de cortisol por las glándulas suprarrenales (tumores suprarrenales, enfermedad suprarrenal pigmentaria primaria, enfermedad adrenocortical bilateral macronodular). La causa más frecuente en la infancia es el SC exógeno, mientras que las causas endógenas más frecuentes son los adenomas hipofisarios en niños mayores de cinco años (75% de los casos después del SC exógeno) y los tumores suprarrenales por debajo de cinco años. La enfermedad suprarrenal pigmentaria primaria ocurre casi siempre asociada al Complejo Carney (95% de los casos). Los tumores ectópicos y la enfermedad adrenocortical macronodular son excepcionales en la infancia.

El SC habitualmente tiene una presentación insidiosa en la edad pediátrica, con más de dos años de evolución hasta que se diagnóstica. Los signos y síntomas son similares independientemente de la causa. El cambio del aspecto, la progresiva ganancia de peso y el retraso de crecimiento son los síntomas más precoces y característicos.

Descripción de los casos

Se describen una serie de 5 casos de SC endógeno diagnosticados en un hospital terciario en los últimos 10 años (tabla 1).

2 casos presentaron un SC ACTH-dependiente secundario a un microadenoma hipofisario mientras que 3 casos fueron secundarios a un SC ACTH-independiente por diferentes causas (tumor suprarrenal, Síndrome de McCune Albright y enfermedad suprarrenal nodular pigmentaria primaria).

Para el diagnóstico, en todos los casos se realizó un estudio que confirmara el hipercortisolismo (ritmo circadiano del cortisol, cortisoluria y test de Nugent) y, una vez confirmado, se realizaron los test correspondientes para determinar el origen (ACTH-dependiente o independiente). En algunos casos, este diagnóstico no es sencillo debido a la difícil interpretación de algunos resultados de las pruebas diagnósticas.

El tratamiento en la mayoría de los casos fue curativo y con recuperación del fenotipo posteriormente. En el caso de los microadenomas hipofisarios, se realizó una cirugía transesfenoidal y una cirugía transcraneal, con resección completa de los adenomas. Como complicación, uno de los pacientes desarrolló un panhipopituitarismo secundario permanente. En el caso del tumor suprarrenal, la resección completa del mismo también resolvió el SC y la enfermedad suprarrenal nodular pigmentaria primaria precisó de una suprarrenalectomía bilateral.

SINDROME DE CUSHING ACTH-DEPENDIENTE							
Causa	**Edad**	**Clínica**	**EF**	**Clave diagnóstica**	**Tratamiento lesión/complicaciones**	**AP**	**Genética**
Microadenoma hipofisario	7,5 a	- Aumento peso (5-6 meses). - Pubarquia precoz.	- Fenotipo Cushing (obesidad central, cara de luna llena, giba dorsal). - Pubarquia II.	- **Confirmado hipercortisolismo.** - **ACTH:** 37,7 pg/mL (no suprimida) → origen central - **RM hipofisaria:** nódulo hipocaptante en la adenohipófisis. - **Estudio de extensión** (tumor ectópico): negativo	Resección transesfenoidal fallida. Resección de la lesión hipofisaria vía transcraneal. Panhipopituitarismo secundario permanente.	Adenoma hipofisario.	Mutación en el gen NF1 (proteína NF1 truncada)
Microadenoma hipofisario	9 a	- Pubarquia precoz. - HTA.	- Pubarquia III - Hipertricosis. - Acné facial. - HTA.	- **Confirmado hipercortisolismo.** - **ACTH:** 12,3 pg/Ml (no suprimida) -> origen central - **RM hipófisis:** no concluyente (hipocaptación inespecífica) - **Estudio de extensión** (tumor ectópico): negativo - **RM suprarrenales:** normal - **Cateterismo venoso central:** sugestivo de adenoma hipofisario.	Resección transesfenoidal. Déficit temporal de ACTH.	Adenoma hipofisario.	Genética MEN 1: negativo
SÍNDROME DE CUSHING ACTH-INDEPENDIENTE							
Causa	**Edad**	**Clínica**	**EF**	**Clave diagnóstica**	**Tratamiento lesión/complicaciones**	**AP**	**Genética**
Tumor suprarrenal productor de corticoides	10 m	- Detención del crecimiento. - Ganancia de peso. - Aumento del vello. - HTA.	- Aspecto cushing (cara de luna llena, giba dorsal). -Hipertricosis. - HTA	- **Confirmado hipercortisolismo.** - **ACTH:** < 3,0 pg/mL (suprimida) → origen periférico. - **RM suprarrenal:** masa suprarrenal derecha de aproximadamente 50x 30 x62 mm.	Resección tumoral completa	Adenoma suprarrenal	Exoma dirigido a adenoma suprarrenal: negativo
Cushing neonatal secundario a síndrome de McCune-Albright	Periodo neonatal	- HTA. - Hepatopatía. - Cardiopatía (hipertrofia biventricular). - Quiste ovárico (pubertad precoz periférica) → Sospecha de Síndrome McCune Albright.	- HTA. - Máculas hipercrómicas grandes en tórax, espalda y muslos. - Pubertad precoz periférica.	- **Confirmado hipercortisolismo.** - **ACTH:** < 3,0 pg/mL (suprimida) → origen periférico. - **Test de frenación con dosis única y elevada de dexametasona:** cortisol 125,10 µg/dL (no frenación) → origen periférico - **RNM suprarrenal:** Hipertrofia de ambas glándulas suprarrenales.	- Síndrome de Cushing: Metirapona - Quistes ováricos: Letrozol, no tratamiento quirúrgico.	X	- Estudio McCune Albright en sangre periférica: negativo - Estudio McCune Albright en tejido: no realizado
Enfermedad suprarrenal nodular pigmentaria primaria	4 a	- Aumento de peso (7 m). - Pubarquia precoz. - Astenia y escasa tolerancia al ejercicio.	- Fenotipo Cushing (obesidad central, cara de luna llena, giba dorsal). - Pubarquia III.	- **Confirmado hipercortisolismo.** - **ACTH:** < 3,0 pg/mL (suprimida) → origen periférico. - **Test de supresión con DXM a dosis elevadas:** cortisol basal 17,10 µg/dL / cortisol post-test 20 µg/dL (no suprime) → origen periférico. - **Test de Liddle clásico:** cortisoluria basal 1307 µg/24h / Cortisoluria post-test 1741 µg/24h: aumento paradójico de la cortisoluria → origen periférico. - **RM suprarrenal:** normal.	Suprarrenalectomía unilateral vía laparoscópica con biopsia extemporánea de la pieza quirúrgica → confirmación diagnóstica por AP → Suprarrenalectomía bilateral en el mismo tiempo quirúrgico.	Enfermedad suprarrenal nodular pigmentaria primaria	Complejo Carney (PRKAR1A, PDE11A y PDE8B): negativo

En el caso del SC neonatal secundario al Síndrome de McCune Albright, actualmente la paciente tiene 2 años y se encuentra en tratamiento médico con metirapona (descritos casos de resolución espontánea del SC antes de los 3 años).

Conclusiones

- El SC es infrecuente en pediatría y sus causas son variadas.
- La clínica puede ser insidiosa, con signos y síntomas que a veces son sutiles, por lo que se debe tener alta sospecha clínica para llegar al diagnóstico.
- Una vez se plantea esta posibilidad diagnóstica, es fundamental ser metódico a la hora de realizar las pruebas complementarias, confirmando en primer lugar la presencia de hipercortisolismo y posteriormente orientando el origen del mismo.
- El diagnostico no siempre es fácil y en ocasiones se precisan de varios test y pruebas de imagen para confirmarlo.

SP2/d2d3-085 *Suprarrenales*

ENFERMEDAD ADRENOCORTICAL NODULAR PIGMENTARIA PRIMARIA. LA PRESENCIA DE CORTISOLURIA PARADÓJICA EN EL TEST DE DEXAMETASONA A DOSIS ALTAS ORIENTA SU DIAGNÓSTICO

González Llorens, N.[1]; Guillen Burrieza, G.[1]; Dominguez Garcia, A.[2]; Riera Soler, L.[1]; Giralt Arna, M.[1]; Garrido Pontnou, M.[1]; Yeste Fernandez, D.[1].

[1]Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona, España; [2]Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canarias, España.

Introducción

La enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria (PPNAD) es una causa poco frecuente de síndrome de Cushing caracterizada por múltiples nódulos pigmentarios adrenales productores de cortisol e independientes del estímulo de la ACTH. El 50% de la incidencia tiene lugar antes de los 15 años y la prevalencia es <1% de los casos de síndrome de Cushing infantil.

Su aparición puede ser esporádica o de carácter familiar con herencia autosómica dominante, formando parte del Complejo de Carney o presentándose como PPNAD aislada. Se han descrito mutaciones en el gen de la subunidad reguladora 1A (PRKAR1A) de la proteína quinasa A (PKA) y también en los genes de la fosfodiesterasa PDE11A y PDE8C.

Descripción del paciente

Niña de 3 años y 8 meses que consulta al servicio de endocrinología pediátrica por sospecha de síndrome de Cushing. Peso: 27,7 kg (+5,3DE), Talla: 93 cm (-1,8DE), IMC: 32kg/m2 y TA: 106/68 mmHg (p95). No refiere antecedentes familiares ni personales de interés. La exploración física muestra obesidad de distribución central, facies de luna llena, giba dorsal e hirsutismo facial y de extremidades. No presenta acantosis nigrans, estrías ni hiperpigmentación cutánea. En el estudio inicial en su centro de origen presenta un cortisol libre urinario (CLU) de 24 horas de 758 y de 912 µg /24h (Valores de referencia (VR): <70µg/24h) y un cortisol sérico nocturno de 30 µ/dL (VR: <7,5 µ/dL), realizando el diagnóstico de Síndrome de Cushing. Se efectúan extracciones seriadas de ACTH matutino obteniendo valores muy variables comprendidos entre 2,9 y 9,8 pg/mL (VR 4,7 - 48.8 pg/mL). En el test de Liddle clásico (con incremento progresivo de las dosis de dexametasona oral inicialmente 30µg/Kg/d cada 6 horas durante 2 días y posteriormente a 120µg/Kg/d cada 6 horas durante 2 días) se observa un aumento paradójico del CLU (Resultado: aumento de un 180% respecto al basal) (Tabla 1) cuyo resultado es muy sugestivo de síndrome de Cushing ACTH independiente secundario a PPNAD.

La RMN hipofisaria no muestra alteraciones significativas. La RM retroperitoneal muestra leve engrosamiento irregular/micronodular de ambas glándulas suprarrenales sin evidencia de lesiones macronodulares individualizables, compatibles con el diagnóstico clínico de PPNAD.

Se efectúa estudio genético sin observar cambios patogénicos en los genes PDE11A, PDE8B, PRKACA y PRKAR1A.

Se indica una adrenalectomía bilateral retroperitoneoscópica en prono con evolución postquirúrgica favorable. El examen anatomopatológico de la pieza operatoria pone de manifiesto la presencia de múltiples nódulos pigmentados menores de 4 mm con atrofia intranodular.

Conclusiones

La PPNAD es una entidad de presentación excepcional en la infancia. Su diagnóstico es complejo, ya que en muchos pacientes los síntomas son sutiles y se desarrollan lentamente, en otros casos son irregulares o cíclicos. El retraso del crecimiento

	CLU (VR 12,8-82,5 µg/24h)	Cortisol plasmático 8:00h (VR 5.3 – 22.5 µg/dL)	ACTH 8 am (VR 4.7 – 48.8 pg/mL)
Basal	629.7	28.92	2.9 // 9.84
Tras 8 dosis DXM 30µg/Kg/d	786.7	37.96	
+ 8 dosis DXM 120µg/Kg/d	**1764.6 (↑180%)**	39.08	4.76

Tabla 1. Evolución de las concentraciones del CLU de 24 horas, cortisol plasmático y ACTH en test de Liddle clásico efectuado al paciente. Se observa un incremento muy intenso y paradójico de las concentraciones de cortisol libre urinario de 24 horas en los diferentes tiempos del estudio.

puede ser menos marcado o estar ausente y los estudios de imagen pueden ser normales o mostrar únicamente una sutil nodularidad de la glándula suprarrenal. El Test de Liddle clásico (con dosis crecientes de dexametasona) facilita la diferenciación de la PPNAD de otras lesiones primarias adrenocorticales, ya que en el 70% de pacientes con PPNAD se produce un aumento paradójico del CLU al finalizar el test.

El tratamiento curativo de elección es la adrenalectomía bilateral, siendo una excelente indicación para el acceso retroperitoneoscópico en prono.

SP2/d2d3-086 *Suprarrenales*
CRISIS ADRENAL NEONATAL, ¿PUEDE SER ALGO MÁS QUE UNA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA?
Pretel Echaburu, C.; Marin Del Barrio, S.; Ramon Krauel, M.; Soler Garcia, A.; Arango Sancho, P.

Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España.

Introducción
El seudohipoaldosteronismo (PHA) es un síndrome de resistencia a aldosterona caracterizado por pérdida salina, hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica hiperclorémica e hiperaldosteronismo hiperreninémico. La forma más frecuente es el renal secundario a infección de orina o malformación del tracto urinario que provoca resistencia transitoria a aldosterona. Por otro lado, existen dos tipos de origen genético, llamados PHA tipo 1 (PHA1), según si la resistencia a aldosterona es exclusivamente a nivel renal o bien sistémica. El PHA1 renal se debe a mutaciones en el receptor mineralocorticoide del túbulo distal (gen NR3C2). El PHA1 sistémico se produce por mutaciones en las subunidades de los canales epiteliales del sodio (gen SCNN1A, 1B y 1G), manifestándose en periodo neonatal con clínica grave por pérdida sistémica salina, tanto renal como en colon, glándulas salivares y sudoríparas. Se presenta un caso de PHA1 sistémico que debutó como emergencia hidroelectrolítica en periodo neonatal.

Descripción del caso
Recién nacido varón de 7 días de vida con clínica de hipoactividad y vómitos de 24 horas de evolución, sin clínica sugestiva de infección intercurrente. Antecedentes perinatológicos: a término con peso adecuado, sin factores de riesgo infeccioso. Cuarta gestación de progenitores consanguíneos de Pakistán, con antecedente en primera hija de muerte súbita a los 7 días de vida.

Evolución
En urgencias presenta clínica de shock descompensado asociado a taquicardia ventricular. Se registra hiponatremia (122 mmol/L) e hiperpotasemia grave (10 mmol/L) con acidosis metabólica hiperlactacidémica (bicarbonato de 10 mmol/L y láctico de 6 mmol/L). Con la sospecha de insuficiencia adrenal por posible hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), se administra bolo de hidrocortisona (100mg/m2/dosis) y se inicia corrección hidroelectrolítica, previa extracción de sangre para determinación analítica. El paciente no presenta clínica de hipoglucemia o hipotensión. No se evidencia mejoría clara tras el inicio del tratamiento, a pesar de añadir fludrocortisona e ir aumentando la dosis hasta 0,6 mg/día. Dificultad para el manejo electrolítico, respondiendo únicamente a las medidas correctoras de la hiperpotasemia (salbutamol, furosemida, bicarbonato, gluconato cálcico e insulina) y al aumento de aportes de sodio (requiriendo un máximo de 40 mEq/kg/día). En el estudio etiológico se obtienen valores de 17-OH-progesterona y andrógenos suprarrenales normales que descartan HSC. Dado la clínica y la escasa respuesta al tratamiento se orienta como resistencia a la acción mineralocorticoide. Se obtienen aldosterona y renina marcadamente elevadas y test del sudor positivo (con genética de fibrosis quística negativa), orientándose como PHA1 sistémico. Genéticamente se detecta variante de significado incierto (VOUS) en homocigosis en SCNN1A. A pesar de que sea clasificada como VOUS, la clínica es muy sugestiva por lo que se considera altamente probable el diagnóstico, a la espera del estudio de segregación familiar. De esta manera, se suspende el tratamiento glucocorticoideo, manteniéndose con fludrocortisona y tratamiento de las alteraciones iónicas.

Conclusiones
Ante una crisis salina en neonatos o lactantes que no responde adecuadamente al tratamiento con hidrocortisona y fludrocortisona, hay que considerar la posibilidad que se trate de una resistencia mineralcorticoidea. La 17-OH-progesterona puede estar inicialmente elevada, como respuesta adrenal normal al estrés. Ante un PHA, sin antecedentes de infección urinaria o uropatía, hay que pensar en un PHA1 de tipo renal o sistémico. En espera del estudio genético, la presencia de un test del sudor positivo orientará con una alta especificidad a este último, ya que detecta la pérdida salina a través de las glándulas sudoríparas.

SP2/d2d3-087 *Suprarrenales*
ALADIN, ALGO MÁS QUE UN PRÍNCIPE
Zamorano Bonilla, L.[1]; Montoro Sánchez, A.[1]; Porcel Chacón, R.[2].

[1]Hospital Santa Ana de Motril, Motril, España; [2]Hospital Comarcal Valle de los Pedroches, Pozoblanco, España.

Introducción
El síndrome de Allgrove (triple A) es una enfermedad autosómica recesiva rara. La triada clásica se compone de insuficiencia adrenal congénita debida a resistencia a la ACTH, acalasia del cardias y alacrimia. Se puede asociar con patología neurológica. El gen responsable es el AAAS que codifica una proteína llamada ALADIN.

Descripción del caso clínico
Niño de cinco años que ingresa en nuestro centro por episodio de disminución del nivel de conciencia sin respuesta a estímulos por hipoglucemia grave en contexto de cuadro hiperemético. En las pruebas complementarias destacaba una glucosa normalizada tras tratamiento intensivo, hiponatremia, hiperpotasemia junto con acidosis metabólica grave. Como antecedentes personales, estaba diagnosticado de Síndrome de Duane (estrabismo congénito) y un retraso psicomotor con lenguaje escaso y marcha torpe. Ante la sospecha de crisis adissoniana, se inició fluidoterapia junto con hidrocortisona, presentando una mejoría progresiva del estado general y la exploración neurológica. Presenta múltiples ingresos por descompensaciones secundarias a vómitos destacando en todas ellas niveles de ACTH especialmente elevados junto con niveles de cortisol bajos a pesar de tratamiento a altas dosis con hidrocortisona. Se realiza estudio etiológico de insuficiencia suprarrenal primaria, siendo todos los resultados normales (Ac anti21 hidroxilasa negativo, ácidos grados de cadena muy larga normales, mantoux negativo, restos de causas infecciosas descartadas y técnicas de imagen normales).Rehistoriando a la madre, esta refiere que nunca le ha visto llorar. Ante la asociación de alacramia e insuficiencia suprarrenal , se considera Síndrome de Allgrove como primera sospecha diagnóstica, realizándose entonces un tránsito gastroduodenal que objetiva una imagen en cardias con imagen en “pico de loro” compatible con acalasia. Se realizó estudio genético para Síndrome de Allgrove resultando positivo. El paciente ha mejorado notablemente tras dilatación endoscópica , con mejoría analítica y nutricional , encontrándose actualmente a la espera de cirugía definitiva.

Conclusiones
- Ante una hipoglucemia de difícil control junto con otras alteraciones metabólicas es imprescindible pensar en crisis adissoniana en contexto de insuficiencia suprarrenal.
- Aunque la insuficiencia suprarrenal primaria más frecuente es la de tipo autoinmune, cuando presente niveles de ACTH muy elevados junto con cortisol bajo a pesar de tratamiento adecuado debemos pensar en posibilidad de resistencia a la ACTH.
- Es imprescindible el estudio de otros signos o síntomas asociados que nos puedan orientar, como en este caso a través de la rehistoria familiar frecuente, a síndromes raros como el Síndrome de Allgrove.

SP2/d2d3-088 *Suprarrenales*
TITULACIÓN CIRCADIANA DE CORTISOLEMIA Y ANDRÓGENOS EN PACIENTE CON HSC CLÁSICA PARA OPTIMIZACIÓN DE TRATAMIENTO
Martínez Rodríguez, E.; Moreno De Guerra Beato, M.T.; Ferreiro-Mazón García-Plata, P.; Porter Almaraz, M.T.; Barreda Bonis, A.C.; González Casado, I.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

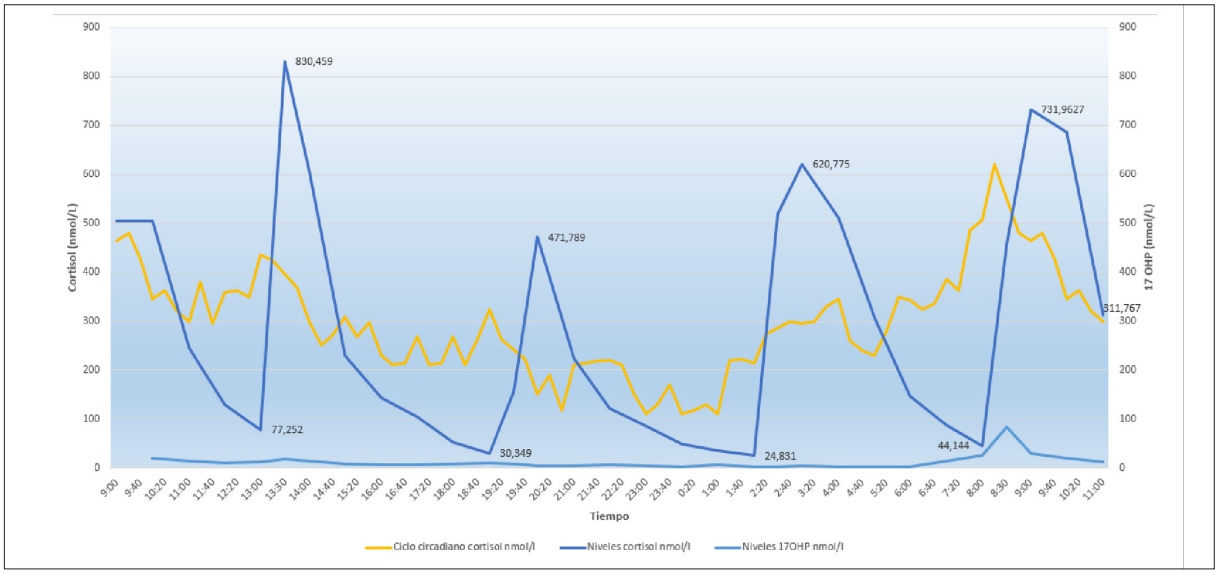
Introducción
Los niveles de cortisol y andrógenos en sangre oscilan a lo largo del día siguiendo un ritmo circadiano. Tradicionalmente aquellos pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) clásica reciben tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y fludrocortisona en múltiples dosis tratando de simular el eje fisiológico. Sin embargo, la monitorización del tratamiento se ciñe a una única determinación basal, generalmente matutina.

Estudios previos sugieren la realización de una titulación circadiana de cortisol y andrógenos individualizada, con el objetivo de un mejor ajuste de dosis, atendiendo a la biodisponibilidad de cada paciente de la hidrocortisona.

Presentamos el caso de una niña con diagnóstico de HSC clásica que ingresa para la realización de un perfil de niveles de cortisol, androstendiona y 17OHP durante 24 horas, de cara a optimizar su tratamiento dado la aceleración ósea (EC/EO 5/8 años) a pesar de tratamiento en 4 dosis.

Descripción del caso
Niña de 5 años, diagnosticada en periodo neonatal de HSC clásica por déficit de 21 hidroxilasa (mutación en hemicigosis C.293-13 C>G con deleción del otro alelo), a raíz de Prader III al nacimiento. Realizada genitoplastia feminizante a los 9 m, en tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y fludrocortisona desde el diagnóstico. Padre pubertad precoz.

Seguimiento previo en otros centros hasta los 2 años, momento de 1º consulta. No refieren crisis suprarrenales previas. Desde el seguimiento en nuestro centro mantiene velocidades de crecimiento (VC) en aumento progresivo hasta un máximo de +4.6 DE (4 años) con aceleración de EO de 3 años. Dosis de hidrocortisona a 13 mg/m2/d en 3 dosis que se decide aumentar hasta máximo de 15 mg/m2/día y repartirlas en 4 tomas con adecuado cumplimiento. 17OHP máxima (9,56 ng/mL). Con idea de optimización de su tratamiento se ingresa para



monitorización circadiana de cortisol, androstendiona, 17OHP horarios y a los 30 minutos de administración de hidrocortisona. Tras realización de dicho perfil se objetivan picos de cortisol elevados con respecto al ritmo circadiano normal tras las dosis de las 13 y 19 horas (ver figura 1). Se ajusta tratamiento con hidrocortisona reduciendo un 20% y en un 33% de esas tomas, respectivamente. En controles posteriores presenta velocidades de crecimiento en percentiles adecuados (+0.38 DE).

Conclusiones
La titulación de los niveles de cortisol de forma individualizada permite ajustar la dosis de tratamiento de forma más fisiológica, y con ello evitar los efectos adversos del sobretratamiento o el infra tratamiento glucocorticoideo, que suponen un efecto deletéreo en la talla final de los pacientes con HSC clásica. Presentamos este estudio, pionero a nivel nacional, para ilustrar y sensibilizar sobre la variabilidad en la biodisponibilidad de la hidrocortisona en un mismo paciente a lo largo del día.

SP2/d2d3-089 *Suprarrenales*
EVOLUCIÓN CLÍNICA Y ANALÍTICA DE PACIENTES AFECTOS DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA POR DÉFICIT DE 21 HIDROXILASA FORMA CLÁSICA DIAGNOSTICADOS EN PERIODO NEONATAL

Morte Coscolín, P.; García Castellanos, M.T.; Bolsa Ferrer, I.T.; Vara Callau, M.; De Arriba Muñoz, A.; Labarta Aizpún, J.I.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción
El tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa en su forma clásica (HSC21-FC) pretende garantizar un adecuado crecimiento y desarrollo usando dosis fisiológicas de hidrocortisona (HC) y 9 alfa fluorhidrocortisona (9FC).

Objetivos
Caracterizar la evolución clínica y analítica de los pacientes afectos de HSC21-FC diagnosticados en el periodo neonatal.

Materiales y métodos
Estudio longitudinal, observacional, retrospectivo. Criterios de inclusión: diagnóstico en periodo neonatal (cribado n=14), genética confirmativa y seguimiento en consulta externas. Variables analizadas: datos antropométricos, hormonales, tratamiento recibido y estudio genético. Análisis estadístico descriptivo e inferencial (nivel de significación $p<0.05$).

Resultados
La muestra fue de 16 pacientes: 11 varones (68,75%), 5 mujeres (31,25%). Al nacimiento los varones presentaron un peso y una longitud de 0,04±1,64 DE y -0,014±1,36 DE, respectivamente, y las mujeres de 0,76±1,57 DE y 0,12±0,83 DE, respectivamente. La edad al diagnóstico fue 14±20 días (0-80 días), iniciando tratamiento a los 16±28 días. Una paciente recibió tratamiento prenatal. El valor de 17-OH-P del cribado fue 436,73 ± 252,24 ng/ml. Se inició tratamiento con una dosis de HC 23,28 ± 3,96 mg/m^2/día y FC 355,32 ± 147,6 mcg/m^2/día. El tiempo medio de normalización de la androstendiona fue de 1,71 ± 0,91 meses. No existe correlación significativa entre los niveles de 17-OH-P del cribado neonatal con los valores antropométricos ni con la dosis de inicio del tratamiento. La pubertad se inició a los 12,28 ± 2,23 años en los varones y a los 10,6 en las mujeres. Todos los pacientes presentaron genotipo confirmativo. No se observaron diferencias en la dosificación o resultados analíticos por sexo al debut ni a lo largo de su evolución. El genotipo severo se

asocia con niveles más elevados de 17-OH-P y androstendiona al debut. Los casos nacidos antes del 2010 (n=6), en comparación a los nacidos posteriormente, necesitaron más tiempo hasta normalizar la androstendiona (2,75±0,96 meses vs 1,3±0,48 meses, p=0,001) y precisaron mayores dosis de HC a los 6 meses (20,08±2,98mg/m^2/día vs 15,28±4,0mg/m^2/día, p=0,02), 2 años (16,05±5,25mg/m^2/día vs 10,94±1,79mg/m^2/día, p=0,017), 3 años (15,12±3,56mg/m^2/día vs 10,45±1,39mg/m^2/día, p=0,011), 5 años (13,68±2,62mg/m^2/día vs 9,9±2,08mg/m^2/día, p=0,034) y 6 años (14,04±2,12 mg/m^2/día vs 9,57±0,84mg/m^2/día, p=0,007). Los nacidos después de 2010 presentaron una mayor talla DE a los 8 años (1,71±0,23DE vs -0,58±0,85DE, p=0,008), 9 años (1,63±0,54DE vs -0,54±0,81DE, p=0,01) y 10 años (1,65±0,35DE vs -0,32±0,79DE, p=0,011) y de IMC a los 5 años (2,07DE±1,47 vs 0,65±0,65DE, p=0,038). La evolución de la talla en DE del total de la muestra fue de 0,58±1,19 al debut, -1,08±1,32 a los 6 meses (p<0,001), -1,13±1,03 a los 3 años, -0,80±1,14 a los 4 años (p=0,004), -0,45±1,20DE a los 5 años, -0,20±1,38 a los 6 años (p=0,048), 0,08±1,27 a los 9 años y 0,24±1,17 a los 10 años (p=0,025). Entre los 3 y 7 años la talla DE fue menor en las mujeres que en los varones (p<0,05).

Conclusiones
Existen diferencias en la dosificación y evolución auxológica de los pacientes en función del año de diagnóstico de modo que los nacidos en el periodo posterior al 2010 recibieron menor dosis de HC y presentaron un mejor crecimiento. El crecimiento prenatal no se ve influenciado por la severidad del genotipo. El uso de dosis fisiológicas permite garantizar un crecimiento normal en la edad prepuberal. Las mujeres presentan una mayor afectación del crecimiento en la primera infancia que los varones.

SP2/d2d3-090 *Suprarrenales*
EMERGENCIA HIPERTENSIVA Y SÍNDROME DE CUSHING: A PROPÓSITO DE UN CASO
López-Herce Arteta, E.; Mora Sitja, M.; Sanz Fernández, M.; Huerta Aragonés, J.; Carrascón González-Pinto, L.; Rodríguez Sánchez, A.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Introducción
El síndrome de Cushing tiene una incidencia estimada de 2-3 casos por millón de habitantes/año y los casos pediátricos representan un 10% del total con predominio en mujeres.

La causa más común es iatrogénica mientras que el síndrome de Cushing endógeno constituye una entidad infrecuente. El espectro clínico es amplio y variable. Se caracteriza por aumento de peso con o sin obesidad, hipertensión, acné, hirsutismo, fatiga, debilidad muscular, hiperpigmentación, estrías violáceas, retraso de crecimiento y de pubertad entre otros.
Se presenta a continuación el caso clínico de una paciente con síndrome de Cushing con un debut y sintomatología poco frecuentes.

Descripción del caso
Niña de 6 años sin antecedentes de interés presenta cuadro de disminución brusca del nivel de conciencia con crisis convulsiva y vómitos asociados. Valorada inicialmente por servicio de emergencias médicas, se objetiva hipertensión (190/110mmHg) y Glasgow 6/15. Se intuba y es trasladada a nuestro centro.

En urgencias se realiza resonancia magnética cerebral con hallazgos compatibles con PRES (encefalopatía posterior reversible). Ante cuadro de emergencia hipertensiva, ingresa en UCIP precisando politerapia antihipertensiva.

Se realiza ecocardiografía, Doppler renal y valoración oftalmológica como estudio de la hipertensión, siendo todas ellas normales.

A la exploración física, destaca un fenotipo Cushing marcado con facies de luna llena, obesidad troncular, giba dorsal e hirsutismo. Peso: 23kg (0.32DS), Talla 117 cm (0.1DS). Tanner I. La madre refiere ganancia ponderal llamativa en los últimos 5 meses.
Se realiza TC toracoabdominal en el que se objetiva una masa en región suprarrenal izquierda con extensión a vena renal ipsilateral y tromboembolismo pulmonar bilateral. En el estudio hormonal se objetiva hiperaldosteronismo hiperreninémico y elevación de cortisol salivar y cortisol en orina de 24h con ACTH suprimida. Catecolaminas y andrógenos normales.

Se completa estudio etiológico con gammamagrafía 123-IMIBG, que no muestra captación y PET-TC detectando tumoración suprarrenal izquierda con invasión de la vena cava inferior y vena renal izquierda y múltiples metástasis pulmonares.

Ante la sospecha principal de carcinoma adrenal, se decide de manera multidisciplinar adrenalectomía y nefrectomía izquierdas previo tratamiento del síndrome Cushing con ketoconazol. El estudio anatomopatológico de la lesión confirma el diagnóstico de carcinoma adrenal cortical de alto grado. Al tratarse de un carcinoma de alto grado se asocia a la quimioterapia tratamiento adrenolítico con mitotano y tratamiento sustitutivo con hidrocortisona.

Se realiza exoma clínico descartando mutaciones asociadas a síndromes de predisposición a este tipo de tumores.

Actualmente la paciente continúa seguimiento multidisciplinar y sin progresión de su enfermedad.

Conclusiones
La sospecha de síndrome de Cushing en etapas iniciales del mismo puede ser determinante en el pronóstico de la enfermedad. El carcinoma adrenocortical es una patología muy infrecuente pero agresiva en edad pediátrica que precisa un abordaje multidisciplinar con un pronóstico pobre en el caso de tumores metastásicos al diagnóstico. Por otro lado, la asociación de esta entidad con determinados síndromes como síndrome de Li-Fraumeni, Beckwith- Wiedemann, MEN-1, complejo de Carney, obliga al estudio genético.

SP2/d2d3-091 *Suprarrenales*
DIFERENCIAS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA CLÁSICA INFANTIL EN ESPAÑA SEGÚN UNA ASOCIACIÓN DE PACIENTES
Murillo Valles, M.; Valls Llussà, A.; Martinez Couselo, S.; Salinas Vert, I.; De Diego Suarez, M.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

Objetivo
A pesar de las guías publicadas, no existe un enfoque único para el tratamiento hormonal en la hiperplasia suprarrenal congénita clásica (HSRCC). El objetivo del estudio fue explorar las variaciones en el tratamiento con glucocorticoides (GC) y mineralocorticoides (MC) para dicha enfermedad en España.

Material y métodos
Estudio retrospectivo en un único centro analizando los datos aportados por los pacientes y familiares a través de la Asociación Española de HSRCC (hscespana@gmail.com).

Se diseñó una encuesta anonimizada online de 25 preguntas con respuesta abierta en la que se estudiaron los tratamientos pautados a los diferentes pacientes. Se difundió a través de la asociación durante los meses de diciembre de 2021 y enero de 2022 utilizando como herramienta de diseño el formato google docs. Se realizó un análisis estadístico descriptivo.

Se recopilaron datos de pacientes entre 0-18 años con HSRCC. Se analizó el tipo de tratamiento, formulación, dosis, horario de administración así como la actuación en caso de estrés/descompensación. Se subdividió a los pacientes en 4 grupos de edad (<2 años, 2-8 años 8-12 años, 12-18 años). Se excluyeron pacientes con HSRC forma no clásica o encuestas con información incompleta. Se aceptó una encuesta por paciente. El estudio fue autorizado por el CEIC del hospital.

Resultados
Se recibieron 52 respuestas válidas. La edad media de los pacientes fue de 6,2 años (3 meses-17 años), 55% mujeres. 11 pertenecían al Grupo 1, 25 al Grupo 2, 9 al Grupo 3 y 7 al Grupo 3. Los pacientes procedían de 14 comunidades autónomas diferentes.

Tratamiento GC: todos utilizaban Hidrocortisona (HC) (excepto dos además una dosis nocturna con dexametasona) y el 21% la administraba en forma de solución. La dosis media fue de 12,1mg/m2/día (7-24mg/m2/día) siendo el Grupo 3 el de menor dosis (13,6; 12,4; 11,4 y 13,1mg/m2/día respectivamente), con una pauta en 3 dosis/día en el 67% de los pacientes, el resto 4 dosis/día. El horario de administración de la HC fue muy variable, 29 pacientes (55%) administraba una dosis pasadas las 23h (13,4% incluso de madrugada); el 42% administraba una dosis más alta a primera hora de la mañana. En caso de estrés/descompensación la mayoría duplicaban o triplicaban la dosis, 7 de ellos habían administrado HC IM en domicilio, la mayoría por ausencia de tolerancia oral.

En cuanto al tratamiento MC (fludrocortisona), la dosis media pautada fue de 0,08mg/día y se administró en forma de 2 dosis en el 71% de los pacientes sin cambios respecto a la edad pero con gran variedad de horario de administración.

Conclusiones
- Este estudio muestra una visión global del tratamiento de la HSRCC en nuestro país. La dosis de HC y MC entran dentro de las recomendaciones internacionales siendo menores las dosis en épocas de mayor crecimiento.
- Llama la atención la diversidad en la administración de la HC, en cuanto a distribución y horario, hecho que indicaría la necesidad de una posología más fisiológica del fármaco o realizar estudios personalizados de secreción de cortisol para conseguir un tratamiento óptimo.
- En cuanto a situaciones de descompensación, sería necesario plantear si disponer de HC parenteral en domicilio.

SP2/d2d3-092 *Suprarrenales*
DOS CASOS DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA CUYO GENOTIPADO FACILITÓ EL MANEJO CLÍNICO
Llorente Martín, E.[1]; Dabad Moreno, M.J.[2]; Martínez Figueras, L.[1]; Arriba Domènech, M.[1]; Ruiz Cano, R.[2]; Ezquieta Zubicaray, B.[1].

[1]Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; [2]Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España.

Introducción
La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) comprende un grupo de enfermedades hereditarias autosómicas recesivas que, en sus formas más graves, producen insuficiencia suprarrenal y van acompañadas de virilización de los genitales externos cuando implican a los enzimas terminales de la vía de síntesis de cortisol y aldosterona (déficits de 21-hidroxilasa (21-OHD, OMIM#201910) y 11-hidroxilasa (11-OHD, OMIM#202010).

Las alteraciones del gen *CYP21A2* (Cr6p21.33) suponen el 95% de los casos y su marcador es la 17-OH-Progesterona (17-OHP). El gen *CYP11B1* (Cr8q24.3) es el causal en el 3-5% de los casos. Se produce una acumulación de 11-desoxicorticosterona (DOCA) con actividad mineralocorticoide. Ambos genes presentan regiones homólogas en tándem, *CYP21A2* (el pseudogén *CYP21A1P*) y *CYP11B1* (el gen *CYP11B2*), requiriendo abordajes moleculares específicos.

Presentamos dos casos de niñas recién nacidas con virilización de genitales externos cuyo genotipado ayudó en su manejo clínico.

Descripción del caso/evolución
CASO 1: Recién nacida (25/09/2021) con virilización de los genitales externos y pérdida salina. Datos bioquímicos: Na^+ 125mmol/L; K^+ (hemolizada); 17-OHP >46nmol/L; ACTH 830pg/mL; testosterona 14,70ng/mL; DHEA-S 10µg/mL; androstendiona >10ng/mL; cortisol 4µg/dL. Se inicia tratamiento con hidroxicortisona y fludrocortisona. Estudio genético molecular urgente *CYP21A2* (secuenciación y MLPA) que resulta positivo, alteraciones graves en ambos alelos: c.293-13C>G (homo/hemizigosis) y c.332-339del (heterozigosis), genotipo típico en formas graves de 21-OHD. Padre portador de deleción/conversión que incluye [c.293-13C>G y c.332-339del]. Alelo materno c.293-13C>G *de novo*. Análisis de microsatélites (D6S2792-D6S273 y D6S1014-D6S439 en 5´y 3´ respectivamente) que objetiva una segregación correcta. Actualmente, la paciente presenta genitales externos sin hiperpigmentación y clítoris de menor tamaño con orificio urogenital único (Prader 3). Datos bioquímicos postratamiento: renina 2,1ng/mL; DHEA-S 0.02µg/mL; androstendiona no detectable.

CASO 2: Recién nacida (06/09/2021) de una pareja consanguínea con importante virilización de los genitales externos (Prader 5): micropene delgado, criptorquidia bilateral y bolsas escrotales hiperpigmentadas. QF-PCR y cariotipo: 46,XX. 17-OHP cribado neonatal 13,5nmol/L. Basales: testosterona 14,60ng/mL; 17-OHP suero 17,31nmol/L; cortisol 3,4µg/dL; DHEA-S 5,57µg/mL; androstendiona >10ng/mL; aldosterona 982pg/mL. No se objetiva pérdida salina. Se inicia tratamiento con hidrocortisona y fludrocortisona. Estudio genético molecular *CYP21A2* "positivo" con alelos no graves que motivan el estudio *CYP11B1*: alteración no descrita c.50_51delins (p.Ser17*) que origina codón de parada en homozigosis. El genotipo detectado asociaría la deficiencia 11-OHD. Padres portadores y asintomáticos. Se suspende mineralocorticoide. La paciente evoluciona de forma asintomática. Datos bioquímicos postratamiento: DHEA-S 1µg/mL; cortisol 9,9µg/dL; ARP (actividad de renina plasmática) 9,6ng/mL/h; DOCA 23,0ng/dL y 11-deoxicortisol en rango normalidad.

Conclusiones
Los estudios genotípicos en HSC, dada su alta informatividad y la buena correlación genotipo/fenotipo, permiten no solo confirmar sino también descartar y clasificar la enfermedad. Ello facilita el diagnóstico, pronóstico y la adecuación del tratamiento, aun en ausencia de datos bioquímicos basales completos o cuando éstos datos presentan interferencias analíticas, como es el caso de los esteroides neonatales cuantificados mediante inmunoanálisis directos (sin purificación previa).

La hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-OH es la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal pediátrica, y de genitales ambiguos en las niñas. Una interpretación experta de los hallazgos moleculares y una orientación adecuada de los mismos resulta imprescindible. especialmente cuando se trata de locus genéticos complejos no fácilmente adaptables a los abordajes masivos.

SP2/d2d3-093 *Suprarrenales*
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA FORMA CLÁSICA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Ruiz Del Campo, M.; García Navas, P.; Ibiricu Lecumberri, A.; Kortabarría Elguero, M.

Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño, España.

Introducción
La hiperplasia suprarrenal congénita es la forma más frecuente de insuficiencia suprarrenal en el recién nacido. El déficit de 21-hidroxilasa constituye la causa más habitual de hiperplasia suprarrenal congénita, cerca del 95% de los casos descritos. Se debe a mutaciones en el gen *CYP21A2*, diferentes mutaciones se relacionan con mayor o menor actividad enzimática residual relacionándose así con las distintas formas clínicas.

Descripción del caso
Paciente de 11 años procedente de Moldavia que

acude remitido por primera vez a nuestras consultas por insuficiencia suprarrenal en tratamiento con hidrocortisona.

Antecedentes personales:
- Diagnosticado de insuficiencia suprarrenal subcompensada al mes de vida por escasa ganancia ponderal. No ha presentado episodios de descompensación.
- Cirugía de hidronefrosis izquierda al año de vida. No infecciones de orina.
- Tratamiento habitual: Hidrocortisona 18 mg/m^2, no aumentan dosis en situaciones de estrés.

Antecedentes familiares:
Hermano de 20 años diagnosticado de insuficiencia suprarrenal a los 10 años, en tratamiento con Hidrocortisona. No aumenta dosis en caso de estrés. Talla baja. Padres sanos.

Exploración física:
Talla 140 cm (P 17.91, SDS -0.92), Peso 29.2 kg (P 9.69, SDS -1.3) IMC 14.9, BSA 1.08
TA 120/60 Vt 6 cc, P2, escroto pigmentado. Resto normal.

Pruebas complementarias:

Analítica:
- Testosterona 1.7 ng/mL, DHEA-Sulfato 0.9 µg/mL, D4-Androstendiona 4.4 ng/mL
- 17 Hidroxiprogesterona >20 ng/mL
- ACTH 215 pg/mL, Cortisol 0.8 µg/dL
- Aldosterona 549 pg/mL, Actividad de la renina plasmática 429.9 µUI/mL

Edad ósea: 13 años

Ante la sospecha de una hiperplasia suprarrenal congénita se solicita estudio genético:
Heterocigosis compuesta en el gen *CYP21A2*. Presenta las siguientes mutaciones severas:
1. c. [92 C >T; 293-13C >G; 332_339del]
2. c.293-13C >G

Este genotipo se asocia con déficit de 21-hidroxilasa forma clásica

Evolución
Se añade al tratamiento 9-α-fluorhidrocortisona tras confirmación genética de HSC forma clásica. Desde su llegada a nuestras consultas, permanece estable, sin episodios de descompensación, ni situaciones de estrés que hayan requerido aumentar dosis de hidrocortisona. Ha progresado pubertad, realizando un adecuado estirón puberal pero alcanzando una talla final 10 centímetros menor a su talla genética.

Se realizó estudio a su hermano mayor, presentado las mismas mutaciones genéticas y una clínica similar, con alteraciones analíticas, sin presentar episodios de descompensación.

Conclusiones
La hiperplasia suprarrenal congénita es una enfermedad con importantes consecuencias para los pacientes por lo que es necesario realizar un diagnóstico lo más precoz posible e iniciar tratamiento.

Cabe destacar en nuestro paciente que nunca haya presentado episodios de descompensación a pesar de no aumentar dosis en situaciones de estrés ya que ambas mutaciones son severas.

Dependiendo de las mutaciones genéticas puede no correlacionarse en ocasiones estrechamente el fenotipo con el genotipo, pudiendo haber otros genes que influyan en el fenotipo.

SP2/d2d3-094 *Suprarrenales*
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA DE DIAGNÓSTICO TARDÍO
González Gayán, L.; Ascaso Matamala, A.M.; Castilla Torre, E.; Vidal Lana, P.; Llorente Cereza, M.T.; Bueno-Lozano, G.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

Introducción
La Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) engloba un grupo de enfermedades cuyo denominador común es un trastorno hereditario en la esteroidogénesis suprarrenal Según el grado de afectación enzimática se distinguen dos formas de presentación: graves o clásicas, en las que el diagnóstico es neonatal; y leves (no clásicas, tardías), donde el déficit enzimático es parcial, pudiendo ser diagnosticadas más tardíamente.

El cribado neonatal de déficit de 21-hidroxilasa ha permitido identificar de forma precoz pacientes con la forma clásica de la enfermedad, pudiendo así iniciar un tratamiento inmediato que permita prevenir sus complicaciones.

Descripción del caso
Varón de 10,7 años procedente de Rumania remitido para valoración por inicio de caracteres sexuales secundarios desde los 9,5 años de edad con progresión rápida de los mismos.

Antecedentes familiares: No refieren pubertades adelantadas. Menarquia materna 14 años. Talla diana de 172,1 cm (P20, -0,85 DE para P50).

Antecedentes personales: Embarazo controlado; cesárea a las 41 semanas. Peso al nacimiento de

Peso al nacimiento de 3250 g (p29, -0.58 DE) y longitud de 51 cm (p54, 0.12 DE.

Exploración física: Peso: 38,4 kg (p47, -0,1 DE para P50). Talla: 155,8 cm (p96, +1,88 DE para P50). IMC: 15.82 % (p19, -0.89 DE para P50). Tensión arterial: Sistólica: 106 mmHg (p44, -0.16 DE). Diastólica: 59 mmHg (p34, -0.42 DE). Acné facial tipo folicular. Pubarquia 3-4 de Tanner. Axilarquia +. Testes de 10 cc. Pene 12 cm.

*Pruebas complementaria*s: Edad ósea: 14 años. ACTH: 1090 pg/mL, cortisol de 5,72 mg/dL, 17OH-progesterona 40,98 ng/mL, 11 desoxicortisol 47,4 ng/mL, androstendiona 10 ng/mL, DHEA 1720 ng/mL, renina 9,04 ng/mL/hora LH: 4,7 UI/L, FSH 8,11 UI/L, testosterona 4,61 ng/mL, renina 9,04 ng/mL/hora; aldosterona 45,43ng/mL. Ecografía abdominal/testicular: Testículos de tamaño y morfología normal. Se identifican varias lesiones hipoecoicas, redondeadas, de diferentes tamaños localizadas en mediastino de ambos testes, adyacentes a la rete testis, que presentan abundante vascularización Doppler color. La de mayores dimensiones se localiza en teste izquierdo, donde alcanza los 11 mm. Estudio genético: dos mutaciones graves en CYP21A2: c.293-13C>G y c.518T>A,p (Ile173Asn). Madre: portadora en heterocigosis de la mutación c.518T>A.p (Ile173Asn). Portadora no afecta de déficit de 21-hidroxilasa.

Padre: portador en heterocigosis de la mutación c.293-13C>G. Portador no afecta de déficit de 21-hidroxilasa forma clásica virilizante simple.

Evolución
Se inicia tratamiento con hidroaltesona a 15 mg/m^2/día. A los 4 meses de tratamiento y, ante la ausencia de frenación total de eje corticotropo (ACTH de 400 pg/mL), se decide pasar a dexametasona 0,5 mg/día con lo que las cifras de ACTH han descendido (ACTH: 5,08 pg/mL). Nueve meses tras iniciar tratamiento no se ha evidenciado modificación en las imágenes testiculares.

Conclusiones
- El cribado neonatal hubiera permitido que este paciente hubiera iniciado un tratamiento precoz que evitara la aparición de adenomas testiculares.
- Dichas tumoraciones son secundarias al estímulo sostenido de la ACTH sobre tejido suprarrenal ectópico.
- Su incidencia está infradiagnosticada y puede condicionar, si no son reversibles, un compromiso de la fertilidad futura.

Abreviaturas
EC: edad cronológica.
EO: edad ósea.
HSC: hiperplasia suprarrenal congénita.
RMn: resonancia magnética nuclear.

SP2/d2d3-095 *Misceláneas*
EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE LA COVID-19 SOBRE LAS DERIVACIONES A ENDOCRINOLOGÍA INFANTIL EN UN HOSPITAL TERCIARIO
Corredor Andrés, B.; Remedios Mateo, L.; Villalba Castaño, C.; Aragones Gallego, A.

Complejo Hospitalario, Toledo, España.

Introducción
El confinamiento, el cierre de las actividades deportivas y un mayor tiempo en el domicilio secundario a la pandemia COVID-19 ha conllevado un aumento del índice de masa corporal (IMC) en la población infantil. Se ha visto que la obesidad infantil se asocia con un estado hiperandrogenismo, resistencia a la insulina que pueden iniciar una pubertad más temprana ya sea por modulación del eje hipotálamo-pituitario-gonadal o por aumento de la biodisponibilidad de las hormonas sexuales.

Objetivos
Evaluar el impacto de la pandemia COVID-19 sobre los motivos de derivación a consultas de endocrinología pediatría en los últimos 4 años.

Métodos
A través del sistema infomático hospitalario se recogieron de forma retrospectiva el número total de primeras consultas en el servicio de endocrinología pediátrica en un hospital terciario entre los años 2018 y 2021. El centro hospitalario atiende un área de 84373 pacientes con edad inferior a 14 años. De estas primeras consultas, de manera aleatoria se han recogido alrededor del 50% los motivos de consulta en cada año. Se realizó comparación de proporciones (PR) entre años con programa STATA15.

Resultados
Se objetiva que los motivos de derivación a endocrinología pediátrica más frecuente siguen siendo los mismos en los últimos años: patología del crecimiento, pubertad y en tercer lugar obesidad (ver tabla).

- La derivación por crecimiento sigue siendo el motivo de derivación más frecuente en los últimos 4 años. Aunque hay un ligero aumento en el 2020 con respecto al 2019, este aumento no fue estadísticamente significativo PR 1,1 IC95% (0,92-1,33) *p*.0,35.
- Se objetiva un aumento de las derivaciones por pubertad en el año 2020 (56 casos en 257) respecto al 2019 (39 sobre 282) con una PR de 1,2 IC95% (1,02-1,5) *p*.0,04. En 2020 de los 56

casos derivados sólo 12 cumplían criterios de pubertad precoz y en 2019 sólo 15 de 39, no observando una diferencia estadísticamente significativa.
- Respecto a la obesidad no hay diferencias entre el año 2019 y el 2020, sin embargo, si se observa un aumento de derivaciones en 2021 (90 de 473) respecto a 2019 (42 de 282) ; sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa PR 1,1 IC95%(0,95-1,23) *p*.0,26.

El resto de motivos de derivación se han mantenido estables los últimos 4 años. (ver tabla)

	Año 2018	Año 2019	Año 2020	Año 2021
Número valorado	258	282	257	473
Número real de nuevas consultas	433	404	370	502
Sexo (mujeres)	57,1%	57,6%	61,2%	56%
Crecimiento	26,7%	22%	26,9%	21,4%
Pubertad	10,9%	13,8%	21,8%	18,6%
Obesidad	17,5%	14,9%	14,4%	19%
Alteración tiroidea	6,2%	8,5%	6,6%	10,4%
Adrenarquia	5,8%	13,1%	8,6%	7,8%
Alteración metabolismo glucémico	1,6%	3%	3%	2,5%
Valoración paciente oncológico	7,4%	5%	0,4%	4,4%
Genitales	1,6%	4,3%	1,2%	2,3%
Dislipemia	1,6%	1%	1,2%	1,9%
Cribado metabólico	1,9%	2,1%	2%	1,3%
Trastornos genéticos	1,2%	9,2%	2%	1,1%
Miscelánea	15,9%	9,2%	10,9%	9,3%

Conclusión
- La pandemia por COVID-19 parece no haber influido en los motivos de derivación desde atención primaria en nuestro centro. Siendo lo principales motivos de derivación en los últimos cuatro años: patología del crecimiento, pubertad y obesidad.

- Se ha objetivado un ligero aumento de derivación relacionado con la pubertad un año tras la pandemia; sin embargo no se ha demostrado un aumento del número de casos de pubertad precoz.

SP2/d2d3-096 *Misceláneas*
SÍNDROME DE MCCUNE-ALBRIGHT. A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO CON PRESENTACIÓN PRECOZ

Encarnación Menendez, D.; Tirado Capistros, M.; Carreras González, G.; Espinet Pedrol, M.; Roe Crespo, E.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

Introducción
El Síndrome de McCune-Albright (SMA) es causado por una mutación adquirida en la etapa embrionaria del gen GNAS, que codifica a una proteína de señalización celular. Se compone de un amplio espectro de enfermedades entre las que se encuentra afectación esquelética en forma de displasia fibrosa, con fragilidad y fracturas óseas, y afectación extraesquelética con manchas café con leche, pubertad precoz periférica, disfunción tiroidea, exceso de hormonas de crecimiento e hipercortisolismo neonatal. De acuerdo con las últimas guías de Consenso (2019), para su diagnóstico se requieren o bien dos manifestaciones extraesqueléticas o la combinación de una manifestación esquelética junto con una extraesquelética.

Presentamos un caso clínico de una lactante de 7 meses que cumple criterios diagnósticos de este síndrome de manera precoz.

Descripción del caso
Lactante de 7 meses derivada a endocrinología pediátrica a los 5 meses por presentar metrorragia periódica que aparece desde las primeras semanas de vida, de 1 semana de duración cada mes y medio.

Nacimiento a término (40+2 semanas de gestación), sin antecedentes perinatales de interés. Antropometría al nacimiento con peso de 2660 gramos (-1.67 DE), longitud de 48 cm (-1.09 DE) y perímetro cefálico de 35 cm (0.34 DE).

Destaca la aparición a las 2 semanas de vida de manchas de café con leche en espalda y tronco que respeta la línea media con bordes irregulares, en seguimiento por dermatología. Presenta telarquia bilateral a los 5 meses de vida, junto con la metrorragia periódica. En el momento de nuestra primera visita, presenta peso y longitud adecuados (Peso 6.9 k g = -0.7 DE, Longitud 65 cm = -0,44 DE), con velocidad de crecimiento correcto. Ante la sospecha de pubertad precoz, se realiza analítica sanguínea basal que muestra elevación de estrógenos (estradiol de 1,70 nmol/L) y LH y FSH suprimidas (<0,01 mUI/ml), que nos orientan hacia pubertad precoz periférica.

Se realiza ecografía abdominal en la que se observa leve engrosamiento endometrial (3 mm), así como presencia de un quiste ovárico de 24x17 mm. Ante la aparición de pubertad precoz periférica, con presencia de un quiste ovárico, junto con mancha de café con leche se orienta como un posible síndrome de McCune-Albright. Se completa estudio hormonal en la que se observa elevación de IGF-1 (427ng/ml). Función tiroidea y metabolismo fosfocálcico sin alteraciones.

No presenta deformidades ni fracturas patológicas hasta el momento actual.

Conclusiones
Consideramos este caso de interés dada la precocidad de la sintomatología presentada en forma de metrorragias. La afectación ósea suele aparecer a partir de los 3 años, lo que explica que aún no esté presente en nuestro paciente, aunque existen casos con mutación genética confirmada sin presentar esta afectación. El SMA se presenta por una mutación de *novo* con presencia de mosaicismo, por lo que existe una gran variabilidad de sintomatología entre los diferentes individuos afectos.

SP2/d2d3-097 *Hipotálamo-Hipófisis*
PANHIPOPUTUARISMO CONGÉNITO. LA CLAVE ESTÁ EN LOS ANTECEDENTES

Callejo Barcelona, N.[1]; Bilbao Gasso, L.[1]; Canestrino, G.[1]; Ripoll Trujillo, N.[1]; Sánchez Pérez, S.[1]; Pérez Sánchez, J.[2].

[1]ALTHAIA Xarxa Assistencial de Manresa - Fundació Privada, Manresa, España; [2]Corporació Sanitari Parc Tauli, Sabadell, España.

Introducción
La deficiencia múltiple de hormonas hipofisiarias asocia una presentación clínica heterogénea en función de los déficitis hormonales que se detecten, momento de presentación y de su severidad. En el periodo neonatal puede deberse a patología perinatal, asociarse a malformaciones del SNC o tener una causa genética que afecte a factores de transcripción hipofisarios. Es una patología infrecuente, estimándose una incidencia de 3 casos por millón de habitantes/año con predominio de sexo masculino.

Descripción del caso
Recién nacido varón a término con diagnóstico prenatal de retraso del crecimiento intrauterino desde el segundo trimestre. Fruto de una octava gestación de padres consanguíneos de etnia magrebí, habiendo existido 3 abortos previos de causa no estudiada. Antecedente de hija exitus a los 13 meses de vida por panhipopituarismo congénito no filiado y grave hipoacusia neurosensorial y retraso del neurodesarrollo. Ingresa en la Unidad Neonatal por hipoglucemias asintomáticas (Glucemia 22 mg/dl) desde las primeras horas de vida. Exploración neurológica alterada con hipotonía axial marcada, succión débil, movimientos generales pobres y escasos, escasa interacción con el medio y nistagmo rotatorio. En analítica destaca acidosis metabólica, deshidratación hipernatrémica (155 mEq/L) e hiperosmolaridad plasmática (329 mOsm/L). Estudio urinario muestra hipostenuria (118 mOsm/L) con baja excreción de socio y poliuria franca.

Ante diabetes insípida central (DIC) se inicia tratamiento con desmopresina intranasal diluida. Díficil manejo inicial de la DIC con dosis de entre 0,025-1 mcg/Kg a pesar de diluciones de hasta 0,5 mcg/mL. Se ajusta pauta de tratamiento según evolución clínica con disminución progresiva de los requerimientos de ADH hasta su resolución al mes de vida. En cuanto al resto de hormonas hipofisarias, se detecta déficit de ACTH y GH, resto (TSH, FSH, LH, PRL) normales, por lo que se pauta tratamiento sustitutivo con hidrocortisona con buen control glucémico posterior. RMN muestra una hipófisis normal con pérdida de volumen difusa e hiperintensidad en sustancia blanca. Además, presenta hipoacusia neurosensorial severa.

Con diagnóstico de panhipoputuarismo congénito con diabetes insípida transitoria se realiza estudio genético sin hallazgos en los genes estudiados (POU1F-1, PROP 1). En seguimiento se observa resolución de la DIC pero persistencia de hipoglucemias y alteración del neurodesarrollo. Dada la persistencia de las hipoglucemias, déficit de GH y para mejorar la composición corporal (masa grasa/magra) se plantea iniciar tratamiento con hormona del crecimiento al año de vida.

Conclusiones
- Los casos de DIC neonatal son de difícil manejo debido a la mínima dosificación requerida, con absorción errática del fármaco obteniendo una respuesta muy variable.
- La insuficiencia suprarrenal por déficit de ACTH en período neonatal puede precisar hidrocortisona a dosis de estrés y necesitará ajustarse en procesos intercurrentes.
- En nuestro caso, el antecedente familiar con evolución conocida fue fundamental para orientarnos en el diagnóstico y poder anticiparnos en el manejo global del paciente.
- Cada vez hay más mutaciones descritas asociadas a síndromes genéticos en relación al panhipopituarismo congénito, aunque en un porcentaje elevado de los casos la etiología continúa siendo desconocida (como en nuestro paciente y su hermana fallecida).
- Es preciso caracterizar de forma completa al paciente (caso esporádico/familiar, déficits hormonales presentes, neuroimagen, anomalías

asociadas, presencia o no de retraso mental) para dirigir los estudios genéticos y aumentar su eficacia diagnóstica. El descubrimiento de nuevos factores de transcripción y el desarrollo de técnicas de secuenciación masiva permitirán mejorar significativamente la eficacia de los estudios genéticos.

SP2/d2d3-098 *Hipotálamo-Hipófisis*
EVOLUCIÓN A GERMINOMA EN PACIENTE CON DÉFICIT HORMONAL MÚLTIPLE Y DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO DE HIPOFISITIS LINFOCITARIA

Alonso Rubio, P.; Bertholt Zuber, M.L.; Naranjo González, C.; Pastor Tudela, A.I.

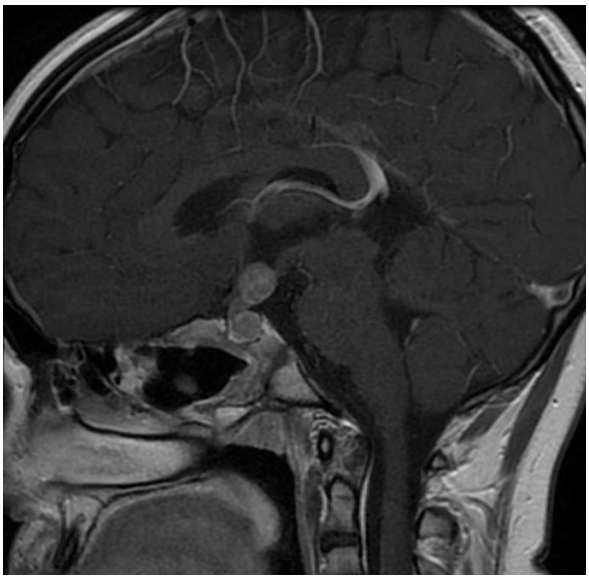
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

Introducción
Tras el diagnóstico de Diabetes Insípida Central (DIC), debe solicitarse una Resonancia Magnética (RM) craneal centrada en el área hipotálamo-hipofisaria, que posibilita descartar lesiones de diversa etiología, así como objetivar la ausencia o disminución de la hiperseñal característica de la neurohipófisis. El hallazgo aislado de un engrosamiento del tallo hipofisario (definido cuando supera los 3 mm de grosor) puede ser debido a histiocitosis de células de Langerhans (HCL), infundibulohipofisitis autoinmune o ser la fase inicial de una infiltración tumoral.

Descripción del caso
Mujer de 11 años con polidipsia y poliuria no cuantificada de inicio súbito de 6 meses de evolución. Test de deshidratación positivo: A las 12 horas, Osm p 453 mOsm/Kg y Na p 150mEq/l. Se administra desmopresina nasal con concentración urinaria. Diagnóstico de DIC. Tratamiento con Desmopresina sublingual 120mcg/día. RM Craneal: engrosamiento difuso y uniforme del tallo hipofisario (máximo 4 mm) sin otros hallazgos patológicos.

Prueba de Mantoux negativa. Marcadores tumorales negativos, BHCG: <5 mUI/ml y alfa-fetoproteína: 1 ng/ml (1-7). Valorada por hematología con realización de serie ósea normal y ampliación analítica, no observándose signos de HCL u otras patologías inflamatorias crónicas. En controles periódicos de RM, se constata aumento de engrosamiento de tallo hipofisario máximo hasta 6,5 mm y aumento moderado tamaño de la hipófisis. Progresión de déficits hormonales, diagnosticándose de hipotiroidismo central e insuficiencia suprarrenal central, tratado con levotiroxina e hidrocortisona oral. Precisa aumento de desmopresina sublingual a 120 mcg/12 horas.

A los 11 años y 10 meses se realiza biopsia endoscópica nasal de hipófisis compatible con hipofisitis linfocitaria y se determinan Ac anti-hipófisis en sangre y LCR con resultado negativo. En RM de control, progresión engrosamiento tallo hipofisario, apreciándose lesión nodular en región superior del mismo (imagen nº1). Repetida biopsia con diagnóstico de germinoma bifocal. Quimioterapia según protocolo SIOP CNS GCT II y posteriormente, radioterapia sobre lecho tumoral.
Durante el seguimiento se constata déficit de GH: hipocrecimiento, IGF-1: 110 ng/ml (121-564), retraso de edad ósea de 2 años respecto a la cronológica y test de estímulo de GH con clonidina alterado (pico de GH < 0,5 ng/ml). A los 15 años y 4 meses, tras 2 años desde remisión completa y talla de 149,7 cm (p2,97, -1,82 DE), se inicia tratamiento con rhGH a 0,026 mg/Kg/día. Eje gonadotropo normofuncionante, desarrollo puberal progresivo de forma espontánea, presentado menarquia 3 meses después de inicio de tratamiento con rhGH.



Comentarios
- Ante un engrosamiento del tallo hipofisario, se recomienda repetir la RM semestralmente, por el riesgo de progresión a germinoma.
- La hipofisitis inflamatoria es una patología inflamatoria autoinmune infrecuente en edad pediátrica, habiéndose descrito su asociación con germinoma y craneofaringioma.
- El seguimiento multidisciplinar estrecho mediante controles clínicos, analíticos y pruebas de imagen permitió diagnosticar la lesión oncológica subyacente. Se ha descrito que la medición periódica de marcadores tumorales puede ayudar al control de estos pacientes.

SP2/d2d3-099 *Hipotálamo-Hipófisis*
COLESTASIS NEONATAL COMO FORMA DE PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA DISPLASIA SEPTO-ÓPTICA
Ibáñez Marín, S.; Fernández Rosales, N.; Gómez Llorente, J.L.; Momblán De Cabo, J.J.

Hospital Torrecárdenas, Almería, España.

Introducción
La displasia septo-óptica (DSO) se caracteriza por un defecto de línea media, hipoplasia de nervio óptico e hipopituitarismo. Es considerada una enfermedad rara y puede manifestarse precozmente en periodo neonatal a través de síntomas comunes como ictericia e hipoglucemia.

Presentamos un caso de diagnóstico en época neonatal de DSO e hipopituitarismo con clínica de hipoglucemia y colestasis neonatal como manifestación precoz y se resalta la importancia de su sospecha ante éstas manifestaciones.

Caso clínico
Recién nacido a término, de peso adecuado a edad gestacional y longitud -1.7DE, que ingresa por cuadro sintomático de hipoglucemia, plaquetopenia en rango transfusional, ictericia predominio indirecto en primeras 6 horas de vida, clínica de letargia e hipotonía. En exploración destacaba ictericia, hepatomegalia 1-2cm, ausencia de micropene y testes bolsa.

Antecedentes familiares: primo paterno con colestasis intrahepática familiar (Gen afectado ABCB11). Primo hermano paterno y prima en segundo grado, fallecidos por acidemia propiónica.

Tratado con glucosa iv (hasta 10mg/Kg/min) y antibioterapia por sospecha de sepsis clínica. Mejoría del cuadro sin recuperación completa, con dificultad para mantener glucosa en rango normal. Desde las primeras 48h de vida cuadro de colestasis con leve elevación de transaminasas, no de GGT. Hiponatremia e hiperpotasemia corregidas con aportes iv.

En hipoglucemia al nacimiento destaca insulina y péptido C bajos con cuerpos cetónicos negativos, cortisol y GH bajos. Eje tiroideo y gonadal a los 6 días de vida con T4L 0.74 ng/dl (VN 0.55-1.65), TSH 2.2uUI/ml (VN 0.55-12.5), FSH 0.81mUI/ml, LH 1.99 mUI/ml, Testosterona 2.24nmol/L con hiperprolactinemia (143.43ng/ml).

Se completa además estudio con ecografía abdominal y gammagrafía de vías biliares sin hallazgos patológicos, estudio de metabolopatías sin alteraciones y panel genético de colestasis familiar, con resultado posteriormente normal.

Tratado inicialmente con hidrocortisona mejorando hipoglucemias predominando cuadro de colestasis con elevación de bilirrubina directa y aumento progresivo de GOT y GPT con GGT normal. Posteriormente retirada progresiva de hidrocortisona, apareciendo hipoglucemia hipocetósica que remonta con tomas.

Ante persistencia de hipoglucemias al mes de vida se repite muestra crítica con GH y cortisol bajos y se realiza RMN craneal con imagen de hipoplasia de la adenohipófisis, neurohipófisis ectópica, tallo hipofisario hipoplásico/ausente y nervios ópticos de pequeño calibre. Potenciales visuales patológicos.

Ante los hallazgos de la RNM + hipoglucemia con GH y cortisol bajo aunque con cuerpos cetónicos negativos se realiza el diagnóstico probable de DISPLASIA SEPTOOPTICA.

Se inicia HIDROCORTISONA (9 mg/m^2/día) + HORMONA DE CRECIMIENTO (0.27 mg/kg/d) cada 24 horas subcutánea, con mejoría progresiva de clínica de hipoglucemia y colestasis.

Conclusiones
- La colestasis neonatal, aunque infrecuente, puede deberse a DSO e hipopituitarismo, siendo necesaria su sospecha para un diagnostico y tratamiento precoz. En nuestro caso destaca la precocidad de este síntoma al aparecer a las 6 horas de vida.
- Datos para su sospecha incluirían déficits hormonales como GH (más frecuente), hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, diabetes insípida o hiperprolactinemia (hasta en un 62%), junto a hipoglucemia y datos de colestasis con GGT mayoritariamente normales.
- La causa de la colestasis en pacientes con hipopituitarismo no se ha esclarecido. Se cree que la deficiencia de corticosteroides reduzca el flujo biliar y la deficiencia de GH interfiera en la biosíntesis y secreción de ácidos biliares.
- El tratamiento con reposición hormonal generalmente cursa con regresión completa de la hiperbilirrubinemia y del aumento de transaminasas.

SP2/d2d3-100 *Hipotálamo-Hipófisis*
USO DE CABERGOLINA EN ENFERMEDAD DE CUSHING. A PROPÓSITO DE UN CASO
Almeda Luna, C.; Ariza Jiménez, A.B.; Aguilar Gómez-Cárdenas, F.J.; Santos Manzanares, S.; De La Cámara Moraño, C.

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

Introducción
La enfermedad de Cushing es poco frecuente en la edad infantil. El tratamiento de elección es la ciru-

gía hipofisaria transesfenoidal, pero en ocasiones se lleva a cabo un tratamiento médico previo. Clásicamente se han utilizado tratamientos que inhiben la secreción de cortisol a nivel suprarrenal, como el ketoconazol, la metopirona, el mitotano, o el etomidato, entre otros; pero en los últimos años están adquiriendo importancia los fármacos con acción directa sobre el tumor inhibiendo la secreción de ACTH, entre ellos los que tienen acción dopaminérgica como la cabergolina, aunque en Pediatría no existe demasiada experiencia en su uso.

Descripción del Caso / Evolución
Presentamos el caso de una adolescente de 13 años, con marcada ganancia de peso, astenia, aumento del vello corporal, y acné de 3 meses de evolución, y nicturia desde hace 1 mes. Negaba cefalea, alteraciones visuales y exposición a corticoides. No tenía antecedentes familiares ni personales de interés. A la exploración presentaba obesidad troncular, acantosis nigricans cervical y axilar, fascies en luna llena, jiba de búfalo, plétora facial y estrías violáceas en raíz de los miembros. Se detectó hipertensión (TAM > p97), hipercolesterolemia, hiperglucemia basal alterada y esteatosis hepática con repercusión analítica. El cortisol en orina de 24 horas fue 1373 µg/24h (114,8 µg/m^2/24h). El test de Nugent no suprimió el cortisol basal, pero sí la prueba de supresión con 8 g de dexametasona. En la RM craneal se objetivó un microadenoma hipofisario. Se programó cirugía transesfenoidal, y previa a ésta, dada la esteatosis hepática y la hipertransaminasemia ya conocida, se inició tratamiento médico con cabergolina oral cuya dosis se incrementó paulatinamente hasta supresión de ACTH con 2mg a la semana. El uso de carbegolina afectó la producción de TSH por lo que precisó suplementación con levotiroxina. También se asoció hasta 3 antihipertensivos para control tensional, simvastatina para la hiperlipidemia y antidepresivos. La hiperglucemia se controló con dieta y ejercicio. El día previo de la cirugía se inició terapia corticoidea. Tras cirugía con resección completa, se suspendió la carbegolina y se realizó pauta de descenso de corticoides hasta retirada completa, no detectándose insuficiencia suprarrenal secundaria. Tras 1 año de seguimiento se ha podido retirar los antihipertensivos e hipocolesterolemiantes, y la niña ha normalizado las glucemias, su aspecto y su peso.

Conclusiones
La sintomatología derivada del hipercortisolismo que se produce en estos tumores puede conllevar una gran morbimortalidad, por lo que es importante disponer de fármacos que controlen esta enfermedad hasta que se realice la cirugía o cuando ésta no consigue la curación. La carbegolina puede ser una buena alternativa de tratamiento, ya que el 80% de los adenomas hipofisarios expresan receptores dopaminérgicos. La dosis terapéutica habitual es de 1-2mg/semana repartida en varias tomas, siendo la dosis máxima de 3mg/semana.

SP2/d2d3-101 *Hipotálamo-Hipófisis*
POLIDIPSIA DE NUEVE AÑOS DE EVOLUCIÓN
Poses Veiga, S.; Flores Méndez, B.; Jiménez Crespo, M.B.; Cantos Pastor, V.

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

Introducción
La polidipsia en el paciente pediátrico es un dato que muchas veces puede pasar desapercibido, tanto para la familia como para el médico. Puede ser el signo que nos alerte sobre patologías graves que alteran la regulación hídrica del organismo.

Descripción del caso
Niña de 11 años sin antecedentes de interés cuya familia refiere polidipsia desde primer año de vida, con empeoramiento en últimos seis meses y asociando en los últimos quince días enuresis. Se objetiva polidipsia (ingesta 5,5 litros/día de agua) y poliuria (diuresis de 5l/día). Analítica sanguínea con función renal e iones normales y analítica de orina con hipoosmolaridad y sodio bajo. Se somete a dieta seca de 13 horas y la analítica de orina posterior confirma la incapacidad para concentración de la orina, persistiendo osmolaridad urinaria baja. Con la sospecha de diabetes insípida, se realiza test de restricción hídrica de 15 horas con administración de acetato de desmopresina intranasal posterior.Durante la restricción aparecen signos clínicos de deshidratación, hiperosmolaridad plasmática y persiste orina hipoosmolar con sodio bajo. Tras la administración de desmopresina presenta mejoría clínica, descenso de la osmolaridad plasmática (295 mmol/kg) y aumento de la concentración urinaria con incremento de lsu osmolaridad hasta 750 mmol/kg. Ante la respuesta favorable a la administración de desmopresina, se procede a estudio de diabetes insípida de origen central con analítica sanguínea que estudie el eje hormonal hipopálamo-hipofisario y prueba de imagen de dicha región. La analítica sanguínea mostró niveles de hormonas hipofisarias sugestivas de panhipopituitarismo. En RM de silla turca se evidencia lesión hipotalámica que en biopsia cerebral se cataloga de germinoma. La paciente no presentaba clínica de panhipopituitarismo salvo por la polidipsia/poliuria, ni datos de hipertensión intracraneal o alteraciones visuales.

Conclusiones
La polidipsia y la poliuria en el niño puede ser el único dato clínico presente en un paciente con panhipopituitarismo, como en el caso de nuestra

paciente. Por ello debe ponernos sobre alerta de la posibilidad de patología que altere la regulación hídrica del organismo. Siempre es necesario cuantificar la ingesta hídrica y la diuresis para poder objetivar la presencia de polidipsia y poliuria y, en caso de confirmarse, es importante descartar un posible origen orgánico y no interpretarlo como una característica intrínseca al niño. En nuestro caso clínico, la polidpsia se había iniciado hace más de 9 años, lo cual es sugerente de una larga evolución de la lesión intracraneal (la paciente compensaba la ausencia de produción de ADH gracias a su mecanismo de la sed conservado) y su estudio podría haber permitido un diagnóstico más precoz.

SP2/d2d3-102 *Hipotálamo-Hipófisis*

UTILIZACIÓN DEL TEST DE COPEPTINA EN EL SÍNDROME POLIÚRICO EN PEDIATRÍA. EXPERIENCIA EN DOS PACIENTES

González Llorens, N.[1]; Tomasini, R.[1]; Puerto Carranza, E.[2]; Mogas Viñals, E.[1]; Yeste Fernández, D.[1]; Clemente León, M.[1].

[1]Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona, España; [2]Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, España.

Introducción

El diagnóstico diferencial de la diabetes insípida central parcial (DICP) y la polidipsia primaria (PP) puede ser complejo. La copeptina es el segmento C-terminal del péptido precursor de la vasopresina que representa un biomarcador novedoso y más estable que la vasopresina.

La infusión de arginina produce un estímulo no osmótico en la neurohipófisis y provoca un aumento de las concentraciones de copeptina en sujetos sanos. Las concentraciones de copeptina estimuladas por arginina han sido utilizadas para diferenciar entre pacientes con diabetes insípida central y PP, marcando como punto de corte en adultos un valor de copeptina de 3,8pmol/L a los 60 min del test.

Descripción de pacientes

Paciente 1: Niño de 5 años sin antecedentes familiares ni personales de interés que es derivado de otro centro por síndrome de polidipsia y poliuria de aparición súbita. Analítica hormonal basal: sodio de 143 mEq/L, Osmolaridad plasmática (Osmp) 298mOs/L, TSH 2.86 mUI/L, T4L 1.34 ng/dL, Prolactina (PRL) 9.19 ng/mL, IGF1 81 ng/mL. En resonancia magnética nuclear cerebral se muestra adenohipófisis pequeña e hipoplásica con ausencia de señal de neurohipófisis.

Constantes iniciales: Peso inicial 16kg (-1,4DE), Talla 108 cm (-0,6DE). TA 1007/72 mmHg. Se realiza test de restricción hídrica de 12 horas con el siguiente resultado final: Copeptina 2.6 pmol/L y Osmolaridad urinaria (Osmu) 309 mOsm/L. Seguidamente se efectúa el test de desmopresina obteniendo una Osmu final de 845 mOsm/kg.
Se realiza un test de arginina-copeptina bajo monitorización de constantes vitales y bioquímica (sodio inicial: 139.1mmol/L). Al finalizar el test presenta bioquímica normal. Se objetiva una respuesta plana al test diagnosticándose de DICP (Tabla 1). Tratamiento actual desmopresina intranasal 3 mcg cada 24 horas. Pendiente de resultado de estudio genético de diabetes insípida central.

Paciente 2: Niño de 12 años con antecedentes patológicos de sintelencefalia (variante de la holoprosencefalia) que asocia severa atrofia optoquiasmática con pérdida visual casi total, cuerpo calloso disgenético sin observarse en la resonancia magnética nuclear alteraciones de la región hipotálamo-hipófisis.
Ingresa para estudio de síndrome de polidipsia-poliuria de larga evolución. Peso 92,5kg (+6,5DE), Talla 163cm (+1,8DE), IMC 34,8kg/m^2, TA 114/62mmHg. Analítica hormonal basal: TSH 0.818 mU/L, T4 L 0.90 ng/dL, PRL 10.68 ng/mL, IGF1 378 ng/mL. Se reliza un test de restricción hídrica de 17 horas con el siguiente resultado final: Copeptina 2.5 pmol/L, sodio 139.8 mmol/L, Urea 17 mg/dL, Osmp 293 mOsm/Kg y Osmu 274 mOsm. Seguidamente, se efectúa el test de desmopresina con 20mcg obteniendo una Osmu final de 687mOsm/kg.
Se realiza un test de arginina-copeptina bajo monitorización de constantes vitales y bioquímica (sodio inicial: 137mmol/L). Al finalizar el test presenta bioquímica normal. Se observa una respuesta plana con valores superiores al punto de corte (Tabla 1). Al alta se indica tratamiento con desmopresina intranasal 10mcg al día con mejoría de la sintomatología.

Conclusiones

El diagnóstico diferencial entre la DICP y la PP es difícil. Actualmente, las pruebas diagnósticas disponibles son laboriosas y con resultados en muchos casos poco concluyentes.

El test de arginina-copeptina es un método seguro y puede representar una alternativa diagnóstica para diferenciar la DICP y la PP.

	Paciente 1		**Paciente 2**	
	Osmolaridad Plasmática (mOsm/L)	Copeptina (pmol/L)	Osmolaridad Plasmática (mOsm/L)	Copeptina (pmol/L)
Basal	285	2,4	287	3,8
30'	290	2,5	297	4
60'	281	**2,3**	300	**4,13**
90'	293	1,8	309	3,8
120'	293	2,4		

Tabla 1: Test arginina-copeptina. Evolución de los valores de Osmolaridad plasmática y de copeptina en los distintos momentos del estudio.

SP2/d2d3-103 *Hipotálamo-Hipófisis*
SÍNDROME DE MORSIER: UNA ENTIDAD MUY HETEROGÉNEA

Arteta Sáenz, E.[1]; Blanco Barrio, A.[1]; Puente Ubierna, L.[1]; Galán Bueno, L.[2]; Bartolomé Albistegui, M.J.[3]; Mateos Benito, A.F.[4].

[1]Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España; [2]Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España; [3]Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España; [4]Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero, España.

Introducción
La displasia septo-óptica (DSO) o síndrome de Morsier es un trastorno heterogéneo caracterizado por la triada: hipoplasia del nervio óptico, anomalías de eje hipotálamo-hipofisario y defectos de la línea media cerebral, siendo los más frecuentes la agenesia del cuerpo calloso y/o del septum pellucidum. Esta triada se presenta de manera completa en el 30% de los pacientes. Asocian otras alteraciones como anosmia, hipoacusia neurosensorial, alteraciones cardíacas, autismo, discapacidad intelectual, entre otras. El déficit hormonal más frecuentemente asociado es el de hormona de crecimiento (GH). La incidencia se estima en 1/10.000 recién nacidos vivos. Etiología desconocida probablemente multifactorial. Hay múltiples genes implicados (HESX1, SOX2, SOX3) pero sólo se identifican mutaciones en el 1%. A nivel ambiental-gestacional, se asocia con el abuso de alcohol o drogas durante el embarazo, edad materna precoz o sangrados del primer trimestre.
El diagnóstico puede sospecharse en prenatalmente (ecografías, RMN prenatal), aunque en la mayoría de los casos el diagnóstico es postnatal. Se requieren al menos dos de las alteraciones de la triada típica.

No existe tratamiento específico, debiendo realizarse un manejo multidisciplinar.

Descripción de casos clínicos
Presentamos tres casos clínicos, todos varones:

- Varón de 5 años, sin antecedentes de interés. Inicia a los 3 meses de vida nistagmo rotatorio y endotropia con dificultades en la fijación de la mirada y el seguimiento de objetos. Desarrollo psicomotor adecuado, buena velocidad de crecimiento con una talla en p59. Se realiza resonancia magnética (RM) craneal en la que se evidencia una ausencia de septum pellucidum y adelgazamiento del cuerpo calloso, quiasma, radiaciones ópticas y tallo hipofisario (sin ectopia de neurohipófisis). En la valoración oftalmológica se estima una importante pérdida de visión (visión residual del 10%). Cariotipo 46XY con estudio de panel genético de DSO negativo. A nivel hormonal en la actualidad no presenta alteración de ninguno de los ejes estudiados.
- Paciente de 5 años, presentó hipoglucemia transitoria en la etapa neonatal. Es estudiado a los 5 meses de edad por retraso psicomotor global, imposibilidad para la fijación de la mirada y mal seguimiento ocular. Realizada RM en la que se describe ausencia de septum pellucidum, adelgazamiento de quiasma y de ambos nervios ópticos sin alteraciones a nivel de hipófisis ni de cuerpo calloso. Asocia ceguera y glaucoma, así como una CIV restrictiva con cierre espontáneo en el último control cardiológico. A nivel hormonal presenta insuficiencia suprarrenal e hipotiroidismo, ambos en tratamiento, bien controlados. Presentó un crecimiento inicial adecuado con VC en torno a p5075 hasta los 18 meses con estancamiento posterior hasta talla actual en -3 SDS, iniciado tratamiento con GH con buena respuesta.
- Paciente de 2 meses ingresado en neonatología por hipoglucemia precoz sintomática e hiperbilirrubinemia. Realizada RMN craneal en la que se describe neurohipófisis ectópica con tallo hipofisario fino, ausencia de bulbos olfatorios y adelgazamiento de cintillas ópticas, quiasma y nervios ópticos. Al mes y medio de vida presenta deshidratación hipernatrémica compatible con diabetes insípida con buena respuesta a desmopresina. Valoración oftalmológica con mal pronóstico visual, pendiente estudio genético y potenciales evocados visuales.

Conclusiones
1. Importante variabilidad clínica entre los pacientes diagnosticados de síndrome de Morsier.

2. Es imprescindible un diagnóstico precoz y un abordaje multidisciplinar que permita un tratamiento temprano para evitar secuelas.

3. Los déficits hormonales pueden ser progresivos por lo que se requiere un seguimiento estrecho y continuado de estos pacientes.

SP2/d2d3-104 *Hipotálamo-Hipófisis*
GIGANTISMO SECUNDARIO A MACROADENOMA HIPOFISARIO PRODUCTOR DE HORMONA DE CRECIMIENTO

Mansó, M.[1]; Mogas, E.[2]; Clemente, M.[2]; Cordero, E.X.[2]; Martínez, E.[2]; Yeste, D.[2].

[1]Hospital de Tortosa Verge de la Cinta, Tortosa, España; [2]Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona, España.

Introducción
La talla alta está definida como una talla mayor a +2 DE y el hipercrecimiento como una velocidad de crecimiento (VC) anormalmente rápida, mayor a +2 DE. Su espectro clínico oscila desde variaciones

de la normalidad a estar asociado a enfermedades sistémicas graves. Por ello, requiere de un estudio etiológico exhaustivo, que permita realizar un adecuado abordaje desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico.

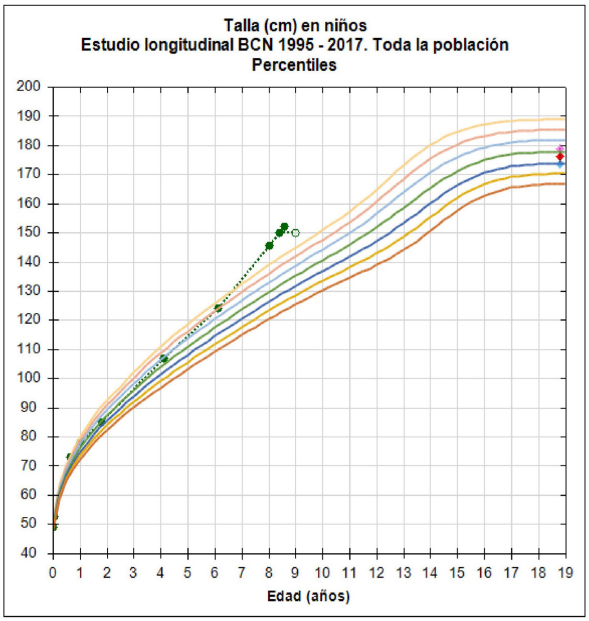
Descripción del caso
Niño de 8 años y 6 meses con talla alta y aceleración de la velocidad de crecimiento. Sin antecedentes personales de interés. Antecedente familiar de un primo materno que presentó macroprolactinoma invasivo durante la infancia con mutación en gen AIP. La antropometría refleja talla armónica de 152 cm (+3,8 DE) (ratio TS/TP p25); peso de 36,8 kg (+1,4 DE) y VC de 11.5 cm/año (+11 DE) (ver Figura 1). Tanner: P1G1 (2cc-2cc). El resto del examen físico fue normal.

Los exámenes complementarios muestran elevación sérica de IGF1 y IGFBP con valores de 631 ng/ml (+3,5 DE) y 9,2 mg/l, respectivamente. La prolactina, el resto del eje adenohipofisario y bioquímica fueron normales. Presenta edad ósea acorde a edad cronológica. Se realiza test de sobrecarga oral de glucosa apreciándose una ausencia de supresión de hormona de crecimiento (GH). En la RM se objetiva adenohipófisis aumentada en volumen con presencia de una lesión de 16x9x8 mm y realce patológico, compatible con macroadenoma hipofisario. El fondo de ojo y la campimetría no presentaron alteraciones. Con el diagnóstico de gigantismo secundario a adenoma productor de GH se decide realizar cirugía transesfenoidal. A las 48 horas de la intervención las concentraciones plasmáticas de GH son de 0,5 ng/ml y las de IGF1 de 165 ng/ml (+0,4 DE) sin presentar otros déficits hormonales. La anatomía patológica muestra alteración difusa de la arquitectura de la glándula y proliferación de células con expresión innmunohistoquímica de GH que confirma el diagnóstico clínico. En el control a los dos meses de la intervención presenta evolución clínica favorable con talla de 152,7 cm (+3,6 DE) y disminución de la velocidad de crecimiento. No presenta polidipsia-poliuria, y el perfil tiroideo es normal. Respecto al eje corticotropo, presenta valores de cortisol basal de 3,5 ug/dl, y ausencia de respuesta a un test de estímulo con ACTH a dosis bajas. En la actualidad está pendiente del resultado del estudio molecular.

Conclusiones / Discusión
El adenoma productor de GH es una entidad rara, con una incidencia estimada de 3/1.000.000. Es más frecuente en varones y la edad media de diagnóstico es de 14 años.

El 50% de casos tiene causa genética, como el síndrome del adenoma hipofisario familiar aislado (FIPA) donde el 20% se asocian a mutaciones del gen AIP (gen supresor de tumores). El patrón de herencia es autosómico dominante y el 20% de los portadores desarrollará un adenoma hipofisario. Estas variantes genéticas se han relacionado con tumores de mayor tamaño, de diagnóstico más temprano y con un curso más agresivo, además de peor respuesta a tratamiento con análogos de somatostatina.

El tratamiento de elección es la cirugía transesfenoidal que tiene una eficacia del 50%. El tratamiento farmacológico se reserva como tratamiento complementario a la cirugía, pre-operatorio o como tratamiento primario en pacientes con alto riesgo quirúrgico. Finalmente, el tratamiento radioterápico es de tercera línea.



SP2/d2d3-105 *Hipotálamo-Hipófisis*
DÉFICITS HIPOFISARIOS COMBINADOS: CASUÍSTICA EN NUESTRO CENTRO
Díaz García, P.; Antomil Guerrero, B.; Mayoral Gonzalez, B.; Perez Gordón, J.; Riaño Galán, I.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Introducción
Los déficits combinados hipofisarios son una patología rara, tanto en la población general como en la pediátrica. La clínica y el pronóstico de estos pacientes variará en función del número, tipo y gravedad de déficit hormonales; así como la edad a la que diagnostique. Un diagnóstico temprano que asegure un adecuado tratamiento hormonal sustitutivo, facilitará un mejor desarrollo cognitivo y ponderoestatural.

Objetivo
Describir las características clínicas de los pacientes con déficit combinado hipotálamo-hipofisario a seguimiento en una unidad de endocrinología infantil.

Material y métodos
Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal en el que se incluyeron todos los pacientes que habían sido diagnosticados o se encuentran actualmente a seguimiento por la unidad de Endocrinología infantil de un hospital de tercer nivel en los últimos 20 años. Se realizó una base de datos ad hoc en la que se incluyeron los datos somatométricos, analíticos y parámetros clínicos recogidos de la historia clínica de los pacientes. Análisis estadístico: prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, Pruebas t para muestras relacionadas.

Resultados
Se incluyeron 11 pacientes (54,5% mujeres), siendo el 81,8% diagnosticados en nuestro hospital. La mediana de edad al diagnóstico fue 2,12 (0,05-15,59), debutando en el primer año de vida 4 pacientes. En un paciente el déficit combinado fue secundario a la resección de un tumor supraselar.

Presentaron afectación de 3 o más ejes el 63,7% de la muestra, el eje tirotropo se vió afectado en todos los pacientes (Tabla 1). Solo un paciente no precisó tratamiento con hormona de crecimiento recombiante humana (rhGH). La talla media al diagnóstico fue de -2,69 desviaciones estándar para su edad y sexo (SDS). La respuesta al tratamiento con rhGH fue muy buena con una velocidad de crecimiento (VC) al año de tratamiento de 4,35 SDS y a los 2 años, 1,78 SDS. No se encontraron diferencias en la DSD de VC al año de tratamiento en función de la edad al diagnóstico (p>0.05). Dos pacientes (18,2%) requirieron además tratamiento sustitutivo con desmopresina.

En todos los casos se realizó resonancia magnética cerebral patológica y el 81,8% presentaba alteraciones de adenohipófisis, neurohipófisis y tallo hipofisario. Un paciente presentaba un craneofaringioma y otro, alteraciones de la sustancia blanca.
Se dispone del estudio genético en 5 pacientes, con hallazgo de una variante de significado incierto en uno de ellos.

Paciente	Edad al Diagnóstico	EJES AFECTOS					
		TSH	GH	FSH/LH	ACTH	ADH	Total
1	0,31	Si	Si	-	No	No	2
2	15,59	Si	Si	Si	Si	No	4
3	0,11	Si	Si	Si	Si	No	4
4	6,83	Si	Si	Si	No	No	3
5	0,07	Si	Si	Si	Si	No	4
6	6,90	Si	No	-	Si	Si	3
7	2,12	Si	Si	Si	No	No	3
8	0,05	Si	Si	Si	Si	No	4
9	1,99	Si	Si	No	No	No	2
10	11,98	Si	Si	No	No	No	2
11	6,53	Si	Si	-	Si	Si	4

Conclusiones
- Los déficits combinados hipotálamo-hipofisarios son una patología poco frecuente en edad pediátrica. A diferencia de la población adulta, suelen ser congénitos
- Los ejes que más frecuentemente se encuentran afectados son el tirotropo y el somatotropo
- Es de vital importancia una sospecha diagnostica elevada para un abordaje temprano que permita un desarrollo cognitivo y un crecimiento adecuado.

SP2/d2d3-106 *Hipotálamo-Hipófisis*
EVALUACIÓN DEL VOLUMEN HIPOFISARIO Y SU CORRELACIÓN CLÍNICA EN LOS PACIENTES CON ANEMIA DE FANCONI
Corredor Andrés, B.; Martín, A.; Zubicaray, J.; Barrios, V.; Sevilla, J.; Argente, J.

Hospital del Niño Jesús, Madrid, España.

Introducción
La Anemia de Fanconi (AF) en una enfermad genética caracterizada por anomalías congénitas y predisposición a tumores. Una de las principales características de estos pacientes es la talla baja, no existiendo en la literatura una evaluación el volumen hipofisario que se correlacione con la talla ni el eje periférico de GH-IGF.

Objetivos
Definir los hallazgos en RM cerebral en pacientes con AF. Evaluación del volumen hipofisario y su correlación con la talla y los hallazgos bioquímicos.

Material y métodos
Evaluación de RM cerebral realizadas en 20 de 32 pacientes con AF en un centro de referencia nacional entre 2019 y 2021. El volumen hipofisario se calculó: altura y longitud (plano coronal) * anchura (plano sagital) en mm * 0,5. La medición de IGF-1 libre se realizó mediante técnica ELISA. Se ajustaron las medidas en desviación estándar acorde con edad y sexo de población sana. Se utilizó la prueba Shapiro-wilk para comprobar la distribución normal de variables cuantitativas y Levene para igualdad de varianzas por grupo. Se uso t de Student para análisis simple bivariado para comparación de medias.

Resultados
Se evaluaron a 20 pacientes con una edad 11,2 años (*IQR*:9-14,6) de los cuales 11 fueron mujeres. Doce de 20 presentaron anomalías en la RM cerebral: malformación Chiari tipo 1 (3 pacientes); lesiones benignas (4 pacientes); anomalías estructurales (2 pacientes); 3 anomalías hipofisarias (3 pacientes). Dos pacientes presentan engrosamiento del tallo leve en los que se ha descartado patología tumoral y no han presentado aumento de éste tras un año de seguimiento. Un paciente presenta adenohipófisis muy pequeña (volumen hipofisario -2,63 DE) con neurohipófisis ectópica. Este último presenta un déficit aislado de hormona de crecimiento (Tabla).

CARACTERÍSTICAS EN VARONES							
TANNER	EDAD (años)	TALLA (DE)	VOLUMEN HIPOFISARIO	VOLUMEN HIPOFISARIO (DE)	TRASPLANTE	DEFICITS HORMONALES	ANOMALÍAS CEREBRALES
1	6,76	-2,52	75,26	-1,89	Si	0	NORMAL
1	8,81	-2,63	75,19	-1,95	No	0	CHIARI 1, PLATIBASIA, ANOMALÍA VERTEBRAL, AGENESIA CARÓTIDA INT
1	9,14	-2,28	74,40	-1,99	No	0	NORMAL
1	11,30	-2,53	86,39	-1,42	Si	0	ENGROSAMIENTO INFUNDÍBULO HIPOFISARIO
1	10,73	-1,37	109,98	-0,91	No	0	QUISTE DE THORNWALDT (tumoración benigna coana)
1	14,72	-2,96	250,20	0,17	Si	Hipogonadismo Hipergonadotropo	CAVERNOMAS CORTICOSUBCORTICAL
3	13,77	-1,58	92,09	-2,76	No	0	LESIÓN INESPECÍFICA EN SUSTANCIA BLANCA
4	15,58	-0,26	291,65	0,4	Si	Hipogonadismo Hipergonadotropo	LIPOMA CISTERNA SUPRAVERMIANA
5	17,16	-2,30	145,38	-2,24	Si	0	NORMAL
CARACTERÍSTICAS EN MUERES							
1	3,57	-1,04	54,99	-2,05	Si	0	NORMAL
1	7,39	-2,50	88,04	-1,05	No	0	CHIARI 1
1	8,57	-2,96	205,62	0,69	Si	0	NORMAL
1	9,59	-1,47	84,25	-1,57	No	0	CHIARI 1
2	11,11	-3,62	231,84	0,53	Si	Hipogonadismo Hipergonadotropo	NORMAL
3	10,50	-2,20	169,34	-0,28	Si	0	LEVE ATROFIA CORTICAL
5	11,99	-0,63	132,91	-1,07	Si	0	NORMAL
5	13,82	-2,76	206,45	-1,17	Si	0	QUISTE NEUROGLIAL
5	14,44	-1,19	151,32	-1,71	Si	0	ENGROSAMIENTO DEL TALLO HIPOFISARIO LEVE
5	16,03	-3,39	122,40	-2,35	Si	0	HIPOPLASIA DEL CUERPO CALLOSO
5	17,92	-4,90	67,36	-2,63	Si	Deficit de GH	ADENOHIPOFIS PEQUEÑA Y NEUROHIPOFISIS ECTÓPICA (DEFICIT GH)

La media del volumen hipofisario fue de -1,5 DE, (*IQR*: -2,0; -0,6) no existiendo diferencias significativas entre sexo, terapia de acondicionamiento de trasplante y estadio puberal. No se encontró una correlación entre el volumen hipofisario y la talla de los pacientes. La talla de los pacientes en el momento de realización de RM fue inferior al percentil 50, con una mediana de -2,4 DE (*IQR*: -2,8; -1,5), de los cuales 6 habían alcanzado su talla final con -2,53 DE (*IQR*: -3,4 ;-1,2).
Los niveles de IGF-1 libre fueron normales en todos ellos con cifras 0,6 ng/mL DE (*IQR*: -0,4; 2,6). No se observaron diferencias entre sexo, terapia de acondicionamiento de trasplante y estadio puberal, ni correlación con talla y volumen hipofisario.

Conclusiones

- El porcentaje elevado de anomalías encontradas en pacientes con AF hacen preciso su evaluación y seguimiento con RM como parte de su evaluación y seguimiento por el riesgo aumento de presentar tumores.

- No se pudo encontrar una correlación entre el volumen hipofisario, la talla y los niveles de IGF-1 libre, pudiendo ser debido a la homogeneidad de las características clínicas de los pacientes.

- Los hallazgos sugieren que estos pacientes presentan un volumen hipofisario disminuido pudiendo ser un hallazgo clínico propio de la enfermedad.

SP2/d2d3-107 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*
RIÑON ÚNICO E HIPOCALCEMIA, ¿CASUALIDAD?

Iglesias Gonzalez, B.; Del Valle, R.; Reinoso, T.D.J.; Fernandez, M.S.; Yebra, J.; Alcalde, A.D.

Hospital Infanta Sofia, San Sebastián de los Reyes, España.

Paciente de 12 años en seguimiento anual en la consulta de nefrología desde los 5 dias de vida tras objetivarse prenatalmente riñón izquierdo poliquistico que evoluciona a atrofia renal. Como antecedentes personales presenta una hipoacusia neurosensorial bilateral detectada al nacimiento, además de una psoriasis mal controlada. Antecedentes familiares sin interés salvo cancer nefrourologico en abuelo materno con evolucion a insuficiencia renal a los 55 años y madre con sordera bilateral leve.

Desde la consulta de nefrología se realizan controles anuales con ecografia renal, analisis de orina y sangre, sin alteraciones. En analítica realizada en este contexto a los 10 años de vida, se detecta por primera vez hipocalcemia aislada leve. En controles posteriores se objetiva descenso progresivo de los valores del calcio hasta presentar un calcio sérico de 7.5 mg/dl, sin otros síntomas acompañantes. Se amplía estudio con analitica de sangre (con elevacion del fosforo y PTH inadecuadamente normal, Mg normal, perfil ferrico y tiroideo normales) y orina (descarta hipercalciuria), situandonos así ante un hipoparatiroidismo de aparición en la infancia. Se

completa estudio con Rx de metafisis de huesos largos, Rx de torax, serie ósea, estudio cardiológico y estudio oftalmológico, sin hallazgos.

Se inicia tratamiento con carbonato cálcico via oral, bien tolerado, mejorando las cifras de calcio sérico, persistiendo el paciente en todo momento asintomático y bien controlado.

Ante la presencia de la tríada de hipoparatiroidismo, sordera neurosensorial y alteraciones renales, se realiza estudio molecular dirigido al S. de Barakat o HDR, el cual confirma las alteraciones en el gen GATA3, confirmando la sospecha diagnóstica. Rehistoriando a la familia, la madre además de su sordera, habia presentado dos abortos posteriores, uno de ellos con oligoamnios y sindrome polimalformativo con riñones poliquisticos, y el abuelo una sordera no estudiada.

El Sindrome de Barakat es un trastorno genético poco frecuente, de herencia autosómica dominante, que se caracteriza por la triada de hipoparatiroidismo, sordera neurosensorial y enfermedad renal. Hasta la fecha únicamente se han descrito en todo el mundo alrededor de 180 casos. La enfermedad puede presentarse a cualquier edad con sordera, hipocalcemia, convulsiones y tetania. La primera manifestacion suelen ser las alteraciones renales gracias a las ecografias prenatales. La enfermedad renal suele estar presente en el 72% de los pacientes, la sordera neurosensorial en el 96%, mientras que el hipoparatiroidismo está presente en el 93% de los casos. Tan solo el 65% de los pacientes presentan la triada. La psoriasis que presentaba nuestro paciente también está descrita como otra de las caracteristicas adicionales, además de cardiopatía congénita, anomalías faciales y oculares, fallo del crecimiento y discapacidad intelectual que no presentaba.

El tratamiento de la enfermedad es sintomático, dependiendo de los hallazgos clínicos específicos y la gravedad de la enfermedad. Suele requerir tratamiento habitualmente de la hipocalcemia y de la sordera con audífonos o implante coclear. La enfermedad renal es lo que marcará el pronóstico, permitiendonos así evitar o retrasar la aparición de enfermedad renal crónica al tratarla de forma temprana, ya no solo en nuestro paciente, si no, gracias a este diagnóstico, también en sus familiares afectados.

Con este caso recordamos la importancia de una buena anamnesis y recogida de antecedentes personales y familiares así como el abordaje integral de todas las patologías de un mismo paciente, sin centrarnos únicamente en cada una de ellas de forma individual.

SP2/d2d3-108 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*
CASO DE HIPERPARATIROIDISMO NEONATAL SEVERO CAUSADO POR UNA MUTACIÓN HETEROCIGOTA *DE NOVO* CON ADECUADA RESPUESTA A CINACALCET

Mora Loro, M.; Martos Lirio, M.F.; Ortiz Ortigosa, A.; Leiva Gea, I.

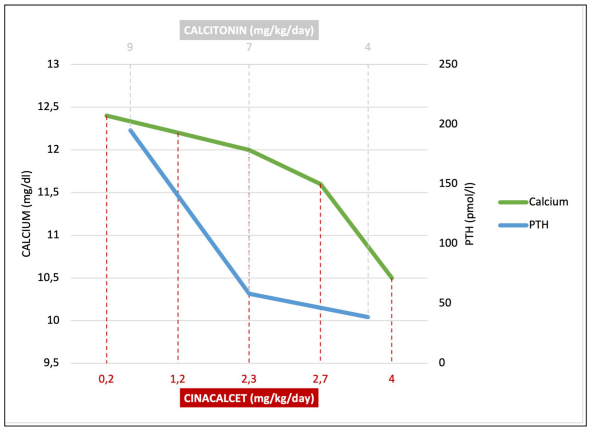
Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España.

Introducción
El hiperparatiroidismo neonatal severo (NSPHT) es una entidad rara, de la cual hay apenas 100 casos descritos. Es un trastorno potencialmente mortal que tiende a presentarse en las primeras semanas de vida, con clínica consistente en fallo de medro, dificultad respiratoria, hipotonía y alteraciones óseas características. Su fisiopatología se debe al aumento de los niveles séricos de paratohormona (PTH) y la aparición de hipercalcemia secundarios a una pérdida de funcionalidad en el gen codificante del canal sensor de calcio (CaSR). En la mayoría de los casos de NPSHT, serán mutaciones homocigotas las causantes de esta entidad. No obstante, existen casos de NPSHT producidos por mutaciones heterocigotas compuestas, cuya gravedad clínica vendrá determinada por la funcionalidad residual del receptor.

El tratamiento consiste en el manejo de la hipercalcemia aguda, mediante fluidoterapia intravenosa, diuréticos e infusión de bifosfonatos, seguido de tratamiento a largo plazo. Hasta hace unos años, el tratamiento definitivo de elección era la paratiroidectomía. Como alternativa, han surgido un grupo de fármacos calcimiméticos, entre los que se encuentra el cinacalcet, que actúa sobre el CaSR promoviendo su activación, lo que permite aumentar la sensibilidad a la calcemia y normalizar la secreción de PTH. No obstante, se han reportado casos de NPSHT con ausencia de respuesta a cinacalcet, por lo que su uso debe individualizarse.

Descripción del caso
Se presenta un caso de NSHPT con una variante patogénica en heterocigosis c.658C>T (Arg220Trp) del CaSR correspondiente a una mutación sin sentido de novo con adecuada respuesta a cinacalcet. La paciente debutó a los 22 días de vida con cuadro clínico consistente en vómitos, pérdida ponderal, estreñimiento e hipotonía marcada. En la analítica destacó un calcio sérico corregido elevado de 12,9 mg/dL con fosforemia en límite inferior de la normalidad y cifras de PTH aumentadas (195 pg/mL). El estudio óseo presentó una disminución generalizada de la densidad ósea, así como fracturas costales múltiples y de huesos largos. La paciente recibió tratamiento con sueroterapia intravenosa, furosemida y calcitonina subcutánea, logrando una

disminución inicial de la calcemia. A los dos meses de vida, se inició tratamiento con cinacalcet oral a la dosis mínima reportada en la literatura (0,2 mg/kg/día) de forma concomitante al tratamiento con calcitonina subcutánea, con aumento progresivo de cinacalcet y descenso de calcitonina, consiguiendo una estabilización de la calcemia. El control óptimo se consiguió a partir del sexto mes, con una dosis de cinacalcet de 2,7 mg/kg/día. Hasta la fecha, no se han reportado efectos secundarios derivados del tratamiento con cinacalcet. La paciente presentó una ganancia ponderal progresiva, con mejoría de succión que permitió la retirada de la sonda nasogástrica. Las alteraciones esqueléticas presentaron mejoría, con formación de callos de fractura y aumento de la densidad ósea. El desarrollo neuromotor fue acorde a la edad.



Conclusiones

- En los últimos años, el tratamiento con calcimiméticos como el cinacalcet ha supuesto una alternativa a la paratiroidectomía en el manejo de pacientes con NSHPT.
- El cinacalcet actúa modulando la función fisiológica del CaSR, consiguiendo niveles más estables de calcio y fósforo séricos.
- En nuestra paciente, el control óptimo de la calcemia se consiguió tras seis meses de tratamiento, no habiéndose reportado efectos secundarios hasta la fecha.
- Por el momento, no se conoce por completo la funcionalidad del CaSR y los factores implicados en la respuesta a cinacalcet, siendo necesarios más estudios para su determinación.

SP2/d2d3-109 *Displasias óseas*
DISPLASIA OTO-ESPONDILO-MEGAEPIFISARIA, A PROPÓSITO DE UN CASO

Remedios Mateo, L.; Corredor Andrés, B.; Toledo Pacheco, C.C.

Hospital General Universitario de Toledo, TOLEDO, España.

Introducción

Las displasias óseas son un grupo amplio y heterogéneo de enfermedades de origen genético que se caracterizan por una organización anormal del tejido óseo y cartilaginoso. La displasia oto-espondilo-megaepifisaria (OSMED) es una entidad poco conocida que consiste en una anomalía en la formación del colágeno del cartílago óseo. Su prevalencia es desconocida y apenas se encuentran 30 casos descritos en la literatura. Fenotípicamente se caracteriza por miembros desproporcionadamente cortos con epífisis ensanchadas, hipoplasia medio facial, nariz corta con narinas antevertidas y puente nasal plano. Pueden asociar sordera neurosensorial y evolutivamente se han descritos casos de artritis. La OSMED se transmite de forma autosómica recesiva y está clasificada entre las colagenopatías tipo XI, ya que la mayoría de casos descritos están asociados con mutaciones homocigotas en el gen *COL11A2* (6p21.3), que codifica para la cadena alfa2 del colágeno tipo XI.

Descripción del caso

Se describe el caso de un lactante de 14 meses con sospecha prenatal de displasia ósea. Como antecedentes personales, se trata de un embarazo de padres no consanguíneos, controlado con ecografías fetales normales hasta la semana 30 en la que se detecta acortamiento de longitud de fémur y anomalías en longitud de húmero. Parto eutócico a las 35+6, PRN 2480 GR (-0.37 DE), LRN 42 cm (-2.78 DE) PC 32 cm (-0.39 DE, +1.89 DE ajustada a la talla). Ingresa en unidad neonatal por hipoglucemias que requieren sueroterapia durante 24 horas. Cribado endocrino metabólico negativo con PATC normales. Como antecedentes familiares a destacar varios familiares con talla baja en rama paterna. Se realiza serie ósea en la que se objetiva acortamiento rizomélico de ambos miembros superiores con proporción húmero/cubital aproximada 1:1 y fémoro/tibial de 1:0.8. No alteraciones en la mineralización.

En la exploración a los 14 meses, peso 7 kg (-2.82 DE), longitud 65 cm (-4.47 DE). Hipoplasia mediofacial , cara redonda, nariz corta con raíz plana, narinas antevertidas, filtrum largo y marcado. Orejas normoimplantadas, rotadas, con helix replegado, ligera micrognatia y surco horizontal por debajo del labio inferior. Desarrollo psicomotor normal para la edad. No alteraciones auditivas.

En estudio genético presenta dos mutaciones de novo : COL11A2:c.4014g>A; p.Lys1338 (Het)VUS y kif7: c.787G>T; p.Gly263Cys (Het) VUS. La primera de ellas se corresponde a una mutación que codifica para la cadena alfa2 del colágeno tipo XI y que se corresponde fenotípicamente con la clínica del paciente. Se realiza estudio de segregación a los padres con resultado negativo por lo que se trata de una mutación de novo.

Conclusiones
Las displasias esqueléticas son un grupo amplio, heterogéneo y poco conocido de enfermedades de origen genético. Su interés en la edad pediátrica radica en la importancia del diagnóstico prenatal , la afectación del crecimiento, el consejo genético y la potencial afectación multisistémica. Actualmente se recoge mas de 400 entidades divididas en base a criterios clínicos, radiológicos o sobre una base molecular común. Gracias a los avances de la genética, los espectros clínicos se amplían a medida que somos capaces de identificar la base molecular de los pacientes con displasias óseas.

SP2/d2d3-110 *Displasias óseas*
TERAPIA CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTE CON TALLA BAJA SECUNDARIA A MUTACIÓN EN EL GEN ACAN. A PROPÓSITO DE UN CASO
Martínez Del Río, C.; Fuentes Astudillo, L.; García Las Heras, C.; Medina Garcia, E.; Fenollar Cortés, M.D.M.; Pérez Rodríguez, O.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

Presentamos el caso de una niña de 7 años en seguimiento en consultas de endocrinología pediátrica por estancamiento pondero-estatural que refieren más marcado desde los 3 años.

En cuanto a antecedentes personales se trata de una niña nacida a término (39SG) tras un embarazo controlado y normal, con ecografías de control acordes y sin hallazgos patológicos. Antropometría neonatal con criterios de PEG (Peso: 2975 gr (p29, -0.57 DE). Longitud: 46 cm (p2, -2.07 DE)). No precisó reanimación ni ingreso al nacimiento. No ictericia neonatal. Pruebas metabólicas normales. Lactancia materna y posterior introducción de alimentación complementaria sin incidentes. Calendario vacunal al día y desarrollo psicomotor adecuado, sin otros antecedentes médico-quirúrgicos de interés.

Como antecedentes familiares destacar padres no consanguíneos y sanos, salvo talla baja materna que aparenta secundaria a displasia ósea por fenotipo dismórfico. Talla diana: 146.65 ± 5 cm (p<1, -2.91 DE), Talla padre: 166.3 cm (p5, -1.74 DE). Talla madre: 140 cm (p<1, -4.04 DE) tras alargamiento tibial a los 9 años. Abuela y tía paternas fallecidas por cáncer colorrectal. No otros antecedentes familiares de interés.

Es valorada en consultas donde presenta fenotipo peculiar con facies triangular con frente ancha y prominente y orejas de implantación baja. Ratio talla/talla sentada al diagnóstico 0.561 (p55, 0.15DE). Cociente segmento superior/segmento inferior: 1.1. Braza 99 cm. Longitud del brazo 17cm (p<1, -4.48 DE). Long. antebrazo: 14 cm (p<1, -2.87 DE). Edad ósea: acorde.

Ante hallazgos clínicos y antecedentes familiares compatibles con displasia ósea se realiza serie ósea sin hallazgos patológicos y, tras descartar el déficit de hormona de crecimiento (GH), análisis de los genes SHOX y FGFR3 siendo ambos normales. Se continúa estudio y se objetiva la variante c.5392C>T en heterocigosis en el gen ACAN que condiciona un cambio del aminoácido citosina por timina en la posición c.5392 de la proteína Agrecano. Se trata de una variante patogénica que justifica la clínica de talla baja de nuestra paciente.

A los 5 años y 4 meses ante talla 97.1cm (p<1, -3.24 DE) se decide comenzar tratamiento con GH (0.03mg/Kg/día) presentando importante aumento de la velocidad de crecimiento durante los dos años posteriores sin presentar efectos adversos ni aceleración de la edad ósea. En el momento actual (7 años y 7 meses) talla 113.2 cm (p<1, -2.64 DE).

El agrecano junto con el colágeno del tipo II es un componente fundamental del cartílago articular. Las alteraciones en el gen ACAN son, tras las alteraciones en el gen SHOX, la causa monogénica más frecuente de talla baja idiopática. El tratamiento con GH en este grupo de pacientes ha demostrado una eficacia similar a la objetivada en pacientes diagnosticados de talla baja idiopática. En nuestro caso, la respuesta a la GH ha sido muy buena durante los 2 primeros años de tratamiento, con importante mejoría de la talla y sin efectos secundarios asociados.

SP2/d2d3-111 *Diabetes/Páncreas endocrino*
ANÁLISIS DEL CONTROL METABÓLICO TRAS EL INICIO DE TERAPIA CON SISTEMA HÍBRIDO DE ASA CERRADA MINIMED780G® EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
Dorta Luis, I.J.[1]; Riaño Galán, I.[2]; Megido Armada, A.[3]; Díaz Martín, C.[1]; García De Pablo, I.[1]; Sáez Gallego, B.[1].

[1]Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España; [2]Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España; [3]Hospital Valle del Nalón, Riaño (Langreo), España.

Introducción
La introducción de sistemas de infusión continua de insulina (ISCI) en la población pediátrica ya desde hace años es fundamental para el tratamiento de la diabetes mellitus (DM).

Uno de los últimos sistemas en llegar, y de los más extendidos en nuestro medio es el sistema híbrido

Minimed 780G®, que puede modificar de forma autónoma la tasa de insulina basal, y realizar correcciones a tiempo real mediante *microbolus*.

Objetivo
Evaluar el impacto en el control metabólico de DM1 tras implantar el tratamiento con Minimed 780G en modo automático en pacientes pediátricos.

Material y métodos
Estudio analítico observacional, longitudinal, retrospectivo. Se recogen los datos de pacientes con DM1 que han iniciado terapia con Minimed780G® en modo automático en dos unidades de endocrinología infantil de referencia en nuestro país. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, tiempo de evolución de enfermedad, terapia previa, tiempo en rango (TIR), en hipoglucemia (nivel 1 70-54 mg/dl y nivel 2 <54 mg/dl), en hiperglucemia (nivel 1 180-250 mg/dl y nivel 2 >250mg/dl), tiempo de uso del sensor, dosis de insulina, porcentaje de insulina basal (%Ba) y Hba1c estimada (AGC). Se recogen los datos entre 3 y 5 meses previos al inicio, al inicio, y tras 4-6 meses del inicio.

Resultados
Se incluyen 55 pacientes (34 varones) con edades comprendidas entre 3 y 18 años.

La mayoría de la población tenía tratamiento previo con el sistema Minimed 640G® (n=33, 60%), 14 pacientes hicieron el cambio desde 670G® (3 de ellos desde modo manual) y 8 pacientes desde terapia con múltiples dosis de insulina (MDI).

En el total de la muestra, se obtuvo una mejoría significativa del TIR (+15.73%, p<0.001), una disminución de Hba1c estimada de 0.41 (p<0.001). No se obtuvieron diferencias en el porcentaje de hipoglucemias de nivel 2 (0), y sí una tendencia a la disminución al tiempo en hipoglucemias de nivel 1 (-0.19), sin significación estadística. En cuanto al CV no se objetivaron diferencias significativas. Tampoco se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a la dosis de insulina, ni a los porcentajes en basal/bolus.

El uso del sensor fue mayor a los 4-6 meses del inicio (+2.2%), aunque no se encontraron diferencias significativas en cuanto al TIR en aquellos en los que el uso fue >85% con respecto a los que tuvieron un uso <85%.

Conclusiones
Tras observar y analizar los datos de nuestros pacientes, podemos concluir que tras la puesta en marcha de la terapia con Minimed780G® en modo automático existe un mejor control clínico, con aumento del %TR y una disminución de la Hba1c, incluso en aquellos pacientes que estaban previamente con dispositivos automáticos (670G®). Por lo tanto, y siendo conscientes del escaso tiempo de seguimiento, ofrecer esta terapia a los pacientes puede suponer una optimización en el control de su enfermedad.

También se demuestra que la educación diabetológica es un pilar fundamental en el control metabólico, ya que hay una mejoría antes de iniciar el modo automático.

Como era esperable, la mejoría en el control metabólico fue mayor en los pacientes en tratamiento previo con MDI o 640G® respecto a 670G®.

SP2/d2d3-112 *Diabetes/Páncreas endocrino*
ASOCIACIÓN ENTRE DIABETES TIPO 1 Y VARIABILIDAD DE GÉNERO. ¿UNA ASOCIACIÓN MAYOR DE LA ESPERADA?
Molina Giraldo, P.X.; Ramón Krauel, M.; Cardona Hernandez, R.

Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España.

Introducción
Distintos estudios observacionales describen una prevalencia de diabetes tipo 1 (DT1) 2-10 veces mayor en personas con variabilidad de género (Defreyne 2017; Logel 2019; Maru 2020). Dado los desafíos que supone la atención de jóvenes con DT1 y variabilidad de género, caracterizar esta asociación podría suponer una mejora en la atención de estas personas.

Objetivos
1) Conocer la prevalencia de DT1 en una población que recibe seguimiento en una Unidad de Identidad de Género (UIG) pediátrica de un hospital de tercer nivel. 2) Describir las características asociadas a la variabilidad de género y la evolución del control glucémico tras 12 meses de seguimiento en la UIG.

Sujetos y métodos
Revisión de historias clínicas de pacientes con DT1 con seguimiento en la UIG entre enero de 2019 y diciembre de 2021. El control glucémico se evaluó mediante determinación de hemoglobina glicada (HbA1c) y tiempo en rango (TIR).

Resultados
Cuatro personas (2.29%) de las 174 atendidas en el periodo descrito presentaban diagnóstico de DT1 (estimación de prevalencia DT1 en población general española <18años 0.2-0.4%). Estos sujetos corresponden al 0.2% de los 1334 pacientes atendidos en la unidad de diabetes del mismo hospital durante el mismo periodo. En todos los

Figura 1a. Evolución de la HbA1c tras la primera valoración en una UIG.

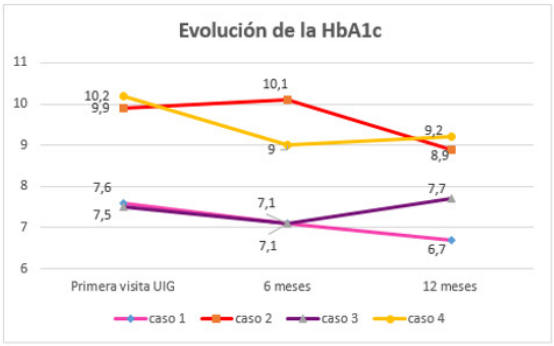
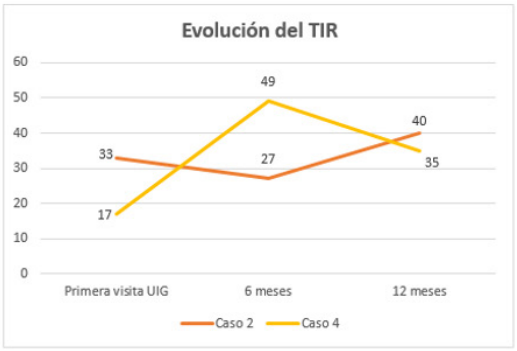


Figura 1b. Evolución del TIR tras la primera valoración en una UIG.



casos la derivación a la UIG fue realizada desde la Unidad de Diabetes, todos cumplían criterios de disforia de género (DG) de acuerdo a DSM-5 y en todos se describieron rasgos relacionados con no conformidad de género y/o comportamiento de género no normativo desde la primera infancia. Tres personas se identificaron como trans FtM: female-to-male y una MtF:male-to-female. Todos, previo consentimiento informado, iniciaron bloqueo puberal con análogos de GnRH: triptorelina depot 11,25mg im cada 90 días (tres casos) o triptorelina depot 3.75mg im cada 28 días (un caso), posteriormente terapia hormonal cruzada con cipionato de testosterona im mensual y 17βestradiol natural vía transcutánea (parches) cada 72 horas según el caso. Una persona se sometió a mastectomía con masculinización del tórax. En la primera visita la edad media fue 14,86 ± 1,35 años y la duración de la DT1 5,94 ± 4,51 años. No se registraron ingresos por cetoacidosis ni episodios de hipoglucemia grave durante los 12 meses previos ni en los 12 meses posteriores a la primera visita en la UIG. La HbA1c a los 12 meses descendió en todos los casos (Fig 1a). En dos de los casos se obtuvieron datos de TIR, que presentó un aumento al año de la visita (Fig 1b). Se constató mejoría subjetiva de la DG en los 4 casos, manifestándose satisfechos con el tratamiento y los cambios experimentados. Los 4 jóvenes y sus cuidadores reconocieron un impacto positivo del contacto con la UIG en la gestión de la diabetes.

Conclusiones

La prevalencia de diabetes tipo 1 en la población atendida en una unidad de identidad de género fue mayor que los datos descritos en población general. El control glucémico medido con HbA1c y TIR presentó una tendencia a la mejoría tras el inicio de la atención en una UIG. Establecer una relación de confianza con los pacientes y sus familias durante la atención de la DT1 puede ofrecer un espacio seguro para manifestar inquietudes acerca del género y favorecer una atención especializada en la variabilidad de género con un impacto positivo en la persona y su familia tanto emocionalmente como en relación al control glucémico.

SP2/d2d3-113 *Diabetes/Páncreas endocrino*

¿HA AUMENTADO LA INCIDENCIA DE DIABETES TIPO 1 INFANTIL DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19?

Sevilla Ramos, P.; López Andrés, N.; Mazario Martin, E.; Hernandez Tienza, F.; Olteanu Olteanu, F.C.; Pangua Gomez, M.

Hospital Universitario Guadalajara, Guadalajara, España.

Introducción

Diferentes factores ambientales como exposición a virus o estrés psicológico se han relacionado con un aumento potencial de riesgo de diabetes tipo 1 (DMT1).

Recientemente se han publicado trabajos comunicando un aumento de incidencia de DMT1 en la población pediátrica durante la pandemia de COVID-19.

Objetivos

Comprobar si durante los 2 primeros años de pandemia de COVID-19 se han modificado la incidencia o forma de presentación de DMT1 infantil en un hospital secundario comparándolo con un periodo anterior de 5 años.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo observacional de pacientes menores de 14 años diagnosticados de DMT1 durante los 2 primeros años de pandemia de COVID-19 (enero 2020 a diciembre 2021) en un hospital provincial. La edad, sexo, evolución de sintomatología, incidencia, estacionalidad y características de la enfermedad al diagnóstico (glucemia, cetosis, pH, HCO3, Hba1C…) fueron recogidos y comparados con un periodo previo de 5 años (ene-

ro 2015-diciembre 2019). En los pacientes diagnosticados durante el periodo pandémico se recogió la realización de PCR y serología para SARS-CoV-2.

Análisis estadístico descriptivo de los resultados mediante paquete estadístico SPSS versión 19. Las variables cualitativas se presentan mediante la distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría. Las variables cuantitativas se presentan mediante media aritmética y desviación estándar (DS). Para la comparación de variables cualitativas independientes se utilizaron estudios de Chi cuadrado X^2. Se consideró la significación estadística si el valor de p era menor de 0,05. Para el análisis de incidencia se utilizaron los datos de población del padrón del Instituto Nacional de Estadística.

Resultados
En nuestro centro fueron diagnosticados de DMT1 26 pacientes durante los 2 primeros años de pandemia con una media de edad de 7.7 (+/- 3.28) años, 62.9 % varones/37.1% mujeres. En los 5 años previos fueron diagnosticados 35 pacientes de entre 7.5 (+/-4.3) años, 73.1% varones/26.9% mujeres.

Se apreció un aumento significativo de la incidencia de casos de DMT1 (p 0.017) en menores de 14 años durante los dos años de pandemia, Hazard ratio de 1.87 (1.083-3.203). Pasando de una incidencia media entre 2015-2019 de 16.2/100000 habitantes menores de 14 años a 30.6/100000 entre 2020-2021.
En periodo pre-COVID19 el debut DMT1 fue más frecuente en invierno y otoño (37% invierno, 20% primavera, 17.1% verano, 25.7% otoño). Durante la pandemia fueron más frecuentes en otoño, apreciándose una reducción de casos en invierno (7.7% invierno, 26.9% primavera, 23.1% verano, 42.3% otoño).

No se encontraron variaciones estadísticamente significativas entre los dos periodos en relación al tiempo hasta el diagnóstico, glucemia, ph, Hba1C, presencia de cetosis ni ingreso en UCI. (Tabla 1).

En todos los pacientes diagnosticados en periodo pandémico se realizó estudio PCR SARS-CoV-2 siendo siempre negativa y serología IgG- SARS-CoV-2 en 11 de los 26 casos, siendo positiva en uno de ellos.

Conclusiones
- En nuestra provincia hemos apreciado un aumento significativo de incidencia de DMT1 en menores de 14 años durante los dos años de pandemia COVID-19 con un Hazard ratio de 1.87.
- Se observa una diferencia en el patrón estacional de debut diabético en periodo COVID-19 con un aumento de casos en otoño y una disminución de casos en invierno.

Tabla 1

	PRECOVID (n=35)	COVID(n=26)	p
EDAD media	7,7 (+/-3.28 DS)	7.5(+/-4.3 DS)	NS[1] (p 0.88)
0-4 años	22.9%	34.6%	
5-9 años	48.6%	23.1%	NS (p 0.12)
10-13 años	28.6%	42.3%	
SEXO	62.9 % V/37.1%M	73.1%V/26.9%M	NS (p 0.40)
Duración síntomas hasta diagnóstico días	25.8 8(+/-20.0)	26.7(+/-34.4)	NS (p 0.89)
Cetosis positiva	94.3%	92.3%	NS (p 0.75)
CAD[2]	42.9%	42.3%	NS (p 0.75)
CAD leve	25.7%	19.2%	
CAD moderada	2.9%	11.5%	NS (p 0.55)
CAD severa	14.3%	11.5%	
Hba1C	11.39 (+/-2.43)	11.75 (+/-2.42)	NS (p 0.57)
Glucemia	489 (+/-140)	488 (+/-163)	NS (p 0.55)
pH	7.27 (+/-0.16)	7.29 (+/-0.12)	NS (p 0.47)
HCO3	17.20 (+/-6.9)	16.45 (+/-7)	NS (p 0.68)
Ingreso UCI	20%	11.5%	NS (p 0.37)

[1]No significativo, [2]Cetoacidosis diabética

- No hemos apreciado empeoramiento clínico ni analítico al debut DMT1 durante la pandemia.
- En los casos estudiados no encontramos relación entre infección reciente por COVID-19 y debut diabético.

SP2/d2d3-114 *Diabetes/Páncreas endocrino*
COMPARATIVA DE LA EFICACIA DEL RÉGIMEN BOLO-BASAL FRENTE A BOMBA DE INSULINA CON SISTEMA INTEGRADO EN EL MANEJO DE LA DM1 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Gonzalez Cabaleiro, I.; Chamorro Martin, J.L.; Rey Cordo, L.

Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España.

Introducción
La terapia intensiva con insulina es la modalidad terapéutica de elección para pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Para su aplicación coexisten dos variantes: el régimen bolo-basal y la infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). La ISCI permite un manejo más flexible de la enfermedad y un ajuste más preciso de las necesidades de insulina mejorando el control glucémico, disminuyendo el riesgo de hipoglucemias sin incremento del riesgo de cetoacidosis. La Monitorización Flash de Glucosa (MFG) proporciona nuevos parámetros de control glucémico como el tiempo de uso del sensor, el porcentaje de tiempo en rango (TIR), tiempo debajo del rango (TBR) medidas de variabilidad glucémica (VG) y estimación de la HbA1c. Se establecen como objetivos de adecuado control glucémico: TIR entre 70-180 mg/dl, tiempo de uso >70%, TBR< 4%, VG < 36% y una estimación de la HbA1c<7%.

Objetivo
Evaluar mediante la consecución de objetivos de adecuado control glucémico el uso de la monitorización flash en régimen de bolo-basal frente a la ISCI con Sistema Integrado (Minimed 670/780).

Material y métodos
Estudio observacional, descriptivo y prospectivo de 121 niños a seguimiento actual por DM1 en el área sanitaria de Vigo. Se recogen datos de los informes

AGP (Ambulatory Glucose Profile) de la última descarga realizada mediante los programas *Libreview* y *Carelink*.

Resultados
Se incluyeron 137 pacientes de los cuales un 35% portadores de ISCI (n=48) y 65% en régimen bolo-basal (n=89). No existen diferencias significativas entre la edad media (10 años vs 11.8 años; p=0.568), el sexo (p=0.657) ni edad al debut (4años vs 3 años; p=0.845). En cuanto a los parámetros de buen control glucémico ambos grupos presentaron un tiempo de uso adecuado de media (89% vs 97%) siendo superior en los pacientes portadores de ISCI (p=0,03). Se encuentran diferencias en cuanto al TIR que no han resultado estadísticamente significativas a favor de los pacientes portadores de ISCI (OR: 0,562 (0,365-0,989),p=0,202). Además, los pacientes con ISCI presentan una menor HbA1c estimada y menor VG (OR: 0,098 (0,021-0,439), p=0,002; y OR: 0,333(0,179-0,765), p=0,007) frente a los pacientes con régimen bolo-basal. Se observan diferencias en cuanto a los grupos de edad: un 56% de los pacientes con régimen bolo-basal son adolescentes mayores de 12 años frente al 45% a tratamiento con ISCI. Se observa una relación lineal entre la edad superior a 12 años y la reducción del TIR (R=-495, p=0.005), así como el aumento de la HbA1 estimada (R=-630, p=0.01) en los pacientes con terapia bolo-basal. El 100% de los pacientes que presenta una HbA1c superior a un 7.5% son adolescentes (p=0,001). Se determinó una correlación lineal inversa negativa (R=-0,745, p=0.005) entre el TIR y la HbA1c. Sin embargo, en los adolescentes portadores de ISCI, no se observa esta tendencia, presentando un TIR > 85% y una HbA1c < 7% similar a las otras franjas de edad.

Conclusiones
Nuestros pacientes presentan un adecuado uso del sensor, independientemente de la edad, sexo y terapia de insulina. Se encuentran diferencias significativas en los niveles de reducción de HbA1c y VG en los pacientes a tratamiento con ISCI frente al bolo-basal, no encontrando diferencias entre subgrupos de edad, lo cual puede ser explicado debido a la mayor selección y mejor control de los parámetros de adecuado índice glucémico previo a la colocación de la bomba así como concienciación de los pacientes adolescentes candidatos a ISCI.

SP2/d2d3-115 *Diabetes/Páncreas endocrino*
DEBUT DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN PEDIATRÍA: ¿HA CAMBIADO LA PANDEMIA SARS-COV2 SU FORMA DE PRESENTACIÓN?
Moliner Moron, T.; Desvaux García, M.; Vara Callau, M.; De Arriba Muñoz, A.; Civitani Monzón, E.; Ferrer Lozano, M.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción
La situación de confinamiento durante la pandemia por SARS-COV2 ha podido favorecer el deterioro metabólico de las personas con predisposición a padecer diabetes mellitus tipo 1 (DM1) por las dificultades de acceso al sistema sanitario, la menor actividad física o el aumento del estrés, sin poder establecer una relación directa con la infección por SARS-COV2 como desencadenante de la enfermedad. Algunos estudios apuntan un aumento significativo en la incidencia de DM1, así como de su presentación en cetoacidosis durante la pandemia en relación con estos factores.

Objetivos
Observar si existen diferencias significativas en la edad de presentación, estacionalidad, niveles de hemoglobina glicosilada y presencia de cetoacidosis de los pacientes pediátricos que debutan con DM tipo 1, con diagnóstico previo a la pandemia (2018 y 2019) comparando con los pacientes que debutaron en pandemia.

Materiales y métodos
Se recogen las distintas variables en una base de datos y se dividieron en dos grupos según el debut había sido antes del inicio de pandemia SARS-COV2 o después (1 junio 2018 a 13 marzo 2020, y desde 14 marzo de 2020 hasta diciembre 2021). Se analizaron con el paquete estadístico SPSS. En todos los test estadísticos se consideró una p<0.05 como estadísticamente significativa.

Resultados
La muestra consta de 100 pacientes, presentándose 51 debut en el periodo de 21,5 meses previos al inicio de la pandemia, frente a 49 en el periodo pandemia, sin diferencias significativas en la incidencia. La edad de presentación en el grupo pre-pandemia fue de 8,1 años frente a 7,8 años en pandemia, con una distribución por sexo en el grupo prepandemia es de 52,9% hombres y 47,1% mujeres, y en el segundo grupo de 57,1% de hombres y 42,9% mujeres, no encontrándose diferencias significativas en ningún caso. La hemoglobina glicosilada fue de 11,8% en el grupo prepandemia y de 10,8% en pandemia siendo la diferencia estadísticamente significativa (p<0,05.) Un 37,3% de debut del periodo prepandemia presentaron cetoacidosis (15,8% leve, 52,6% moderada y 31,6% grave), frente a un 53,1% de cetoacidosis en los debut en pandemia (42,3% leve, 23,1% moderada y 34,6% grave). No se han encontrado diferencias significativas en cuanto a presencia de cetoacidosis ni su gravedad. En el último cuatrimestre del año se presenta mayor número de debut en ambos periodos, con un 45% en el grupo prepandemia y

	GRUPO 1 (Debut prepandemia N= 51)	GRUPO 2 (Debut en pandemia N=49)	Diferencia entre grupos (p<0,05)
EDAD DE PRESENTACIÓN (años)	8,1 ± 3,49	7,8 ± 3,48	No
DISTRIBUCIÓN POR SEXO	52,9% hombres 47,1% mujeres	57,1% hombres 42,9% mujeres	No
Hemoglobina glicosilada (%)	11,8	10,8	Si (p=0,045)
PRESENCIA DE CETOACIDOSIS	37,3%	53,1%	No
GRAVEDAD DE LA CETOACIDOSIS	Leve 15,8% Moderada 52,6% Grave 31,6%	Leve 42,3% Moderada 23,1% Grave 34,6%	No

un 36,7% en el grupo postpandemia, sin existir diferencias significativas.

En el periodo de pandemia, el 1,8% de los debut presentó infección concomitante por SARS-COV2, y un 3,6% asociaban infección por gripe A.

Conclusiones
No se ha demostrado un aumento de la incidencia de DM1 en pediatría tras el inicio de la pandemia por SARS-COV2 ni una variación en la estacionalidad de su presentación comparándolo con los dos años previos. Se ha objetivado una ligera disminución de la edad de inicio de la enfermedad, así como un aumento de la presencia de cetoacidosis al debut, sin que estas diferencias sean significativas. Son necesarios estudios a largo plazo con mayor número de pacientes para demostrar si la infección por SARS-COV2 y las condiciones de la pandemia pueden afectar a la incidencia y la forma de presentación de la DM1.

SP2/d2d3-116 *Diabetes/Páncreas endocrino*
INTERVENCIÓN NUTRICIONAL EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON DIABETES MELLITUS TIPO 1
Elola Pastor, A.I.; Fernández Morán, E.; Fernández López, A.; Suárez González, M.; Garcia Garcia, R.; Riaño Galán, I.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Introducción
La intervención nutricional es fundamental para el adecuado desarrollo ponderoestatural y la disminución de complicaciones en el paciente pediátrico con diabetes mellitus tipo 1 (DM1).

Objetivos
Analizar la frecuencia de consumo de alimentos en pacientes pediátricos con DM1. Conocer las características epidemiológicas de este grupo de pacientes. Describir los cambios dietéticos y de hábitos de vida, tras un año de intervención nutricional.

Material y métodos
Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en pacientes con DM1 que debutaron entre el 1 de enero 2017 y el 31 de diciembre de 2021, en un hospital de tercer nivel. Se registran los datos recogidos en la consulta sobre antropometría, frecuencia de consumo de alimentos y actividad física, al inicio y al año del diagnóstico. Para la comparación se emplea estadística descriptiva, T-student y prueba de McNemar.

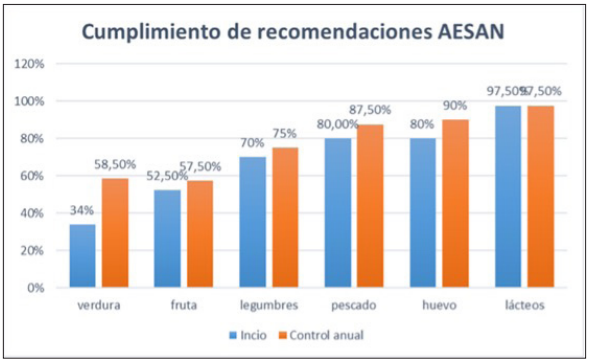
Resultados
Se incluyen 50 pacientes pediátricos (54% varones) de los cuales el 48% presentaron cetoacidosis al debut. La edad media fue 7 años y 9 meses (Rango 12 meses-13 años). En 40 de los 50 pacientes se estudió el efecto de la educación nutricional.

El Z score de IMC se modificó de +0,16 al inicio a +0,38 al año (p<0,05). En la primera consulta 8 presentaban sobrepeso, 2 obesidad y 4 bajo peso; al año 9 presentaban sobrepeso, 2 obesidad y 3 bajo peso.

La gráfica 1 recoge los datos de cumplimiento de las recomendaciones de la AESAN de verduras (p<0,05), fruta, legumbres, pescado, huevo y lácteos al inicio y al año de la intervención nutricional. La ingesta de lácteos no se modificó. Todos seguían consumiendo productos cárnicos a diario. A su vez, el consumo habitual de ultraprocesados disminuyó en un 20% (p=0,05).

Al inicio el 25% refería un estilo de vida sedentario disminuyendo al 7,5% (p=0,016). La HbA1c media fue de 10,47% al inicio y de 6,7% al añ0.

Conclusiones
La intervención nutricional es eficaz para promover la mejora de hábitos alimentarios, aumentando el consumo de verdura y disminuyendo el de ultraprocesados. La educación nutricional basada en la alimentación saludable es una parte esencial del manejo de los pacientes pediátricos con diabetes.



SP2/d2d3-117 *Diabetes/Páncreas endocrino*
VARIABILIDAD GLUCÉMICA EN NIÑOS OBESOS Y CON NORMOPESO ¿ES SOLO CUESTIÓN DE RESISTENCIA INSULÍNICA?

Pons Fernández, N.[1]; Devesa Jover, P.[1]; Gómez Sanz, A.[1]; Solanes Donet, P.[1]; Montes Suay, F.[2]; Morillas Ariño, C.[3].

[1]Hospital Lluís Alcanyís, Xátiva, España; [2]Departamento de Estadística e Investigación Operativa Universidad de Valencia, Valencia, España; [3]Hospital Peset, Valencia, España.

Introducción
No hay datos de normalidad de variabilidad glucémica (VG) en población infantil sana. Algunos estudios incluyen un pequeño porcentaje de adolescentes obesos encontrando alteración de VG en relación con la resistencia a insulina (RI).

Objetivos
- Conocer si la VG es diferente en niños y adolescentes obesos respecto a normopeso.
- Conocer VG en niños mediante dinámica del proceso: DFA (análisis de fluctuación sin tendencias) y gráficos de Poincaré.
- Valorar la VG en niños obesos con marcadores de RI, prediabetes y DM2.

Material y métodos
Estudio analítico, transversal. Muestra de niños obesos (IMC > p97 según OMS y estudio español) de nuestro hospital comarcal, sin obesidad secundaria a síndrome, trastorno genético o endocrinopatía y grupo de controles sanos. Estudio aprobado por Comité Ético. Firman consentimiento informado los tutores y el paciente. Se recogen antecedentes, variables antropométricas, estadio puberal, presión arterial, masa grasa (bioimpedanciometría) y visceral (Tanita), variables analíticas y medición continua de glucosa (Dexcom) durante 7 días para cálculo índices clásicos de VG, DFA y Poincaré. Uso programa EasyGV y otro de diseño Universidad Valencia para DFA y Poincaré. Análisis estadístico SPSS 24 y software de libre distribución R (versión 4.0.3).

Resultados
Se incluyen 164 niños (96 obesos y 68 controles) con edad media de 11,32 años (4,1-15,6), ratio varones/mujeres: 48,2%/ 51,8 %, 35% prepúberes y 33,5% con pubertad completa. Antecedentes de diabetes iguales en ambos grupos. Los grupos difieren en grado de adiposidad, PA, perfil lipídico, citoquinas...

Los parámetros clásicos de VG no muestran diferencias significativas (ver tabla): glucemia media, desviación estándar, coeficiente de variación (CV), rango intercuartílico (RIC) o estimador medio gestión glucosa (GMI). No hay diferencias en parámetros de VG intradía (CONGA, GRADE). El Tiempo en rango (TIR) referido a 70-140 es superior en controles, sin observarse diferencias significativas. La variabilidad entre días es superior en controles. En el análisis DFA se obtiene un coeficiente a en ambos grupos entorno a la unidad lo que significa que las series de datos son de elevada complejidad, autocorrelación negativa o gran probabilidad de cambio glucémico, como corresponde a población no diabética e inferiores a los de adultos. En los gráficos de Poincaré los obesos muestran mayor excentricidad de la elipse.

Se detecta influencia de edad, estadio puberal y existencia de antecedentes de diabetes en la VG. No se detectan variaciones de VG respecto al grado de obesidad.

Los obesos con RI (tanto en ayunas como tras sobrecarga oral de glucosa) sí muestran valores superiores de VG tanto en parámetros clásicos como DFA y Poincaré (ver tabla diferencias en relación al HOMA). Los obesos con intolerancia hidrocarbonada (15) también muestran mayor VG como cabe esperar. Solo una niña fue diagnosticada de DM2, en ella además estaba alterado el índice insulinogénico a los 120 minutos.

Conclusiones
La VG en niños obesos no es diferente a los normopeso respecto a parámetros clásicos, ni al DFA. Los niños normopeso presentan mayor variabilidad a corto plazo en los gráficos de Poincaré.

Los niños obesos con RI sí muestran mayor VG que los obesos sin RI. Existe una clara correlación tanto de los parámetros clásicos como DFA y Poincaré y la RI en ayunas o hepática. La correlación de la VG con los parámetros obtenidos tras la SOG nos conduce a pensar que también es informativa de la RI periférica.

SP2/d2d3-118 *Diabetes/Páncreas endocrino*
DIABETES NEONATALES: NUESTRA CASUÍSTICA Y EVOLUCIÓN

Santos Mata, M.A.[1]; Ruiz Ocaña, P.[1]; Macias Lopez, F.[1]; Martinez Salazar, R.[2].

[1]Hospital Universitario Jerez de la Frontera, Jerez de la frontera, España; [2]Laboratorio Genética molecular. Hospital universitario cruces, Barakaldo, España.

La diabetes Neonatal (DN) se presenta en 1/100.000-150000 RN. Se caracteriza por la aparición de hiperglucemia en los primeros seis meses de vida, que precisa tratamiento insulínico al menos dos semanas, con base autoinmune negativa. Se

describen dos formas: DN transitoria(DNT) y permanente(DNP). La DNT en el 50% de los casos, presenta una remisión en el primer año de vida. La causa más frecuente la constituye mutaciones en el gen 6q24, seguida de mutaciones en heterocigosis del gen ABBC8.

Descripción casos
Presentamos cuatro casos con diabetes neonatal y su evolución clínica

Caso 1: Varón con hiperglucemia >250mg/dl desde 3º dia de vida. AF: Madre diagnosticada de diabetes tipo1 desde el 3º mes. Debut en cetoacidosis grave. Terapia con ISCI previo gestación. AP: EG: 37sem, PRN: 2850gr(P40), T: 48cm(P40) PC: 34cm(P50) , insulinoterapia: 0,35 UI/kg/d Exploración al cambio: Edad: 3,8meses, P: 6,6 kg(p45) talla: 67cm(p90)PC: 42,5cm(p60). Exámenes complementarios(EC): gasometría, perfil renal hepático y lípido: normales HbA1c: 4%, Péptido C: 0,22, Insulina: 3,2 mUI/ml, Autoinmunidad pancreática : negatica. Genética: mutación en heterocigosis del exón 1 del gen KCNJ11(p.Arg201His, c602G>A) en la madre e hijo.

Caso 2: Varón que presenta hiperglucemias>240mg/dl a partir 4º día con perfusión insulinica, mantiene necesidades insulina: 0,2-03UI/kg/d AF: madre a los 9 años diagnosticada diabetes tipo1 y abuela a los 40 años .AP: Exploración al cambio: 38sem. PRN: 2660gr(P: 15) T: 48cm(P40) PC: 34cm(P: 50) . Exploración al cambio: Edad: 2,5 meses. Peso: 6,120kg(p45), T: 64cm(p70), PC: 42cm(p60).Desarollo psicomotor normal. EC: gasometría, perfil renal, hepático y lípido: normales . HbA1c: 4,7%. Insulina: 0,6 Mui/ml, Péptido C: 0,58ng/dl. Autoinmunidad pancreática: negatica . Estudio Genético: mutación en heterocigosis. Del exón 21 del gen ABB ABBC8(p.C24982G>c, GLy.833G>Ala) en la madre, abuela e hijo.

Caso 3: Varón con hiperglucemias persistentes desde las 48h. AF: madre con diabetes gestacional. AP: EG: 40sem, PRN: 2020gr,T: 46cm, PC: 32cm. EC : glucemia: 500 mg/dl, gasometría, perfil, renal, hepático y lipídico: normales,HbA1C: 4,8%, Insulina: 0,5 mUI/ml, Péptido: 0,25 ng/ml. Precisa insulinoterapia a dosis 0,5UI/kg/d .Genética: Unidisomia uniparental 6q24.

Caso 4: Niña de 6 meses que ingresa por hiperglucemia de 260mg/dl, acompañada de nicturia. AF: sin interés. AP: EG 39 sem, PRN 2900gr(P: 45), T48cm(P40) PC: 34cm(P50). Exploración: P:7,8 kg(p50),T: 68cm(P: 50), dentro dela normalidad.EC: gasometría, perfil renal, hepático y lípido: normales . HbA1c: 11%.Insulina: 0,6 Mui/ml, Peptido C: 0,58ng/dl. Autoinmunidad pancreática: negatica. Insulinoterapia: 0,35 UI/kg/d . Genética: Heterozigosis en el exón 2 del gen de la INS(pgly32Ser,c.94G>A).

Evolución: Mutaciones en canales de potasio (KCNJ11 y ABCC8)se procedió al cambio a Sulfonilureas(SU) precisando 0,45 mg/kg/d y 0,2 mg/kg/d respectivamente, mejorando perfil glucemico ,Insulina y péptido C . Mutación KCJN11 continua precisando dosis SU a 0,1 mg/kg/d. El segundo caso desaparece la diabetes al 4,5 mes, permaneciendo asintomático. Caso3 : DNT, desaparece al 4º mes, reapareciendo la misma a los 8 años, precisando Insulinoterapia a 0,5UI/kg/d. El caso 4 ha seguido con insulinoterapia .Todos presenta un buen control metabólico

Conclusiones
- Los pacientes diagnosticados de diabetes en los primeros seis meses de vida debe solicitarse estudio genético a fin de identificar su etiología , y el cambio a SU en mutaciones KCNJ11 y ABCC8.
- En las DNT es importante el seguimiento clínico dado la recidiva en el 50% de los casos.

SP2/d2d3-119 *Diabetes/Páncreas endocrino*
DIABETES NEONATAL POR MUTACIÓN EN *ABCC8*

Fuentes Muñoz, I.[1]; Ramírez Fernández, J.[1]; Gómez Manchón, M.[1]; García-Quijada Gómez-Roso, M.[1]; Rodríguez Jiménez, C.[2]; Campos Barros, Á.[2].

[1]Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España; [2]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción
La diabetes neonatal (DN) tiene una frecuencia de 1/100.000-300.000 recién nacidos vivos y se debe habitualmente a una alteración monogénica. Se suele detectar durante los seis primeros meses de edad. Hasta la fecha, se han descrito más de 20 causas genéticas responsables de DN. Se puede clasificar según su fenotipo en formas transitorias, permanentes y sindrómicas.

Antes de establecer el diagnóstico de DN hay que realizar diagnóstico diferencial con otras causas de hiperglucemia como los elevados aportes de hidratados de carbono vía parenteral, la infección, el estrés por aumento de hormonas contrarreguladoras o la producción inadecuada de insulina en el recién nacido prematuro entre otras.

El canal de K+ sensible a ATP, presente fundamentalmente en la célula beta-pancreática, aunque también en músculo y neuronas, está conformado por cuatro subunidades proteicas Kir 6.2 y cuatro subunidades reguladoras SUR1 codificadas por los

genes KCNJ11 y ABCC8 respectivamente. Mutaciones activadoras en estos genes impiden el cierre del canal K-ATP en la célula beta-pancreática y por consiguiente imposibilitan la despolarización celular y secreción de insulina. Son las causas más frecuentes de DN monogénica permanente y transitoria, clínicamente pueden asociar alteraciones neurológicas y son subsidiarias de tratamiento con sulfonilureas orales.

Se presenta el caso de un recién nacido con debut de diabetes monogénica en el periodo neonatal.

Descripción del caso clínico
Varón prematuro (33+6 semanas) de peso bajo para la edad gestacional (1495g; -2.18 DE) que ingresó al nacimiento con distrés respiratorio precisando estabilización inicial con CPAP nasal (FiO2 máxima 0.35, PEEP 5cmH2O) durante tres horas. Posteriormente sin distrés y con adecuadas saturaciones.

Desde el segundo día de vida presenta hiperglucemia en torno a 120-180 mg/dL y tendencia a la poliuria. Se inicia perfusión de insulina (dosis máxima 0.06UI/Kg/hora) a los 16 días de vida por cifras de glucemia mantenidas por encima de 200mg/dL. Se realiza estudio de reserva pancreática presentando insulina 1.6 µU/ml y péptido C 0.9 ng/ml. Se solicita estudio molecular por secuenciación masiva NGS para DN detectándose variante patogénica de cambio de sentido, NM_000352.4 (ABCC8):C.4135C>A, p.(Arg1379Ser), en el exón 34 de *ABCC8*, en heterocigosis. El estudio de progenitores reveló misma mutación en la madre. A los 35 días de vida, tras confirmación de estudio genético, se suspende perfusión de insulina e inicia tratamiento con glibenclamida (dosis máxima 0.1mg/kg/12horas), que fue bien tolerado, con descenso progresivo hasta su retirada a los nueve días de tratamiento. Durante el ingreso se realiza monitorización intersticial de glucosa. Desde entonces, el paciente ha permanecido asintomático, con resolución completa de su DN transitoria y sin asociar alteraciones en el desarrollo psicomotor.

Conclusiones
- Es fundamental el estudio genético en aquellas diabetes que debutan antes de los seis meses de edad. Su catalogación genética permite establecer un diagnóstico, tratamiento y pronóstico adecuados, además de aportar consejo genético.

- La mutación activadora en el gen ABCC8 es la segunda causa más frecuente de DN monogénica permanente y transitoria.

- El tratamiento con sulfonilureas no aumenta el riesgo de hipoglucemias.

SP2/d2d3-120 *Diabetes/Páncreas endocrino*
EVOLUCIÓN DEL CONTROL METABÓLICO TRAS LA IMPLEMENTACIÓN DE UN SISTEMA DE ASA CERRADA HÍBRIDO AVANZADO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

Guijo Alonso Alonso, B.[1]; Colino Alcol, E.[2]; Alkadi Fernández, K.[1]; Martinez Badas, I.[2]; López Cardenas, C.M.[1]; Yelmo Valverde, M.R.[1]; Perez Repiso, V.[1]; Ruiz Serrano, A.[2]; Ros Pérez, P.[2]; García Cuartero, B.[1]; Roldan Martin, B.[1].

[1]Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España; [2]Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España.

Introducción
La implementación de los sistemas híbridos de asa cerrada avanzados (AHCL) ha supuesto un avance importante en el manejo de la diabetes tipo 1 (DM1) durante la infancia, aunque la evidencia en la población pediátrica es aún limitada.

Objetivos
1. Analizar la evolución de los parámetros de control metabólico a los 3 meses, tras el cambio de un sistema de infusión continua de insulina (ISCI) a un sistema AHCL.

2. Valorar cambios en los requerimientos de insulina y en la dieta.

3. Evaluar la adherencia terapéutica.

Material y métodos
Estudio multicéntrico, transversal, retrospectivo, descriptivo y analítico. Se estudiaron pacientes pediátricos con DM tipo 1 de más de un año de evolución, en los que se realizó la transición de un sistema ISCI MiniMed™ 640G a MiniMed™ 780G, con al menos 3 meses de seguimiento.

Se revisaron un total de 60 pacientes y se incluyeron 44. Se excluyeron 15 pacientes con seguimiento inferior a 3 meses y uno por datos insuficientes. La edad media fue 14,3 ± 2,7 años, edad al debut 4,6 ± 2,9 años; 57% varones. Previo al cambio, 27 pacientes empleaban monitorización a demanda FreeStyle Libre, 16 ya eran portadores de Guardian G3 y 1 utilizaba monitorización continua (MCG) con Dexcom G6. Se registraron todas las variables del consenso internacional de MCG desde la plataforma online para descarga con software específico (Carelink™) y se recoge la descarga (14 días) de datos basales y a los 3 meses del cambio. Se analizó: HbA1c (%), Indicador de Manejo de Glucosa -GMI- (%), glucosa media y desviación estándar -DE- (mg/dl), coeficiente variación -CV- (%), tiempo en rango (TIR %), hiperglucemia (niveles 1 y 2) e hipoglucemia (niveles 1 y 2)(%), datos captados por sensor (%), tiempo en modo automático (%), dosis de insulina diaria (total/ basal/ bolos/ bolos

Tabla 1. Datos y parámetros de control metabólico basales y a los 3 meses (media ± DE)			
Parámetros	Basales	3 meses	p
Glucosa media (mg/dL)	150,5 ± 16,1	137,1 ± 12,3	< 0,001
TIR 70-180 mg/dL (%)	66,9 ± 10,5	78 ± 7,5	< 0,001
Tiempo en hiperglucemia nivel 1: >180-250 mg/dL (%)	21 ± 5,3	14,8 ± 6,1	< 0,001
Tiempo en hiperglucemia nivel 2: >250 mg/dL (%)	6,2 ± 4,5	3 ± 2,6	< 0,001
Tiempo en hipoglucemia nivel 1: <70-54mg/dL (%)	4,4 ± 3,5	3,3 ± 2,6	0,041
Tiempo en hipoglucemia nivel 2: <54 mg/dL (%)	1 ± 1,8	0,7 ± 0,9	0,051
CV de glucosa (%)	38,5 ± 6,1	34,3 ± 4,9	0,056
GMI (%)	6,9 ± 0,4	6,6 ± 0,29	0,652
HbA1c (%)	7,2 ± 0,6	6,9 ± 0,57	0,864
Dosis total de insulina (U/día)	49,3 ± 21,2	49,8 ± 23,1	0,772
Dosis de insulina (U/kg/día)	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,3	0,199
Insulina en bolus (U/día)	29,7 ± 15,9	30 ± 13,9	0,834
Insulina basal (U/día)	19,2 ± 8,2	20,1 ± 10,7	0,455
Uso del sensor (%)	78,1 ± 23,4	87,1 ± 15,4	0,042
Calibraciones (nº/día)	3,1 ± 1,8	2,9 ± 1,1	0,394
Duración insulina activa (horas)	2,9 ± 0,5	2,5 ± 0,5	0,001
Carbohidratos (gr/día)	169,3 ± 60,9	163,5 ± 58,5	0,575
Ingestas (nº/día)	4,3 ± 1,1	4,6 ± 1,4	0,324

autocorrectores). La variablidad glucémica se valoró mediante el CV (%) y la adherencia al tratamiento por el tiempo de uso del sensor (%) y tiempo en modo automático (%). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba T de Student. Los datos se expresan como media ± DE e intervalo de confianza (95%). Se consideró significación estadística si p-valor≤0.05.

Resultados

Se objetivó una mejoría estadísticamente significativa en la glucemia media, TIR, tiempo en hiperglucemia global (niveles 1 y 2) y tiempo en hipoglucemia a expensas de nivel 1 (Tabla 1). El TIR aumentó un 11,1% (p <0,001), y disminuyeron el tiempo global de hiperglucemia un 9,8% (de 27,7 a 17,9 %; p<0,001) y el tiempo global de hipoglucemia un 1,4% (de 5,5 a 4,1%; p 0,043). Se observó una disminución sin alcanzar significación estadística de los valores de HbA1c, GMI, así como de la variabilidad glucémica (CV). El tiempo de uso del sensor fue 87,1% y la utilización del modo automático 92,3%. Los bolos auto-correctores supusieron el 25% de la insulina en bolos. No se objetivaron diferencias en las dosis totales de insulina, ratios empleados ni en los gramos de carbohidratos ingeridos.

Conclusiones

1. En nuestra experiencia, los sistemas híbridos avanzados de asa cerrada han permitido optimizar el tiempo en normoglucemia y disminuir el tiempo en hipoglucemia.
2. La mejoría en los parámetros analizados se detecta ya en los primeros 3 meses de uso del sistema.
3. El cambio a un sistema híbrido avanzado ha mejorado la adherencia al tratamiento.

SP2/d2d3-121 *Diabetes/Páncreas endocrino*

PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 ASOCIADA A HEPATITIS AUTOINMUNE

Escuer Morell, M.; Bosch Muñoz, J.; Pociello Almiñana, N.; Llena Isla, P.; Mitjans Rubies, N.

Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España.

Introducción

La patogenia de la DM1 se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células de los islotes pancreáticos. Debido a la relación con factores autoinmunes la DM1 se ha asociado con enfermedades autoinmunes, las más comunes son la tiroiditis autoinmune, la enfermedad celíaca y la enfermedad de Addison que sugieren una susceptibilidad genética común. Con una prevalencia mucho inferior se ha asociado la DM1 con la hepatitis autoinmune (HAI), más frecuentemente la HAI tipo II, esta posible relación ha sido poco investigada y ha sido restringida principalmente a factores inmunológicos. Presentamos el caso clínico de una paciente con DM1 en asociación a HAI.

Descripción del caso

Adolescente de 13,5 años nacida en España y originaria de Mali con peso 61,5kg, talla 165,5cm e IMC 22,5 y padres consanguíneos (primos hermanos) sanos y sin historia familiar de hepatopatía o diabetes. Diagnosticada de HAI hace 8 meses por

ictericia con hepatomegalia y hipertransaminasemia, Ac antimúsculo liso positivos y biopsia hepática diagnóstica de hepatitis crónica activa. Recibe tratamiento con metilprednisolona 60mg/dia y azatioprina 100mg/dia con buena respuesta. A los dos meses, en analítica de seguimiento presenta hiperglucemia de 412mg/dl y HbA1c 11,6% asociada a clínica de poliuria, polifagia y pérdida de 4kg de peso las últimas semanas. Ingresa en hospital con orientación diagnóstica de debut diabético con cetosis y sin acidosis. En el estudio inicial destaca glucosa 730mg/dl, GOT 36U/L (3-35), GPT 60U/L (3-35), GGT 265U/L (4-24), FA 296U/L (40-200), hormonas tiroideas normales, Ac antiTPO y Ac antitransglutaminasa negativos, insulina 19,7pmol/L (13-161), péptido C 0,270nmol/L (0,26-1,39). El estudio de autoinmunidad (antiGAD 65, antitirosin fosfatasa, anti-transportador de Zinc 8 y anticuerpo contra insulina) fue negativo. Se inicia tratamiento con insulina subcutánea (1Ui/kg/día) y recibe educación diabetológica la paciente y su familia. Durante el ingreso precisa optimizar el tratamiento con insulina hasta 1,35Ui/kg/día por hiperglucemias sin cetosis en contexto del tratamiento corticoideo. Recibe el alta previa colocación de sensor de monitorización continua de glucosa.

Evolución
En los sucesivos controles se objetiva buen control de las glucemias con tiempo en rango objetivo del 96% y glucemia promedio de 107mg/dl, HbA1c 5,3%, sin hipoglucemias. El correcto control de la HAI y el descenso progresivo del tratamiento corticoideo (4 mg/dia) permite disminuir la dosis de insulina (1 Ui/kg/día).

En la ecografía abdominal se detectan quistes simples corticales, el filtrado glomerular y el estudio de orina son normales. El estudio ecográfico de los progenitores se encuentra pendiente actualmente.

Conclusiones
La prevalencia de HAI en pacientes con DMI parece estar aumentada respecto a la población general debido probablemente a factores autoinmunológicos comunes entre dichas enfermedades. La posible relación entre DM1 y HAI ha sido poco estudiada y restringida principalmente a factores inmunológicos.

Los pacientes con DM1 y HAI pueden requerir dosis más altas de insulina que podría ser explicado por el uso de corticoides en el tratamiento de la HAI. No se han documentado diferencias en el control glucémico (HbA1c) entre pacientes con DM1 y HAI y los pacientes con DM1 y sin HAI.

En nuestra paciente destacamos la ausencia de autoinmunidad positiva en diabetes, un péptido C normal-bajo en el debut y la detección de quistes renales que no permiten descartar actualmente un Síndrome de quistes renales y diabetes (MODY 5) y que precisará del estudio genético (gen HNF1B) en el futuro para poder determinar la posible asociación.

SP2/d2d3-122 *Misceláneas*
HIPERTRICOSIS POR EXPOSICIÓN ORAL A FÓRMULA MAGISTRAL DE OMEPRAZOL QUE EN SU LUGAR CONTENÍA MINOXIDIL: SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN

Portal Buenaga, M.; Alonso Rubio, P.; Bertholt Zuber, L.; Llorente Pelayo, S.; Fernández Suárez, N.; García Calatayud, S.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

Introducción
En verano de 2019, se notificó una alerta sanitaria por la aparición en España de hipertricosis en decenas de niños a los que se había prescrito omeprazol en fórmula magistral como tratamiento para el reflujo gastroesofágico. El análisis de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) detectó que el preparado farmacéutico contenía minoxidil en lugar de omeprazol, ordenándose la retirada del mercado de los lotes afectados. Después de reunirse la AEMPS con los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia (CCAAFV) se acordaron las pautas necesarias de seguimiento de los niños expuestos según las posibles reacciones adversas, siendo nuestra comunidad autónoma la de mayor número de pacientes damnificados.

Objetivos
Describir las características epidemiológicas, manifestaciones clínicas, evolución y particularidades de los pacientes pediátricos afectados en nuestra comunidad autónoma por la administración de fórmula magistral de omeprazol conteniendo minoxidil en lugar de omeprazol.

Pacientes y métodos
Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes en los que se notificó la administración errónea de minoxidil. Variables registradas: sexo, edad en el momento de exposición, tiempo de exposición, clínica, motivo de consulta en Atención Primaria, valoración y tiempo de seguimiento en Atención Especializada, parámetros analíticos y resultados de las pruebas complementarias solicitadas. Recogida de datos en base a las historias clínicas informatizadas.

Resultados
Muestra conformada por 15 pacientes, 11 varones y 4 mujeres. Mediana de edad 5 meses (IQR 3,5). Tiempo medio de exposición 49,35 días (DE 30,44). Dosis de omeprazol pautada 1,2-2 mg/kg/día.

10 pacientes presentaron algún síntoma y 5 permanecieron asintomáticos. La clínica predominante fue la hipertricosis en 10 pacientes (66,7%) seguido de 4 casos de sudoración, 3 de irritabilidad, 2 exantemas evanescentes, 1 de hiperpigmentación interciliar y 1 de pubarquia precoz. La hipertricosis se manifestó con aparición de pelo terminal en cara, extremidades, espalda y nalgas.

Se realizó en todos los pacientes hemograma, determinación de iones y función hepática y renal; sin alteraciones. Todos fueron valorados por Cardiología Infantil con corazón normal en forma y función, salvo hallazgo incidental de foramen oval permeable en 2 pacientes. Los casos de hipertricosis fueron derivados a Dermatología, manteniendo actualmente seguimiento 9 de ellos, todos con evolución favorable exceptuando un niño en el que persiste exceso de vello inmaduro y al que se le ha solicitado estudio genético. Ningún paciente escapó a la realización de los controles establecidos.

Previamente a la declaración de la alerta sanitaria consultaron en Atención Primaria 7 pacientes (46,6%) por hipertricosis, siendo 5 de ellos remitidos a la consulta de Endocrinología Infantil con perfil androgénico normal salvo DHEAS elevada (64 µg/dl) en un caso. Marcadores tumorales negativos. Ecografía abdominal normal en todos los pacientes. Edad ósea acelerada 1 año en 1 caso, con respuesta a prueba de estimulación con ACTH normal. Actualmente continúan controles en esta consulta 2 pacientes, siendo la edad media al alta de 17,5 meses (DE 10,21).

Una paciente precisó valoración en Nefrología por clínica de edema palpebral bilateral, polidipsia y astenia transitorios.

Conclusiones

- Deben reforzarse las medidas de seguridad medicamentosa, dadas las implicaciones médicas y sociales que conlleva la contaminación de fármacos especialmente en la edad pediátrica.
- Todas las sospechas de reacciones adversas de medicamentos de uso humano deben notificarse a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia.
- Nuestros pacientes no presentaron alteraciones clínicas significativas y la evolución de la hipertricosis ha sido favorable en la mayor parte de los casos.

SP2/d2d3-123 *Misceláneas*

GINECOMASTIA PREPUBERAL ASOCIADA A EXPOSICIÓN INDIRECTA A ESTRÓGENOS TÓPICOS

Medina Pérez, L.[1]; Salamanca Fresno, L.[1]; Itza Martín, N.[1]; Güemes Hidalgo, M.[2]; Buceta Cuellar, L.[1]; González Casado, I.[1].

[1]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [2]Hospital del Niño Jesús, Madrid, España.

Introducción

La ginecomastia es un motivo de consulta frecuente en la práctica clínica habitual. La causa fisiopatológica principal se basa en el desequilibrio a favor de la acción estrogénica sobre la androgénica. Se considera fisiológica en etapa neonatal y puberal, regresando espontáneamente en la mayoría de los casos.

Descripción del caso

Presentamos el caso de un niño de 2 años con ginecomastia bilateral de inicio a los 12 meses de vida. Peso: 16 kg (2.4 DE), talla: 96.5 cm (+2,6 DE) con edad ósea adelantada 2 años y 4 meses. Como antecedente, fue un RNT con gestación por FIV y donación de ambos gametos. El entorno familiar niega inicialmente exposición a sustancias estrogénicas o causantes de ginecomastia. Se aporta analítica de otro centro con hemograma, función hepática y renal normal. En nuestro centro se realiza estudio hormonal con niveles de estradiol de 42 pg/mL, gonadotropinas en rango prepuberal, testosterona y resto de andrógenos suprarrenales, así como función tiroidea y factores de crecimiento dentro de la normalidad. Se realiza test LHRH que descarta pubertad precoz central. Niveles de B-HCG y alfa feto proteína en rango. Cariotipo masculino normal. Se realizan ecografías testicular y abdominal junto con RMN abdominal sin observarse alteraciones patológicas.

Evolución

En controles sucesivos se objetivan niveles de estradiol similares (de hasta 47 pg/mL) con resto de analítica sin cambios relevantes. Los hallazgos analíticos y radiológicos no son compatibles con producción endógena de estrógenos. El hermano mayor del paciente de 5 años de edad presenta 6 meses después, inicio de ginecomastia unilateral. Tras insistir en el posible origen farmacológico se detecta que la madre se encuentra en tratamiento hormonal sustitutivo con estradiol tópico (solución para pulverización) que se aplica diariamente en el brazo desde los 7 meses de edad del paciente.

Tras interrumpirse la administración del fármaco, se realiza un control analítico un mes después en el que se observa descenso de los niveles de estradiol y desaparición de la ginecomastia. Se confirma el diagnóstico de ginecomastia por exposición involuntaria a estradiol tópico.

Conclusiones

En la evaluación de la ginecomastia prepuberal es fundamental realizar una anamnesis exhaustiva, e indagar en el uso o exposición del paciente y sus familiares a fármacos o sustancias que la puedan precipitar.

El hallazgo precoz de una causa farmacológica evita pruebas complementarias innecesarias en estos pacientes.

La exposición indirecta a estrógenos en niños prepuberales puede tener consecuencias negativas en el crecimiento y maduración ósea.

El cese de la exposición hormonal permite que los niveles de estradiol se normalicen y la ginecomastia regrese. Se desconoce el efecto a largo plazo del adelanto madurativo óseo en la talla final.

SP2/d2d3-124 *Misceláneas*
PERFIL METABÓLICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE NOONAN

Pérez Pérez, A.; García González, N.; Ibáñez Fernández, M.A.; Fernández Barrio, B.C.; Riaño Galán, I.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Introducción
El síndrome de Noonan (SN) es un trastorno genético perteneciente al grupo de las rasopatías. Se caracteriza por un fenotipo peculiar y a menudo presenta cardiopatía, hipocrecimiento, alteraciones esqueléticas o problemas en el desarrollo psicomotor. Sin embargo, existen pocos estudios relativos al perfil metabólico de estos pacientes, que puede condicionar su futuro y afectar a su calidad de vida.

Objetivos
Conocer el perfil metabólico de los pacientes pediátricos con SN.

Como objetivos secundarios, análisis descriptivo de las características clínicas y genéticas de nuestros pacientes.

Material y métodos
Estudio descriptivo, observacional y transversal, en el que se incluyen pacientes menores de 14 años diagnosticados de SN con seguimiento en distintas consultas externas de un hospital de tercer nivel en diciembre de 2021.

Se estudiaron variables epidemiológicas (edad y sexo) y clínicas (antecedentes familiares (AF), presencia o no de cardiopatía, hipocrecimiento, perfil metabólico). Para analizar el perfil metabólico se recogieron los valores de colesterol total, HDL-colesterol (HDL-C), LDL-colesterol (LDL-C), triglicéridos, glucemia, insulina, tensión arterial (TA) e índice de masa corporal (IMC) a los 2, 4 y 6 años de edad.

Se realizó análisis estadístico de los datos mediante el programa SPSS, calculando frecuencias absolutas y proporciones para las variables cualitativas y media, mediana y desviación estándar para las variables cuantitativas.

Resultados
De un total de 23 pacientes con SN, 17 pacientes (9 varones) tenían datos metabólicos disponibles, con edad media 8,8 años y una mediana de 8 años (rango 2-14 años). Tres tenían AF de SN.

Se obtuvo información genética de 10 pacientes: 7 presentaban mutaciones en el gen PTPN11, uno en KRAS, otro en el gen BRAF y el último en BARD-1.
14 pacientes tenían cardiopatía: 11 estenosis pulmonar, un arco aórtico izquierdo, tres foramen oval permeable, cuatro comunicaciones interauriculares, una comunicación interventricular, dos hipertrofia miocárdica. No se encontró relación entre las mutaciones genéticas y la cardiopatía asociada.

En cuanto al perfil metabólico, los datos se recogen en la tabla 1.

Tabla 1: Datos perfil metabólico de los pacientes con Síndrome de Noonan

	2 años	4 años	6 años
Glucemia (mg/dL) (DE)	83,48 (15,57)	85,75 (9,36)	89,20 (5,67)
Insulina (U/mL) (DE)	-	5,9 (3,23)	8,2 (1,9)
Colesterol total (mg(dL) (DE)	155,71 (16,13)	158,83 (36,93)	166,67 (21,54)
HDL-C (mg/dL) (DE)	41,75 (7,06)	40,83 (6,73)	60,33 (10,01)
LDL-C (mg/dL) (DE)	102,25 (15,07)	99 (28,52)	95,33 (14,57)
Triglicéridos (mg/dL)(DE)	75,38 (16,3)	95,83 (58,19)	60,3 (9,6)
pTAS (mmHg)		75 (25,97)	73 (20,13)
pTAD (mmHg)		67 (19,27)	57,42 (19,83)
SDS de IMC	+1,46	+1,71	+1,59
Índice HOMA	-	1,17 (0,73)	1,74 (0,44)

*pTAS= percentil TA sistólica, pTAD= percentil TA diastólica.

Diez pacientes presentaban hipocrecimiento, dos de los cuales se encontraban en el momento del estudio en tratamiento con hormona de crecimiento.

Conclusión
Los pacientes con SN de nuestra muestra no tienen un perfil metabólico adverso en edad pediátrica.

La mayoría de los pacientes con SN incluidos en el estudio presentaron cardiopatía, siendo la más frecuente la estenosis pulmonar.

Más de la mitad de ellos presentaron hipocrecimiento.

SP2/d2d3-125 *Crecimiento*
RETRASO DEL CRECIMIENTO POR RESISTENCIA AL FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA TIPO 1

Martínez-Villanueva Fernández, J.; Royo Gómez, M.

Hospital Infanta Elena, Valdemoro, España.

Introducción
La resistencia a IGF-1 puede deberse a diferentes alteraciones genéticas: cromosoma 15 en anillo, deleciones 15q distales que implican al gen *IGF1R*

o mutaciones en el gen *IGF1R*. Se ha descrito la insensibilidad parcial al IGF-1 debido a una haploinsuficiencia de *IGF1R* pudiendo asociar retraso variable del crecimiento intrauterino y postnatal, discapacidad intelectual variable, microcefalia y dismorfismo (puente nasal ancho, filtrum liso, labio superior delgado y labio inferior prominente, braquidactilia, clinodactilia, mamilas separadas y pectus excavatum).

Caso clínico
Mujer, nacida adecuada para su edad gestacional (33+4) producto de un embarazo gemelar con CIR grave desde el tercer trimestre, que inició seguimiento a los 6,5 años por retraso del crecimiento postnatal.

Padres sanos, no consanguíneos, con antecedente de talla baja en ambas ramas (talla paterna: 168 cm [p7;-1,48 DE]; talla materna: 152 cm [p3;-2,03 DE]) y sin otros antecedentes familiares de interés.

En su fenotipo, armónico y no displásico, destacaba:
- Peso: 16 kg (p4;-1,81 DE) y talla: 103 cm (p<1;-3,39 DE) situada en percentil inferior a talla diana (153,5±5 cm [p4;-1,78 DE]) con velocidad de crecimiento (VC): 2,7 cm/año (p<1;-3,34 DE).
- *Pectus excavatum* y mamilas algo separadas.
- Estadio puberal Tanner I (S1, P1, Aa).
- Desarrollo psicomotor normal.

En el estudio analítico de primer nivel se constató hemograma, bioquímica básica, metabolismo fosfocálcico, perfil hepatorrenal, férrico y lipídico normales, así como niveles normales según edad y sexo de IGF-1 e IGFBP-3, TSH y T4L. Se descartó enfermedad celiaca. La radiografía de mano-muñeca izquierda mostró una edad ósea retrasada en dos años respecto a la edad cronológica. Debido a la VC extremadamente baja, se realizó un test de estímulo de GH mediante hipoglucemia insulínica, obteniendo un pico de GH de 15,1 ng/ml y RMN cerebral-hipófisis sin hallazgos significativos. El estudio de cariotipo en sangre periférica demostró la existencia de una fórmula cromosómica 46XX. El estudio mediante MLPA mostró un patrón normal de amplificación del gen *SHOX* y zonas adyacentes.
A los 11 años y 3 meses, ante la persistencia de hipocrecimiento con una talla de 128,7 cm (p<1;-2,93 DE) y una VC de 5,3 cm/año (p5;-1,7 DE) a pesar de un estadio puberal Tanner III-IV con edad ósea acorde a edad cronólogica, se decidió ampliar el estudio genético mediante NGS que mostró una variante en heterocigosis en el gen *IGF1R*: -Exón 8: NM_000875: c.1633G>A; p.(Gly545Ser) de herencia materna. Este cambio ha sido identificado en población general con una frecuencia muy baja (0,003%), pero no en la literatura científica. Diez programas de predicción in-silico predicen un efecto patogénico. Se considera una variante de significado incierto (VUS) clase 3.

Su hermana gemela, con fenotipo idéntico, diagnosticada de deficiencia idiopática de GH, recibe tratamiento con rGH (0,025 mg/kg/día) desde los 7,5 años con un discreto efecto en la talla (situada en -2,51 DE) a los 11 años y 3 meses con una VC de 7,1 cm/año (-0,15 DE), Tanner III y edad ósea acorde a edad cronológica.

Conclusiones
Presentamos a una paciente portadora de una VUS en el gen *IGF1R* en la que la mayoría de los algoritmos de predicción utilizados indican que la variante altera la función de la proteína, pudiendo provocar una insensibilidad parcial al IGF-I y, por lo tanto, ser la causa del hipocrecimiento.

Algunos pacientes muestran un aumento de la VC tras tratamiento con rGH, no siendo eficaz en todos.

SP2/d2d3-126 *Crecimiento*
DELECIÓN COMPLETA DE GH2 COMO VARIANTE PATOGÉNICA EN PACIENTE CON TALLA BAJA

Alfaro Iznaola, C.M.[1]; Villafuerte Quispe, B.[1]; Del Fresno Navarro, M.[1]; García Rastrilla, R.[1]; López Grondona, F.[1]; Orós Milián, E.[2].

[1]Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, España; [2]Hospital Universitario del Tajo, Aranjuez, España.

Introducción
El déficit de hormona de crecimiento (GH) aparece entre 1:3.500-1:10.000 recién nacidos vivos. El 80% es idiopático siendo 5-30% de origen genético, mayoritariamente, por alteraciones en el propio gen de la GH (GH1) o de su receptor hipotalámico (GHRRH).

En 1982, se describió una variante estructural de la GH conocida como GH2 o GHV (OMIM * 139240) con gran similitud en regulación a GH1 a pesar de ser de predominio placentario y no hipofisario y cuya alteración está relacionada con el déficit de GH tipo 2.

Descripción del Caso/Evolución
Presentamos el caso de un varón con déficit de GH asociado a deleción completa del gen GH2 que inicia seguimiento en endocrinología infantil de nuestro centro a los 4 años y 7 meses por talla baja familiar(TBF).

Como antecedentes personales de interés presentaba una antropometría neonatal normal (edad gestacional: 40+2semanas. Peso: 3110g(p22, -0.78 DE). Longitud: 49cm(p19, -0.89 DE) y realizaba se-

guimiento en consultas de neumología y alergología infantil por atopia, asma leve-moderado persistente y múltiples alergias alimentarias.

En primera valoración: talla 94.5cm (p<1, -3.05DE, Carrascosa 2010), armónica, con fenotipo y exploración por aparatos normales. Talla diana: 166.75 ± 5 cm, p5 -1.67DE, Carrascosa 2010).

Durante su seguimiento presentó crecimiento intermitente con retraso madurativo óseo mantenido de hasta 2-3 años, talla mínima de -3.44DE con 6 años y 7 meses.

Como parte del estudio de talla baja (TB) se solicitaron factores de crecimiento (IGF-1 e IGF-BP3 en p11 y p87 respectivamente, percentiles mantenidos durante su seguimiento), test de clonidina (pico máximo de 5.6mg/dL, normal >7mg/dL) y test de hipoglucemia insulínica (pico de 5.14mg/dL, normal >7mg/dL). Este último coincidió con velocidad de crecimiento de +2.37DE a los 7 años y 6 meses por lo que se rechazó tratamiento con GH.

Posteriormente, reinició estancamiento estatural por lo que se amplió estudio con test de glucagón (pico de 8.32ng/mL, normal >7mg/dL) y resonancia magnética hipofisaria, normal.

Ante la persistencia de TB y, con los antecedentes de TBF, se solicitó cariotipo(46XY) y un estudio molecular mediante secuenciación masiva (Next Generation Sequencing, NGS) donde se analizaron tanto genes relacionados con TB idiopática (ACAN, GHR, GH1, GH2, GHSR, NPPC, NPR2, SHOX y FBN1) como con TB con GH normal (GHR, GHRHR, IGF1, IGFALS, IGF1R y STAT5B).

Se objetivó deleción completa del gen GH2 localizado en la citobanda 17q24 que incluye el gen contiguo CSH1 encargado de la síntesis del lactógeno placentario (función similar a la somatotropina) , coordenadas genómicas cr17:(61805772_61957588)-(61973926_61988491), variante patogénica (clase 5*).

Se comentó el caso con comité de GH recomendándose iniciar tratamiento con GH recombinante humana a 0.02mg/Kg/día.
Talla al inicio del tratamiento: 122,6 cm (p<1, -2.92DE), talla tras 4 meses de tratamiento: 127 cm (p<1, -2.84DE) con velocidad de crecimiento estimada 6.9 cm/año (p>99, 2.55DE) . Factores de crecimiento en p45-50.

Pendiente de valorar evolución al año de tratamiento.

Conclusiones
El gen GH2 codifica una variante de GH, la GH2 o GHV relacionada con el crecimiento postnatal y cuya deleción completa solo se ha reportado en dos ocasiones con anteriodad asociándose con el déficit de GH tipo 2 (*HGMD database*). Este hallazgo solo pudo ser posible gracias a la valoración multidisciplinar entre genética y endocrinolofía infantil.

De este modo, es fundamental ampliar la disponibilidad de paneles genéticos de TB para el enfoque diagnóstico de los pacientes con TB idiopática y TBF.

SP2/d2d3-127 *Crecimiento*
CARACTERIZACIÓN GENÉTICA Y FENOTÍPICA DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN
Sanz Fernández, M.; López- Herce Arteta, E.; Mora Sitja, M.; Carrascón González-Pinto, L.; Ezquieta Zubicaray, B.; Rodríguez Sanchez, A.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Introducción
El síndrome de Noonan es una enfermedad monogénica de herencia autosómica dominante y expresividad muy variable. Presenta heterogeneidad genética. Aproximadamente el 50% de los casos de síndrome de Noonan son debidos a mutaciones de tipo missense en el gen PTPN11. Clínicamente se caracteriza por talla baja, cardiopatía, dismorfia facial y alteraciones esqueléticas.

Objetivo
Describir el espectro genotípico y fenotípico de una serie de pacientes con síndrome de Noonan seguidos en un hospital terciario.

Pacientes y métodos
Estudio descriptivo, mediante revisión de historias clínicas, de pacientes con síndrome de Noonan confirmado genéticamente, seguidos actualmente en la consulta de endocrinología infantil.

Resultados
Se revisaron las historias clínicas de 43 pacientes con síndrome de Noonan. De ellos, 32 pacientes residían en la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) y 11 fuera de ésta. Veintisiete de los 32 pacientes residentes en la CAM estaban en seguimiento en consulta de endocrinología infantil.

Se recogieron características clínicas y moleculares de estos 27 pacientes (12 mujeres, 15 varones). La edad media en el momento del estudio fue 8.65 años (±6.17). En todos los pacientes se confirmó el síndrome de Noonan mediante estudio genético. En 20 (74%) pacientes la mutación encontrada fue en el gen PTPN11, en 2 (7.4%) en el RAF1, en 2

(7.4%) en el KRAS, en 1 (3.7%) en el gen SOS1, en 1 (3.7%) en el RIT 1 y en 1 (3.7%) la alteración estaba en gen PPP1CB. En 25/27 pacientes, la alteración genética era de novo.

Veinticinco pacientes (92.59%) presentaban facies característica. Veinte de 27 (74%) presentaban cardiopatía (4 estenosis pulmonar, 6 miocardiopatía hipertrófica, 5 defectos septales, 2 anomalías de la válvula mitral y 3 varias cardiopatías asociadas). Siete de 15 varones presentaron criptorquidia. Sólo un paciente tenía escoliosis. Cinco pacientes tuvieron alteraciones hematológicas y uno presentó un neuroblastoma congénito.

Tres pacientes estaban escolarizados en colegio ordinario, 5 en ordinario con apoyo, 2 en educación especial. En el resto de pacientes se desconoce el tipo de escolarización.

Presentaron talla inferior a -2,5 DE, 19 pacientes (70.37%), de ellos 11 han recibido tratamiento con hormona de crecimiento. El Z score de la talla en el momento del estudio fue -3.19 (±0.05) y el del peso -1.38 (±0.44). El Z score de la talla genética fue -0.31 (±1.12).

Conclusiones
Los pacientes con síndrome de Noonan muestran un amplio espectro fenotípico, en parte explicado por los diferentes genotipos identificados.

El 84.3% (27/32) de los pacientes con síndrome de Noonan atendidos en nuestro hospital han sido estudiados en consultas de endocrinología infantil. Es necesario realizar un seguimiento centralizado de estos pacientes que incluya un abordaje multidisciplinar completo. Las posibilidades terapéuticas que actualmente existen hacen que la valoración auxológica sea imprescindible.

SP2/d2d3-128 *Crecimiento*
EFECTO DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO SOBRE LA TOLERANCIA AL EJERCICIO EN NIÑOS CON TALLA BAJA

Ruiz Del Olmo Izuzquiza, I.[1]; Bueno Lozano, G.[2]; Jiménez Montañés, L.[1]; Matute Llorente, A.[3]; Labarta Aizpún, J.I.[1]; De Arriba Muñoz, A.[1].

[1]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; [2]Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España; [3]Grupo Investigación GENUD, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España.

Introducción
El ejercicio físico está determinado por la capacidad funcional del corazón y del sistema musculoesquelético. Se ha demostrado ampliamente que la GH y el crecimiento intrauterino están implicados en el desarrollo del miocardio y las fibras musculares.

Objetivo
Determinar el efecto del tratamiento con hormona de crecimiento (r-hGH) sobre la capacidad aeróbica y función cardiovascular en niños de talla baja.

Pacientes y métodos
Estudio multicéntrico longitudinal prospectivo de doce meses en 30 pacientes prepuberales tratados con r-hGH por las indicaciones de déficit de GH (DGH) y no deficitarios (PEG y respuesta GH >10 ng/ml test estimulación) (NDGH). Previo al inicio del tratamiento, al sexto y duodécimo meses se determinan: antropometría, capacidad aeróbica (consumo máximo de oxígeno, $VO2_{max}$), parámetros cardíacos. La $VO2_{max}$ se obtiene por ergoespirometría utilizando analizador de gases en circuito abierto (Oxycon Pro Jaeger/Viasys Healthcare, Hoechberg, Alemania) durante diez minutos sobre tapiz rodante siguiendo protocolo validado *Standard Bruce Treadmill Test*, expresada en ml/kg/min y Z-core según los valores de referencia de *Chillon et al*. Función cardíaca mediante ecocardiografía bidimensional (Toshiba 8 MHz PLF-805 S, tansductor lineal): parámetros de deformación miocárdica ventricular izquierda [*strain global longitude* (SGL), strain rate global longitude (SRGL)], masa de ventículo izquierdo (MVI), índice de MVI (IMVI) e índice volumen telediastólico ventrículo izquierdo (IVTDVI). Peso y talla se expresan en desviaciones estándar (SDS) según valores del estudio español de 2010.

Los resultados se expresan como media ± SDS. Para el estudio estadístico se utiliza el programa IBM SPSS Statistics v22. Se considera nivel de significación $p < 0,05$.

Resultados
La muestra incluye 30 pacientes, 18 DGH (12 mujeres, 8,5±1,8 años) y 12 NDGH (10 mujeres, 8,6±1,9 años), sin diferencias significativas en la antropometría por sexo ni edad. Tampoco se han encontrado diferencias entre los niveles de IGF-1 y la ganancia de talla SDS.

La Tabla 1 recoge los datos antropométricos, $VO2_{max}$ y función cardiovascular.

La $VO2_{max}$ no presenta variación significativa durante los primeros doce meses de tratamiento en el conjunto de la muestra, ni diferencias de sus valores entre los grupos diagnósticos ni por sexo. Con respecto a los valores de referencia, los varones deficitarios presentan una VO2max tanto al inicio (55±3,2) como a los 12 meses (52,5±3) mayor que la población (48,5±4; $p<0,001$ y $p=0,015$ respectivamente). Sin embargo, la $VO2_{max}$ en el conjunto

Tabla 1

	DGH			NGH		
	Inicio	6 meses	12 meses	Inicio	6 meses	12 meses
Talla (SDS)	-2,6±0,5	-2,3±0,7	-2,1±0,5	-3,1±0,6	-2,4±0,4	-2,3±0,8
Peso (SDS)	-1,7±0,6	-1,6±0,6	-1,5±0,6	-2±0,4	-1,7±0,4	-1,8±0,6
$VO2_{max}$ (ml/kg/min)	50,2±5,1	49±5,8	47,5±5,2	48±4,6	48,8±4,3	46,8±5
$VO2_{max}$ (ml/kg/min) (Z-score)	0,83±1,19	0,50±1,40	0,08±1,23	0,40±1,36	0,61±1,22	-0,01±1,24
SGL (%)	-21.8 (2.6)	-21.5 (2.4)	-21.2 (2.7)	-21.7 (1.8)	-22.4 (1.5)	-22.0 (2.4)
SRGL (seg^{-1})	-1.86 (0.15)	-1.82 (0.23)	-1.7 (0.24)	-1.77 (0.34)	-1.88 (0.14)	-1.78 (0.25)
MVI (g)	33.5 (13.5)	37.9 (10.8)	44.4 (12.9)	36.1 (11.11)	34.1 (10.6)	44.6 (12.4)
IMVI (g/m^2)	39.6 (11.3)	42.6 (7.3)	46.9 (6.5)	42.5 (12.0)	38.2 (10.5)	47.2 (10.5)
IVTDVI (ml)	49.4 (14.4)	46.5 (14.0)	50.7 (13.0)	38.2 (12.3)	43.6 (9.1)	52.3 (12.5)
IVTDVI (ml/m^2)	59.1 (14.1)	52.3 (12.8)	54.0 (6.3)	45.5 (16.1)	49.2 (9.3)	55.7 (11.4)

de los DGH disminuye a los 12 meses (50,2± 5,1 al inicio vs 47,5±5,2; p=0,046).

El tratamiento con GH en los pacientes de talla baja produce un incremento significativo a los doce meses en la MVI (p<0,05) y VTDVI (p=0,03). El cambio es mayor en los NDGH, tanto para el VTDVI (p=0,042) como para el IVTDVI (p=0,033), no así para la MVI. No se han encontrado diferencias ni correlaciones significativas en los valores de SGL ni SRGL.

Conclusiones
El tratamiento con GH no modifica la capacidad aeróbica en nuestros pacientes pero sí ha demostrado mejorar los parámetros de función cardiovascular durante el primer año. El tamaño de la muestra es la limitación principal, por lo que son necesarios estudios más amplios.

SP2/d2d3-129 *Crecimiento*
CAUSAS GENÉTICAS DE ESCASA FRECUENCIA EN NIÑOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL. SERIE DE CASOS EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Blanco Barrio, A.; García Miralles, L.C.; Arteta Saenz, E.; Puente Ubierna, L.; Conejo Moreno, D.; Fernández De Valderrama, A.

Hospital Universitario de Burgos. CABU, Burgos, España.

Introducción
La etiología de los niños pequeños para la edad gestacional (PEG) es variada y múltiple, siendo un 40% de causa desconocida. En los últimos años se han identificado numerosos genes implicados en la regulación del crecimiento fetal, que han permitido filiar la causa de pacientes PEG sin diagnóstico etiológico previo.

Presentamos los casos más interesantes de PEG de causa genética poco habitual, diagnosticados en los últimos 2años en nuestro hospital.

Casos clínicos
Caso 1: varón con diagnóstico antenatal de retraso de crecimiento intrauterino (CIR). Prematuro de 35 semanas de edad gestacional (SEG). Al nacimiento: Peso(-2.88DE), Longitud(-3.1DE), Perímetro cefálico (PC)(-1.5DE), facies triangular, orejas de implantación baja e hipertelorismo.

A los 9 meses de edad, por fallo de medro y antecedente PEG, se realizaron pruebas de primer nivel con resultados normales, excepto hipoproteinemia. Durante los primeros años no realizó crecimiento recuperador, evidenciándose retraso psicomotor (RPM); se amplió estudio: IGF1 (<p5), test de clonidina (normal), cariotipo (46 XY) y genética orientada a Sd. Silver Russell (negativa). A los 5 años se inició Hormona de crecimiento (GH), como fuera de indicación, que se mantuvo durante 4 años, sin objetivarse respuesta adecuada, persistiendo talla en -4DE. Ante tórpida evolución neurológica, se amplió estudio genético a los 12 años, encontrándose alteración del gen SOX 5 en heterocigosis que se corresponde con Síndrome de Lamb-Shaffer, compatible con la clínica del paciente.

Caso 2: varón con diagnóstico antenatal de CIR. Prematuro de 30 SEG. Al nacimiento: peso (-2.6 DE), longitud (-2.2 DE), PC (-2.4 DE), facies triangular y orejas de implantación baja. Escaso incremento ponderoestatural con VDC y talla patológica (-4DE) en 1º año de vida, precisando gastrostomía, tras intentar optimizar nutrición oral sin éxito. Ante evolución desfavorable y tras objetivarse RPM, se completó estudio: IGFBP3(-1,36DE) y somatomedina C (-4.14DE). Cariotipo (46XY), estudio metabólico, CGH arrays, estudio de X frágil y test del sudor (negativos). Se amplió estudio genético, encontrándose a los 4 años mutación SIN3A que se corresponde con Sd. Witteveen-Kolk, compatible con la clínica del paciente.

Caso 3: mujer con diagnóstico antenatal de CIR. Cesárea programada a las 37 SEG. Al nacimiento: peso(-2.9DE), longitud(-2.3DE) y PC(0,3DE). Ingresó en época de lactante en varias ocasiones por sepsis repetidas e infecciones respiratorias, con sospecha de inmunodeficiencia asociada, no confirmada. Realizado estudio completo durante 1º año de vida: analítica de sangre normal salvo perfil tiroideo (hipotiroidismo subclínico, tratado con levotiroxina), estudio metabólico, inmunológico y genética de fibrosis quística (negativa). Test de hipoglucemia patológico, compatible con insuficiencia suprarrenal, objetivándose glándulas hipoplásicas en RMN e iniciándose tratamiento sustitutivo corticoideo. Inadecuado incremento de talla, manteniéndose entre -4 y -5 DE, sin crecimiento recuperador. Se inició tratamiento con GH a los 4 años de edad, que se mantuvo 3 años y medio, sin respuesta óptima. A los 7 años se amplió estudio genético encontrándose

alteración en gen SAMD9 que se corresponde con Sd. Mirage, compatible con la clínica de la paciente.

Conclusiones
- Ante pacientes PEG severos, sin causas orgánicas e inexistente crecimiento recuperador en los primeros años de vida, debemos pensar en causas de probable origen genético.
- El fenotipo/genotipo no siempre se corresponde, pero los pacientes PEG que asocian otras características como RPM, deben ser estudiados desde el punto de vista genético.
- Debemos sospechar causas de origen genético en los niños PEG bajo tratamiento con GH con escasa/nula respuesta.

SP2/d2d3-130 *Crecimiento*
ESTUDIO DE CRECIMIENTO DE LOS PACIENTES TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN UN HOSPITAL TERCIARIO EN LOS ÚLTIMOS 12 AÑOS

Arteta Sáenz, E.[1]; De Arriba Muñoz, A.[2]; Blanco Barrio, A.[1]; Puente Ubierna, L.[1]; Garcia De La Santa, A.[3]; Morante Martinez, D.[4].

[1]Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España; [2]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; [3]Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España; [4]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción
El crecimiento es un proceso biológico, característico de la edad pediátrica, determinado por múltiples factores intrínsecos y extrínsecos. Los factores hormonales juegan un papel principal, siendo la de crecimiento (GH), imprescindible en todo este proceso. Su valoración aporta mucha información sobre el estado de salud, formando parte de todos los programas de control del niño sano. Debe valorarse teniendo en cuenta las características geográficas y étnicas de la población a la que pertenece. La talla baja se define como una talla por debajo de -2 desviaciones estándar (DE) para el promedio esperado de su población de referencia. También incluye las tallas que están a -2 DE de la talla genética y a las velocidades de crecimiento (VC) que se mantienen al menos dos años < percentil 25. Así el hipocrecimiento tendría una prevalencia del 5% siendo una de las principales causas de consulta en pediatría.

Objetivos
- Evaluar la respuesta al tratamiento con GH comparándola en las distintas indicaciones y evaluar su seguridad.

- Analizar la respuesta espontánea de crecimiento que han presentado aquellos a los que se denegó el tratamiento por parte del comité.

Materiales y métodos
Estudio longitudinal, retrospectivo y observacional en el que se incluyeron 104 pacientes que recibieron seguimiento por talla baja en las consultas de Endocrinología Pediátrica de un hospital terciario. Se recogieron las variables en una base de datos de Excel, utilizando el programa SPSS para el análisis de los mismos, considerando la significación estadística con $p<0.05$.

Resultados y discusión
Del total de 104 pacientes un 24% presentaron un crecimiento espontáneo, mientras que los demás recibieron tratamiento con GH.

En el grupo no tratado, la media de edad de solicitud de tratamiento fue de 6.83 años en mujeres y 10.42 años en varones con un incremento de talla espontánea de 0.17 DE en mujeres tras 2.58 años de seguimiento y 0.71 DE en varones tras 4.33 años.

Un 76% de pacientes recibieron tratamiento con GH, el 43% por déficit de GH seguido del 24% por pequeño para la edad gestacional (PEG). El incremento en la talla fue de 0.96 DE en mujeres tras una media de 4 años de tratamiento y 1.33 en varones tras 4.58 años. No existen diferencias estadísticamente significativas en el incremento de la talla en las diferentes indicaciones siendo significativo su comparación con el grupo no tratado. En nuestra muestra hay una relación moderada, directamente proporcional y significativa entre el tiempo de duración y el incremento en la talla (Pearson 0.439) con un coeficiente de regresión lineal de 0.119.

El grupo de pacientes PEG fue el que más efectos adversos presentó, siendo la elevación de IGF1 la principal causa de ajuste de tratamiento o suspensión temporal (6.4%). En uno de los pacientes se suspendió definitivamente el tratamiento tras el diagnóstico de linfoma de Hodgking.

Conclusiones
- El tratamiento con GH es efectivo en todas las indicaciones aprobadas.

- El 24% de la muestra presentó un crecimiento espontáneo, presentando incremento de talla menor y estadísticamente significativo que aquellos tratados.

- Las indicaciones más frecuentes son el déficit clásico de GH y los pacientes PEG.

- El tiempo de duración del tratamiento influye directamente en el resultado obtenido.

- Es un tratamiento seguro, objetivándose una elevación de IGF1 en el 6.4% y un linfoma de Hodgking en uno de los pacientes.

SP2/d2d3-131 *Crecimiento*
SÍNDROME DE ANEUPLOIDÍA EN MOSAICO VARIEGADA EN DOS HERMANOS CON TALLA BAJA SEVERA
Valls, A.; Murillo, M.; Garcia, B.; Castellanos, E.; Ros, A.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

Introducción
El síndrome de aneuploidía en mosaico variegada (MVA) es una enfermedad rara autosómica recesiva. Se caracteriza por un porcentaje variable (25-50%) de ganancias y pérdidas cromosómicas a nivel somático, dando lugar a aneuploidías múltiples en mosaico, esto explica una gran variedad fenotípica y puede predisponer al desarrollo de cáncer.

Mutaciones bialélicas en los genes BUB1B, CEP57 y TRIP13 son la causa de MVA 1, 2 y 3 respectivamente.

CEP57 codifica una proteína del centrosoma implicada en la estabilización de los microtúbulos y es crucial para mantener una adecuada separación de los cromosomas en el momento de división celular. Las características principales de MVA2 incluyen retraso del crecimiento intra y extrauterino, dimorfismo facial (cara triangular, frente prominente, micrognatia, orejas de implantación baja..), deformidades esqueléticas (acortamiento rizomélico de las extremidades, clinodactilia..), hipotiroidismo congénito, anomalías cardíacas congénitas, vasculares y desarrollo psicomotor normal o levemente alterado.

Descripción del caso y evolución
Presentamos 2 casos clínicos: dos hermanos de 8 y 4 años, procedentes de Tanger, hijos de padres no consanguíneos.

El primer hermano es un varón de 8 años, nacido a término, con retraso del crecimiento intrauterino severo (-3.5DE) y con talla baja actual a -5.2DE, armónica, con IGF1 y IGFBP3 normales e insensibilidad a la GH por ausencia de respuesta a tratamiento.

Fenotípicamente destaca microcefalia (-3.5DE), escafocefalia, cara triangular, frente prominente, micrognatia e hipodontia. Clinodactilia del 5o dedo, criptorquidia bilateral. Miocardiopatía no compactada y comunicación interauricular corregida. Inmunodeficiencia humoral funcional requiriendo tratamiento periódico con Igs. Siringomielia cérvico-dorsal y discapacidad intelectual con retraso del lenguaje.

El segundo paciente es un varón de 4 años, nacido a término, con retraso del crecimiento intrauterino severo y retraso del crecimiento posnatal con talla actual a (-7DS) y peso a -3.2DS, IGF1 y IGFBP3 normales y con insensibilidad a la GH.

Fenotípicamente presenta los mismos rasgos faciales que su hermano. Criptorquidia bilateral, hipospadias, luxación bilateral de cadera. Estudio cardiológico normal y retraso del desarrollo leve.
El estudio genético mediante exoma clínico reveló que los dos hermanos eran portadores de la variante patogénica c.915_925dup(p.(Leu309Profs*9)) en CEP57 aunque, debido al tamaño de la duplicación, sólo se pudo confirmar su estado homocigoto mediante secuenciación Sanger. Esta variante patogénica confirma el diagnóstico de MVA2.

Adicionalmente, también resultaron portadores en heterocigosis de la variante patogénica c.32465delA (p.(Asn10822Ilefs*5)) en TTN. Se confirmó que los progenitores eran portadores heterocigotos de la variante en CEP57 y que la variante en TTN era de herencia materna. El cariotipo en sangre periférica en los dos hermanos no demostró alteración alguna.

Conclusiones
En la literatura se han descrito pocos casos de mutaciones bialélicas en CEP57.

Presentamos dos casos de MVA2 que presentan gran parte de las características clínicas descritas en la literatura entre ellas talla baja severa sin respuesta al tratamiento con GH. Se trata de un nuevo caso de síndrome de aneuploidía en mosaico variegada relacionada con CEP57 sin alteraciones cromosómicas en sangre periférica.

Hasta el momento actual no se ha descrito asociación del síndrome con miocardiopatía, en nuestros pacientes esto podría estar explicado por la concurrencia de una mutación en TTN.

SP2/d2d3-132 *Crecimiento*
TALLA BAJA EN PACIENTES CON CARIOTIPO 47,XXX O 47,XXY
Valls, A.[1]; Murillo, M.[1]; Herrero, X.[2]; Ros, A.[1].

[1]Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España; [2]Corporació de Salut del Maresme i la Selva - Hospital Comarcal Sant Jaume de Calella, Calella, España.

Introducción
Los síndromes 47,XXX y 47,XXY se caracterizan por la presencia de aneuploidías de los cromosomas sexuales. El fenotipo de ambos síndromes es el resultado de la presencia de un cromosoma X extra que provoca el aumento de dosis de los genes que escapan a la inactivación del X, entre ellos el gen SHOX. La sobreexpresión de SHOX se ha descrito

como causa de talla alta en estas trisomías de los cromosomas sexuales. Por otro lado sabemos que anomalías en los cromosomas sexuales o mutaciones que conducen a una haploinsuficiencia del gen SHOX son causa de talla baja.

El síndrome triple X (47,XXX) se trata de la anomalía cromosómica más común en mujeres con una incidencia de 1/1000 nacidas vivas y con amplia variabilidad fenotípica. Es una entidad infradiagnosticada puesto que la mayoría de las mujeres afectas son asintomáticas diagnosticándose un 10% de los casos. Los rasgos físicos más comunes son estatura alta, pliegue epicántico, hipotonía, anomalías, renales y genitourinarias entre otros.

El síndrome de Klinefelter (47,XXY) es la causa más frecuente de hipogonadismo hipergonadotropo en varones. Las características clínicas típicas son talla alta, alteraciones neurocognitivas y ginecomastia entre otros.

En condiciones normales, un único cromosoma X es activado, los otros 2 son inactivados en corpúsculos de Barr, la variedad fenotípica parece estar relacionada con la sobreexpresión de los genes localizados en el cromosoma X que se escapan de la inactivación.

Casos clínicos
Presentamos 5 casos clínicos de niños con cariotipo 47,XXX o 47,XXY y talla baja.

Se trata de 2 mujeres (9 y 13 años) y 3 varones (2, 6 y 16 años) remitidos a las consultas de endocrinología por talla baja (entre -2 y -3.7 DE).

Dos de ellos presentaron retraso del crecimiento intrauterino. Fenotípicamente una de las mujeres presenta cuello alado y cúbito valgo. El varón de menor edad presenta cara triangular, orejas de implantación baja y fisuras palpebrales descendentes así como criptorquidia unilateral, comunicación interauricular y estenosis pulmonar. El resto de pacientes son fenotípicamente normales y no presentan cardiopatía ni otras anomalías. Tres de ellos asocian discapacidad intelectual.

Las dos mujeres presentan un déficit de hormona de crecimiento idiopático por el que reciben tratamiento. Una de ellas además, tratada con análogos de la GnRh por pubertad precoz, la otra presenta una pubertad normal con menarquia a los 13 años. El varón de 16 años recibe tratamiento con testosterona.

Dada la incongruencia entre cariotipo y fenotipo se amplió el estudio genético mediante un panel NGS de rasopatías en un caso y exoma clínico dirigido por HPO en el resto. En el varón de menor edad se encontró una variante probablemente patogénica en el gen PTPN11, responsable del Síndrome de Noonan; en el resto de pacientes no se encontró ninguna alteración que explicase la talla baja.

Conclusiones
La talla baja es uno de los motivos de consulta más frecuentes en endocrinología siendo el cariotipo una de las primeras pruebas diagnósticas a realizar. Éste no siempre explica el fenotipo y en algunos casos incluso presentan una afectación contraria a la esperada. Estos datos sugieren que probablemente no todo el fenotipo viene explicado por la trisomía en este caso.

Cuando el cariotipo no justifica el fenotipo es importante ampliar estudios como valorar la secreción de GH o plantear otras estrategias de estudio genético.

SP2/d2d3-133 *Crecimiento*
EVALUACIÓN A TALLA ADULTA DE PACIENTES TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO, DIAGNOSTICADOS DE DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO: INFLUENCIA DE PARÁMETROS ANALÍTICOS Y AUXOLÓGICOS

González Roca, I.[1]; Labarta Aizpún, J.I.[2]; Sanz Fernández, M.[1]; Mora Sitja, M.[1]; Rodríguez Sánchez, A.[1].

[1]Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; [2]Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España.

Introducción
El uso de los tests farmacológicos de estímulo de GH sigue siendo un tema controvertido. Se utilizan para el diagnóstico y clasificación del déficit de hormona de crecimiento (DGH) y para decidir el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (GHrh.)

Objetivos
El principal objetivo del estudio es determinar si la respuesta a GHrh difiere o no según la severidad del DGH, evaluada con dos tests farmacológicos. Como objetivos secundarios: identificar parámetros clínicos y analíticos que actúen como predictores de respuesta final al tratamiento con GHrh en niños con DGH.

Material y métodos
Este estudio evalúa de forma retrospectiva 40 niños tratados con GHrh diagnosticados de DGH, seguidos hasta alcanzar la talla adulta. Se clasificó a los pacientes inicialmente en 4 grupos, en función de los tests de estímulo utilizados (hipoglucemia insulínica + clonidina, clonidina + propanolol, clonidina + guanfacina y hipoglucemia insulínica + propanolol) y en función de la severidad del DGH (DGH total si el nivel máximo de GH tras 2 estímulos farmacológicos fue <5 ng / ml y DGH parcial si el nivel máximo de GH tras 2 estímulos fue entre 5 y 10 ng / ml).

Se determinaron variables relativas al nacimiento, potencial genético, auxológicas, analíticas y relacionadas con el tratamiento antes del inicio del tratamiento con rhGH, al año, a los dos años y al alcanzar talla adulta. Se realizó un estudio descriptivo y analítico mediante regresión lineal.

Resultados
Se observó una respuesta favorable al tratamiento a corto y largo plazo. El z score de la ganancia de talla adulta fue 1.92 DE. Se encontró que la ganancia de talla al primer y al segundo año de tratamiento se relaciona con la respuesta al tratamiento final a talla adulta con una correlación fuerte (r=0,546 y r=0,626). Las variables potencial genético, los valores IGF-1 e IGFBP-3 al inicio del tratamiento y el inicio del tratamiento menos de dos años antes del inicio de la pubertad pueden ser variables predictoras de respuesta al tratamiento a largo plazo.

Las respuestas al tratamiento con GHrh a corto y a largo plazo, no se relacionan con la severidad del déficit de GH evaluado con los tests farmacológicos de estímulo de GH, ni con los valores pico de GH obtenidos en ambos tests farmacológicos.

Conclusiones
El estudio muestra una serie de variables, que podrían utilizarse como predictoras de respuesta a corto y largo plazo con el fin de optimizar e individualizar la terapia con GHrh en niños con DGH.

Nuestros resultados sugieren que los estímulos farmacológicos de liberación de GH son de poca ayuda para el diagnóstico de la severidad del DGH y por tanto, para decidir la terapia con GH en niños con talla baja, mientras que los criterios antropométricos y bioquímicos bien definidos pueden ser útiles.

SP2/d2d3-134 *Diabetes/Páncreas endocrino*
¿NUESTROS NIÑOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 SE ALIMENTAN DE FORMA SALUDABLE?
Kalbouza Bouziane, S.; Valverde Viu, M.P.; Claramunt Andreu, G.; De La Torre Monfort, G.; Cruz Andreu, U.

Hospital universitario del vinalopó, ELCHE, España.

Introducción
La diabetes mellitus tipo 1(DM1) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia. Se observa un aumento considerable en su incidencia y prevalencia a nivel mundial, en especial en menores de 5 años.

El mayor objetivo del tratamiento de la DM1 es conseguir un control glucémico lo más próximo a la normalidad para evitar las complicaciones agudas y crónicas a corto y largo plazo. Para ello se instruye a los pacientes y a sus familias en hábitos saludables fomentando la dieta mediterránea por raciones de intercambio, el ejercicio regular y la administración de insulina.

Todos los pacientes reciben una educación diabetológica estandarizada, pero a pesar de ello la sensación es que hay una escasa adherencia a las recomendaciones dietéticas que se promueven.

Objetivos
Conocer los hábitos alimentarios de nuestros pacientes con DM1 y valorar si nuestro programa de educación diabetológica es suficiente para promover los buenos hábitos alimentarios de la dieta mediterránea o se precisa reforzar en educación nutricional.

Material y método
Estudio descriptivo transversal a través del cuestionario KIDMED que se pasa a los padres de los niños con DM1 y la revisión de las historias clínicas.

Se incluye a todos los pacientes con DM1 menores de 17 años en seguimiento en la consulta de Endocrinología pediátrica de un hospital comarcal de la provincia de Alicante, se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, adherencia al tratamiento y forma de administración de insulina.

Se excluyen a aquellos pacientes que no desean responder a la encuesta dietética.

Resultados
Se incluyeron 58 pacientes con DM1, 53 en tratamiento con insulina en múltiples dosis y 5 con bomba de insulina, la media de edad es de 10,2 años (2-16 años), el 48,8% son mujeres y el 55,2% varones. Todos los pacientes recibieron educación diabetológica. El 28,3% presentan buena adherencia al tratamiento, el 32,7% aceptable y el 34,4% una adherencia mejorable.

El 34,4% tienen una dieta de muy baja calidad según el índice KIDMED, el 32,4% una dieta mejorable y solo el 29,3% una dieta mediterránea óptima.

Conclusiones
La alimentación saludable es uno de los pilares del tratamiento de la DM1 y a pesar de la educación diabetológica que reciben nuestros niños y sus familias solo un 29,3% sigue una dieta mediterránea óptima a diferencia de otros estudios realizados en población general.

La adherencia de las familias a una alimentación saludable es un reto y hace falta una intervención más personalizada para poder cambiar las costumbres de las familias.

SP2/d2d3-135 *Diabetes/Páncreas endocrino*
ASOCIACIÓN ENTRE PESO ELEVADO PARA LA EDAD GESTACIONAL E HIPERINSULINISMO CONGÉNITO PERMANENTE POR VARIANTES GENÉTICAS EN *ABCC8*

Cobo Bonilla, P.[1]; Campos, A.[1]; Antolín, M.[1]; Martinez-Salazar, R.[2]; Yeste, D.[1]; Clemente, M.[1].

[1]Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona, España; [2]Hospital Universitario Cruces, Bilbao, España.

Introducción
El hiperinsulinismo congénito es la causa más común de hipoglucemia grave, caracterizado por niveles inapropiadamente altos de insulina en hipoglucemia. Dada la fisiopatología el riesgo de hipoglucemia grave y de secuelas neurológicas es alto, por lo que su diagnóstico y manejo temprano son claves para prevenirlas. La etiología monogénica representa alrededor del 55% de los casos y de estos el 75-85% son por variantes en *ABCC8* y *KCNJ11*. Es importante definir las características clínicas que podrían predecir cuales individuos son más probables de tener variantes en *ABCC8*. Se ha asociado el peso elevado al nacer con hiperinsulinismo congénito por variantes en genes del canal ATP_K, que se atribuye al efecto de la insulina como factor de crecimiento intrautero.

Objetivo
Determinar la asociación entre el peso elevado al nacimiento para la edad gestacional con la presencia de variantes en el gen *ABCC8* en hiperinsulinismo congénito permanente.

Pacientes y Métodos
Estudio observacional, retrospectivo y longitudinal de pacientes con diagnóstico de hiperinsulinismo congénito permanente atendidos en nuestro centro. El diagnóstico de hiperinsulinismo se basó en hipoglucemia documentada, prolongada o recurrente y signos de secreción inapropiada de insulina: nivel de insulina sérica detectable y/o niveles bajos de ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos. Se revisó los estudios genéticos realizados y se clasificó los pacientes en aquellos con variantes en *ABCC8* y aquellos con estudio genético negativo o positivos para otros genes asociados a hiperinsulinismo. La relación de peso al nacimiento para edad gestacional se realizó utilizando el Estudio Español de Crecimiento 2010 (Carrascosa; et al.) Se definió al recién nacido con peso elevado para la edad gestacional en aquellos con 2 o más desviaciones estándar.

Los datos fueron recolectados de los registros médicos del centro hasta diciembre 2020.

Para la asociación de variables categóricas y determinar la significancia estadística se utilizó la prueba de Pearson chi-cuadrado y la prueba T-Student para las variables continuas, con valor de p estadísticamente significativo <0,05.

Resultados
Se identificaron 56 pacientes con hiperinsulinismo congénito permanente, 28 (50%) con estudio genético realizado y positivo para variantes en *ABCC8*, 3(5,4%) *HNF4A*, 1 *UCP2*, 1 *GLUD1*, 1 *GCK* y en 22 (39,3%) estudio negativo.

32(54,1%) pacientes pertenecen al sexo masculino. Datos al nacimiento: media de edad gestacional de 37,4 ±2,5 (límites: 30,0-41,6) semanas. Media de z-score de peso al nacimiento es de 1,09 ±2,1 (límites: -2,8-7,3).

El grupo de pacientes con variantes en el gen *ABCC8* que corresponde a recién nacido de peso elevado para la edad gestacional es de 13 (46,4%), frente a 5 (27,8%) pacientes con estudio genético negativo o positivo en otros genes. La diferencia es estadísticamente significativa (chi-cuadrado:5,24; p:0,022).

La media de z-score de peso al nacer fue de 1,95±2,1 en el grupo *ABCC8* y de 0,26±1,8 en grupo de estudio negativo u otras variantes. La diferencia de medias es estadísticamente significativa (t:3,11; p:0,003).

Conclusiones
El peso elevado al nacimiento para la edad gestacional se asocia a variantes en el gen *ABCC8* en hiperinsulinismo congénito permanente; por tanto, el nacer con peso elevado para la edad gestacional podría ser un dato utilizado para guiar la decisión de priorizar el estudio genético en pacientes con hiperinsulinismo congénito, sobre todo en países con acceso limitado a este.

El conocimiento de variantes en el gen *ABCC8* es de utilidad para definir pruebas diagnósticas y manejo a seguir.

SP2/d2d3-136 *Diabetes/Páncreas endocrino*
TERAPIA CON SISTEMA AVANZADO DE LIBERACIÓN AUTOMATIZADA DE INSULINA: RESULTADOS A LARGO PLAZO. LA IMPORTANCIA DE MANTENER LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA

Prado Carro, A.M.; Borrajo Prol, R.; Sanchez García, A.M.; Bello Fernandez, A.

Hospital Materno Infantil Teresa Herrera. Área Sanitaria de A Coruña e Cee, A Coruña, España.

Introducción
Los sistemas de liberación automatizada de insulina han supuesto una reducción en la carga de la enfermedad y una mejora en calidad de vida y

control metabólico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). La mayoría de estudios publicados muestran resultados a 1-3 meses.

Objetivo
Evaluar la efectividad de los sistemas avanzados de asa cerrada híbrida (AHCL) para mantener los objetivos de control glucémico a largo plazo en niños y adolescentes con DM1 atendidos en un hospital de tercer nivel. Tomamos como variable principal el tiempo en rango (TIR).

Materiales y métodos
Estudio observacional de casos-controles retrospectivo de pacientes DM1 <15 años tratados con sistema AHCL (Minimed 780G o Tandem-Control-IQ). Se recogen datos estandarizados de control metabólico (informe AGP) de los 15 días previos al inicio de terapia y a los 15 días, 6 y 12 meses. Analizamos las siguientes variables: glucosa media del sensor (mg/dl), coeficiente de variación de la glucosa (CV), tiempo en hiperglucemia nivel 1 (54-70 mg/dl) y nivel 2 (<54 mg/dl), tiempo en hiperglucemia nivel 1 (180-250 mg/dl) y nivel 2 (>250 mg/dl).

Los datos se recopilaron de las plataformas de gestión de información de cada dispositivo.

Este estudio ha obtenido la aprobación del comité de ética correspondiente.

Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa SPSS 24.

Resultados
Se incluye a un total de 27 pacientes (11 niñas), con una edad de 11 (8,3-13,8) años (mediana (Q1-Q3)) y un tiempo de evolución de la DM1 de 5,9 (4,4-8,1) años. Presentamos datos de seguimiento a 15 días y 6 meses de los 27 pacientes y a 12 meses de 19 de ellos. La adherencia a la terapia fue adecuada durante todo el periodo de seguimiento con un % de tiempo medio en modo automático de 95±13,3 % a los 6 meses y de 90,4±21,7 a los 12 meses. A los 15 días de terapia encontramos mejoría significativa en la glucemia media(6,12), el tiempo en hiperglucemia nivel 1(6,12) y 2 y en el TIR(6,12), sin encontrar diferencias significativas en el tiempo en hipoglucemia nivel 1 y 2 ni en el CV. Estas diferencias se mantienen a los 6(6) y 12(12) meses.

También objetivamos correlación significativa entre una menor edad, mayor uso del sensor, mayor TIR y menor CV a los 15 días y a los 6 meses con el mayor TIR y menor CV a los 12 meses.

Los resultados se desglosan en la tabla adjunta (Ver Tabla 1).

[1]TABLA 1	PREVIO	15 DIAS AHCL	p	6 MESES AHCL	p	12 MESES AHCL	p
% uso sensor	93 (80-96)	95 (92-98)	<0,05	95 (89-96)	<0,05	95 (86-96)	<0,05
Glucosa media sensor (mg/dl)	158 (148-175)	140 (137-145)	<0,001	146 (136-151)	<0,001	145 (135-154)	<0,001
Coeficiente de variación (%)	38 (35-41)	36 (31-38)	0,091	36 (33-38)	0,073	37 (32-39)	NS
T>250 mg/dl (%)	8 (4-11)	3 (2-5)	<0,001	4 (2-5)	<0,001	3 (3-5)	<0,001
T 180-250 mg/dl (%)	24 (18-28)	17 (13-20)	<0,001	18 (15-21)	<0,005	18 (14-21)	<0,005
TIR (70-180 mg/dl) (%)	64 (56-71)	76 (74-82)	<0,001	75 (73-77)	<0,001	75 (69-79)	<0,001
T 54-70 mg/dl (%)	3 (2-5)	3 (2-4)	NS	3 (2-4)	NS	3 (1-4)	NS
T<54 mg/dl (%)	0,7 (0-1)	1 (0-1)	NS	1 (0-1)	NS	1 (0-1)	NS
ALCANZAN OBJETIVO TIR >70%	10 (37%)	26 (96%)	<0,001	21 (78%)	<0,001	12 (63%)	NS
ALCANZAN OBJETIVO CV ≤36%	11 (41%)	16 (59%)	NS	14 (52%)	NS	8 (42%)	NS

[1] Los valores se expresan en mediana y rango intercuartílico

Conclusiones
La terapia con AHCL permite una mejoría significativa de la glucemia media, del tiempo en rango y del tiempo en hiperglucemia, sin modificaciones del tiempo en hipoglucemia. En nuestro grupo el máximo beneficio se muestra de forma precoz, presentando un discreto deterioro desde los 6 meses. Los pacientes que mantienen el mayor beneficio a largo plazo son aquellos que presentaban mejor control metabólico tanto a los 15 días como a los 6 meses, así como un mayor % de tiempo de uso de sensor a lo largo del tiempo.

Estos datos refuerzan la necesidad de reevaluar posibles factores limitantes para la adherencia al tratamiento o problemas con el sensor en pacientes con respuesta subóptima a la terapia tanto al inicio como posteriormente.

SP2/d2d3-137 *Diabetes/Páncreas endocrino*
ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DEL NIVEL SOCIOECONÓMICO EN EL CONTROL DE LA DIABETES MELLITUS EN PEDIATRÍA
Ramos Rodríguez, A.; Rivera Cuello, M.; Marfil González, M.; Lozano Sánchez, G.; Trillo Belizón, C.; Ramón Salguero, J.M.

Hospital Comarcal de la Axarquia, Velez, España.

Introducción
El control de los niveles glucémicos de una manera estricta es esencial para evitar el desarrollo de complicaciones en la diabetes mellitus. El nivel socioeconómico constituye uno de los 5 factores que la OMS apunta como influyente en dicho control, dado que está descrito que en los niños cuyas familias tienen bajo nivel económico-educativo, es mayor el riesgo de peor control glucémico. En España, según el INE, un 25% de las familias se encuentran en riesgo de exclusión social.

Objetivos
- Analizar la relación entre el control glucémico y el nivel socioeconómico de las familias.
- Divulgar los resultados para establecer mejores programas de educación terapéutica.

Material y método
Estudio observacional analítico de 41 niños diabéticos seguidos en la consulta de Endocrinología Pediátrica de un hospital comarcal. Se recogieron las variables dependientes hemoglobina glicosilada (HbA1c), tiempo en rango de normoglucemia y coeficiente de variabilidad de la glucemia estimados según monitorización de glucosa intersticial. El control metabólico se definió según criterios de la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD): HbA1c <7.5%, tiempo en rango >70%. Para la recogida de variables independientes se elaboró una encuesta con los parámetros del INE (personas en la unidad familiar, nivel de estudios de los progenitores o tutores, trabajadores en la familia, ingresos mensuales, recepción de prestación económica y cuantía), además de incluir otras como la disponibilidad de ordenador, disponibilidad de móvil adaptado a la monitorización flash, el divorcio o separación de los padres y el momento de debut de la enfermedad. Con los datos de la encuesta, se creó una variable de nivel socioeconómico utilizando el ingreso por unidad de consumo con las escalas de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico.

La relación de las variables independientes con las dependientes se estudió mediante la prueba de chi cuadrado, además de análisis multivariante (regresión logística y árboles de clasificación). Dicho análisis estadístico se ha realizado empleando JASP V.13.1 y SPSS V.26.0.

Resultados
El 66% de las familias ingresan entre 1000 y 1500 euros al mes. Solo un 10% ingresa más de 3000 al mes. La mitad de las familias reciben prestación económica y un 61% tiene un nivel socioeconómico bajo según criterios del INE.

El nivel de estudios de las madres es superior al de los padres. El 66% de las familias disponen de ordenador y el 90% de teléfono móvil adaptado al sensor de glucosa intersticial. Un 56% tiene una Hb1Ac <7,5%, pero solo un 27% tiene un tiempo en rango >70%.

La relación del tiempo en rango con el nivel socioeconómico, con la disponibilidad de ordenador y con los niveles de Hb1Ac es significativa. Existe relación significativa entre el control glucémico y el nivel de estudios de la madre.

Conclusiones
- El nivel socioeconómico de las familias influyó de manera significativa en el control de la diabetes infantil.
- El nivel de estudios de las madres tuvo más influencia en el control de la diabetes infantil que el nivel socioeconómico familiar.
- Los pacientes cuyas familias disponen de ordenador y móvil adaptado tuvieron un mejor control glucémico.
- Aunque estos datos son ya conocidos en la literatura, encontramos que aun hoy en día tras la implantación universal de las nuevas tecnologías, sigue siendo importante el aspecto social para conseguir la equidad en el control metabólico.

SP2/d2d3-138 *Diabetes/Páncreas endocrino*
INCREMENTO EN LA INCIDENCIA DE DEBUT DIABÉTICO DURANTE LA PANDEMIA SARS-COV2
Fernández Fernández, A.R.; Melgar Díaz, S.; Montero Alonso, M.D.R.; Bermejo Arrieta, M.D.R.; Segura Martínez, E.; Vidal Palacios, M.D.C.

Fundación Hospital Son Llàtzer, Son Ferriol, España.

Introducción
En marzo 2020 se declaró el inicio de una pandemia que cambió la perspectiva y manejo de muchas enfermedades. El SARS-COV2 se ha relacionado con diversas patologías.

Se han reportado estudios que describen un aumento en la incidencia de debut diabético (DD) durante la pandemia, y un incremento en la gravedad de los mismos. Además, se describen varios casos de pacientes con debut diabético coincidiendo con la infección vírica.

Las conclusiones son dispares y hay escasa evidencia. Hay que añadir que en los últimos 20 años se ha objetivado un aumento de la incidencia anual de diabetes mellitus (DM) tipo 1.

No está claro si el SARS-COV2 puede causar por sí mismo la DM o acelerar el desarrollo de la misma en pacientes genéticamente predispuestos, pero parece que la frecuencia de nuevos casos de DM tras la infección es mayor que la secundaria a otros procesos.

La DM tipo 1 es multifactorial, estando descrita la infección vírica como desencadenante. Igual que sucede con otros coronavirus, se ha planteado que el SARS-COV2 produce daño en las células beta de Langerhans, puesto que su receptor diana es la enzima convertidora de angiotensina tipo 2, expresado a dicho nivel. La alteración de la glucosa sería secundaria a una disminución de la secreción de insulina por estas células. Además el SARS-COV 2 puede activar factores inmunológicos, desencadenando la cascada de autoinmunidad pancreática en individuos predispuestos.

Respecto a la gravedad al debut, varios estudios refieren una alta tasa de cetoacidosis (CAD) seve-

ra en pacientes que debutan tras un corto periodo desde el inicio de los síntomas, sin relacionarse con un retraso del diagnóstico.

Objetivos
Estudiar la incidencia de DM en pacientes hasta 14 años que pertenecen al área de nuestro hospital desde el inicio de la pandemia, y compararla con la del mismo periodo previo al inicio de la misma.

Describir las características de los pacientes al debut y su grado de CAD, su autoinmunidad y sus antecedentes de infección por SARS-COV2.

Material y métodos
Se revisan las historias clínicas de DD en pediatría del hospital Son Llátzer (42180 < 14 años), de marzo 2020 hasta enero 2022, comparándolos con datos previos al inicio de la pandemia durante el mismo periodo de tiempo (22 meses). Los datos recogidos figuran en la tabla adjunta.

Además, se recogen datos referidos sobre infección previa por SARS-COV2.

Resultados
Tras el inicio de la pandemia debutaron 21 pacientes, suponiendo un aumento de incidencia del 0,31%. La edad media se redujo en 3.2 años.

Durante la pandemia, el 58% presentaron CAD (prepandemia 50%), habiéndose reducido los casos de CAD grave.

El 94,2% de los pacientes que debutaron durante la pandemia presentaron AI positiva.

El 19% de los pacientes (4/21) tuvieron infección por SARS COV2. Tres de ellos previa al debut (sólo uno presentó CAD grave), y el cuarto paciente debutó durante la infección, con CAD leve.

Conclusiones
Como en otros estudios, evidenciamos un aumento de incidencia de DD coincidiendo con la pandemia, observando un aumento de CAD pero no en la gravedad de las mismas.

Disponemos de pocos datos para relacionar este incremento de casos con la infección por SARS-COV2 y su repercusión en la AI, siendo necesarios más estudios para conocer la evidencia.

Se confirma la tendencia de descenso en edad de los pacientes pediátricos al debut.

		Mayo 2018-Febrero 2020	*Marzo 2020 – Enero 2022*
Incidencia		18,9 por 100000 (8 pacientes)	49,7 por 100000 (21 pacientes)
Sexo			
	Masculino	37% (3/8)	71% (15/21)
	Femenino	63% (5/8)	29%(6/21)
Edad Media		11.5 años	7.2 años
CAD			
	No presentan	50% (4/8)	42% (9/21)
	Leve	0%	38% (8/21)
	Moderada	37.5% (3/8)	10% (2/21)
	Grave	12.5% (1/8)	10% (2/21)
Autoinmunidad			
	Positiva	75% (6/8)	94.2% (16/17)
	Negativa	25% (2/8)	5.8% (1/17)
	Pendientes		4/21
Infección SARS-COV2			19% (4/21)
	Confirmada PCR		3/21
	Alta sospecha		1/21

SP2/d2d3-139 *Diabetes/Páncreas endocrino*
MEJORÍA DEL CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS TRAS INICIO DE TRATAMIENTO CON SISTEMA HÍBRIDO AVANZADO DE ASA CERRADA MINIMED®780G

Gil Poch, E.; Arroyo Díez, F.J.

Hospital Perpetuo Socorro y Materno-Infantil, Badajoz, España.

Introducción
El control glucémico en pacientes pediátricos con Diabetes Tipo 1 (DT1) es un reto, especialmente en los más pequeños debido a su amplia variabilidad glucémica, el riesgo de hipoglucemias inadvertidas y los cambios en la actividad física diaria y el patrón alimentario.

Se están desarrollando sistemas de infusión y monitorización que optimizan y personalizan la administración de insulina. El sistema Medtronic MiniMed®780G es un sistema híbrido de asa cerrada de nueva generación que ajusta automáticamente la administración de insulina y corrige los niveles de glucosa cada cinco minutos a un objetivo modificable. Está indicado para el tratamiento de pacientes con DT1 a partir de 7 años de edad.

Objetivos
Analizar datos de control metabólico y variabilidad glucémica en pacientes pediátricos tras inicio de tratamiento con el sistema MiniMed®780G.

Material y método
Se expone la mejoría en el control metabólico de 5 pacientes pediátricos entre 7 y 8 años que inician tratamiento con el sistema MiniMed®780G, a partir de diferentes tratamientos previos. Se comparan datos sobre el control metabólico y la variabilidad glucémica con el tratamiento habitual y 3 meses después del inicio tratamiento con sistema híbrido de asa cerrada.

Cuatro pacientes tenían tratamiento previo con múltiples dosis de insulina en régimen basal-

bolo, asociando monitorización continua (DexconG6®) o discontinua (FreeStyle® Libre2) y un paciente era usuario previo de infusora de insulina (MiniMed®640G) con monitorización continua (Guardian Sensor3).

Datos recogidos: HbA1c estimada (%), glucemia media y desviación estándar de la glucosa del sensor (DS) (mg/dl), tiempo en rango objetivo (70-180 mg/dl), tiempo en hipoglucemia (<70 mg/dl, <54 mg, dl), tiempo en hiperglucemia (>180 mg/dl, <250 mg/dl), uso de la monitorización (%) y coeficiente de variación de la glucosa (CV, %).

Resultados
Se comparan los datos de cada paciente con el tratamiento previo y tras el inicio del sistema de asa cerrada. A los 3 meses de tratamiento se aprecia una mejoría del control metabólico en todos ellos. Se reduce la HbA1c (7.2% vs 6.78%) y la glucemia media y DS del sensor (162.4 vs 145 md/dl, 57.6 vs 49.4 mg/dl), aumenta el tiempo en rango objetivo 70-180 (60.2 vs 76.6%) y disminuyen el tiempo en hipoglucemia (<70 mg/dl 3.3 vs 1.8%, <54 mg/dl 0.9 vs 0.2%), el tiempo en hiperglucemia (>180 mg/dl 26.8 vs 19%, >250 mg/dl 8.6 vs 3.8%) y el CV (37.6 vs 34.1%). El uso de la monitorización es adecuado en todos los pacientes (>70%).

Conclusiones
El sistema híbrido de asa cerrada MiniMed®780G ayuda a prevenir las variaciones de glucemia y las hipoglucemias, que son frecuentes en los pacientes con DT1 en edad escolar. El inicio del tratamiento en estos pacientes ha demostrado mejorar el control metabólico de manera inmediata.

SP2/d2d3-140 *Diabetes/Páncreas endocrino*
¿ES POSIBLE CUMPLIR CON LAS RECOMENDACIONES INTERNACIONALES SOBRE EL TIEMPO EN RANGO EN LOS NIÑOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1?
Kalbouza Bouziane, S.[1]; Valverde Viu, M.P.[1]; Bailen Vergara, A.[2]; Espinosa, N.[2]; González Oliva, E.[3].

[1]Hospital Universitario del Vinalopó, ELCHE, España; [2]Hospital Vega Baja, San Bartolomé, España; [3]Hospital General Universitario de Elda, Elda, España.

Introducción
La tecnología aplicada a la diabetes mellitus tipo 1(DM1) ha demostrado mejorar el control metabólico y la calidad de vida de nuestros pacientes.

Se han publicado varios trabajos en los últimos años sobre la eficacia de los sistemas de monitorización Flash de glucosa(MFG), así como un consenso internacional sobre el tiempo en rango glucémico70-180mg/dl superior al 70% que equivale a una hemoglobina glicosilada inferior a 7%, objetivo que recomienda la ADA y la ISPAD para evitar las complicaciones micro y macrovasculares. ¿pero cuántos de nuestros pacientes cumplen estos estándares?

Se intuye que la mayoría no lo consiguen a pesar de los programas de formación diabetológica y de las pautas insulínicas intensivas.

Se sigue observando desventajas sociales y de acceso a la tecnología añadido a las peculiaridades del paciente pediátrico que van cambiando según la edad.

Objetivos
Conocer el porcentaje de pacientes que cumplen los objetivos glucémicos recomendados por el consenso internacional de tiempo en rango glucémico70-180mg/dl.

Valorar la necesidad de una mayor intervención adaptada a las peculiaridades de los pacientes y a sus familias para mejorar el control metabólico de los niños con DM1.

Material y método
Estudio retrospectivo tras revisión de las historias clínicas y de los datos glucométricos en la plataforma libreview de pacientes con DM tipo 1 de 4 y 16 años en 3 hospitales comarcales.

Criterios de inclusión: pacientes con DM1 de 4-16 años con uso continuo de la MFG y que reciben tratamiento con insulina en múltiples dosis.

Criterios de exclusión: pacientes que hayan rechazado la MFG o que no acuden a las visitas de forma regular.

Se han recogido los siguientes datos: edad, sexo, adherencia al tratamiento, los datos de la MFG durante 2 semanas de los pacientes que lo han usado > 70% del tiempo, indicador de gestión de glucosa(GMI), Coeficiente de variación(CV), promedio de glucosa, Porcentaje en rango 70-180mg/dl, porcentaje de hiperglucemias > 180mg/dl y porcentaje de hipoglucemias <70 mg/dl.

Resultados
Se incluyeron a 119 pacientes, la media de edad es de 10,5 +/- 3.5 años, el 48,2% son mujeres y el 51,8% varones. El 35,2% tiene una buena adherencia al tratamiento y el 36,9% aceptable. La media de GMI es de 7,4 +/- 0,8 %, la del CV es de 38 +/- 7,6% , la del promedio de glucosa es de 173 +/- 36,4 mg/dl, la del TIR es del 56,14 +/- 17,7%, la del tiempo de hipoglucemia < 70mg/dl es de 3,82% y la del tiempo en hiperglucemias > 180 mg/dl es del 39,5 +/-18%.

El porcentaje de pacientes que cumplen las recomendaciones internacionales en GMI <7% es del 30,5%, en tiempo en rango 70-180 mg/dl es del 23,5%, en CV≤ 36% es del 44,5%, en hiperglucemias > 180mg/dl en menos del 25% del tiempo en 23,5% y las hipoglucemias < 70 mg/dl en menos del 4% del tiempo en 60,5% de la muestra.

Conclusiones
El buen control glucémico de los niños con DM1 es dificultoso a pesar del avance de las tecnologías.
Hace falta un registro nacional e internacional de los datos glucémicos para valorar si los estándares glucométricos recomendados son posibles en pediatría.

Se necesitan programas de intervención adaptados a las características familiares tomando en cuenta las diferencias sociales ya que el avance tecnológico sin una intervención ajustada no parece mejorar el control glucémico de nuestros pacientes.

SP2/d2d3-141 *Diabetes/Páncreas endocrino*
EXPERIENCIA CON INSULINA FASTER-ASPART EN VIDA REAL

Huidobro Fernández, B.[1]; Pérez Menéndez, M.T.[2]; Rodriguez Dehli, C.[3]; Megido Armada, A.[4]; Riaño Galán, I.[4].

[1]Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España; [2]Hospital Valle del Nalón, Riaño (Langreo), España; [3]Hospital Universitario San Agustín, Avilés, España; [4]Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Introducción
Las excursiones glucémicas postprandiales dificultan lograr un buen control metabólico en muchos niños con diabetes tipo 1 (DM1). La insulina Faster-aspart tiene un inicio de acción más rápido, lo que podría facilitar el control glucémico postprandial.

Objetivo
Analizar el impacto de la insulina Faster aspart en el control de la DM1 en pacientes pediátricos.

Materiales y métodos
Estudio observacional multicéntrico retrospectivo en pacientes pediátricos con DM1 en los que se hubieran iniciado tratamiento con insulina Faster-aspart en las consultas de Diabetes Infantil de 4 hospitales. Se revisaron las historias clínicas informatizadas y las plataformas de descarga de monitorización continua de la glucosa intersticial. Las variables analizadas fueron:

- Edad, sexo, duración de la enfermedad, modalidad de tratamiento (MDI o ISCI)
- De control de la diabetes (inicio y 6 meses): glucosa media, CV, GMI, porcentaje de tiempo en rango (70 – 180 mg/dl), porcentaje de tiempo 181 250 mg/dl, porcentaje de tiempo >250 mg/dl, porcentaje de tiempo 54 – 69 mg/dl, porcentaje de tiempo < 54 mg/dl, valores capilares de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c).
- Otras: dosis de insulina basal, dosis de insulina total, adherencia al uso del sensor, reacción cutánea, momento de administración de insulina (precomida con tiempo espera, precomida sin tiempo de espera, durante la comida o postcomida).

Se excluyeron aquellos pacientes con HbA1c >9,5%, uso del sensor menor del 70% o no se disponía de los datos de la monitorización continua de glucosa.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa R, paquete R commander.

Resultados
Se incluyeron 26 pacientes (16 varones). La edad al inicio del tratamiento con insulina faster-aspart fue 11,6 ± 3,2 años (media ± DE), con un tiempo de evolución de la diabetes de 5,2 ± 3,2 años. El analógo de acción rápida utilizado previamente fue lispro en 20 pacientes, aspart en 3 y glulisina en 3.

En la tabla se presentan las variables de control glucométrico al inicio de tratamiento y a los 6 meses, y se diferencia entre los pacientes con ISCI (14 pacientes) y MDI (12 pacientes).

	TOTAL (n = 26)		ISCI (n = 14)		MDI (n = 12)	
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST
HbA1c (%)	7,2±0,8	7,1±0,8	6,9±0,7	6,8±0,8	7,3±0,9	7,6±0,6
Glucosa promedio (mg/dl)	166,5±20,6	166,6±23,5	157,0±16,0	155,8±20,7	177,5±20,5	178,3±21,2
CV (%)	36,7±7,0	36,1±6,9	34,6±6,0	32,9±4,2	39,5±7,4	39,4±7,7
GMI (%)	7,3±0,8	7,1±0,7	7,1±0,7	6,9±0,8	7,6±0,7	7,5±0,5
Tiempo en rango (70 – 180 mg/dl)	**56,6±17,4**	**61,9±17,1***	**60,5±18,9**	**69,6±17,3***	52,0±14,9	53,6±13,1
Tiempo 181 – 250 mg/dl	23,9±7,3	23,5±9,5	23,2±7,7	21,1±11,1	24,8±7,0	26,2±7,0
Tiempo >250 mg/dl	14,9±10,4	11,8±10,5	11,4±9,1	7,3±7,8	18,9±10,8	16,8±11,1
Tiempo 54 – 69 mg/dl	**3,2±2,6**	**2,3±1,7***	2,9±2,3	1,7±1,6	3,6±2,9	3,0±1,6
Tiempo <54 mg/dl	**0,6±0,9**	**0,1±0,4***	0,5±0,8	0,1±0,3	**0,8±1,0**	**0,2±0,6***

*p < 0,05

No se encontraron diferencias en la dosis total de insulina diaria (UI/kg): 0,99 ± 0,33 versus 0,99 ± 0,28. El 62% de los pacientes administraba la insulina unos minutos antes de la ingesta, mientras que el 38% restante justo antes de la ingesta.

Conclusiones
Hemos encontrado un aumento significativo en el tiempo en rango a los 6 meses de uso de insulina Faster aspart, sin embargo, no hemos encontrado diferencias significativas en el tiempo en hiperglucemia, el CV ni la HbA1C. Al diferenciar los pacien-

tes en ISCI frente a MDI, el aumento del tiempo en rango se mantiene únicamente en el grupo de los pacientes en ISCI, no obstante este resultado pudiera estar influenciado porque 3 pacientes pasaron durante el periodo analizado de un sistema integrado con parada en predicción de hipoglucemia a un sistema híbrido de asa cerrada.

SP2/d2d3-142 *Diabetes/Páncreas endocrino*
RELACIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA Y EL CONTROL METABÓLICO UTILIZANDO LA ENCUESTA PAQ-C APLICADO A LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

Buero Fernández, N.[1]; Dominguez Riscart, J.[2]; Lerida Nolasco, M.M.[2]; García Zarzuela, A.[2]; Morales Pérez, C.[2]; Lechuga Sancho, A.M.[2].

[1]Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real, España; [2]Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.

Introducción
Para alcanzar los objetivos de control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), se les instruye en tres pilares fundamentales: alimentación, insulinoterapia y actividad física. Las recomendaciones de actividad física para niños y adolescentes con DM1 son las mismas que para la población general. Seguir las recomendaciones de actividad física ayuda a mitigar el aumento del riesgo cardiovascular inherente a la DM1. Nos propusimos explorar el grado de control glucémico en relación al ejercicio físico que realizan nuestros pacientes con DM1.

Material y métodos
Realizamos un estudio observacional, descriptivo y transversal en los que incluimos a pacientes con DM1 en seguimiento en las consultas de dos Hospitales Universitarios. Los participantes contestaron al cuestionario sobre la actividad física en la edad pediátrica (PAQ-c) tras firmar el consentimiento informado. Registramos además sus datos demográficos, antropométricos y de control metabólico del mismo día que contestaron a la encuesta. Consideramos una adecuada actividad física cuando score de PAQ-c > 2,5. Seguimos los criterios de la ISPAD y ADA para el objetivo de control metabolico en HbA1 capilar.

Resultados
Reclutamos 62 pacientes, (33 niñas), de 12.52,8 años de edad y tiempo de evolución de 5,93,3 años, IMC de 0,370,94 DE, 18 (29,5%) eran prepuberales y 28 tanner V (45,6%). De los pacientes 42 (67.7%) estan en tratamiento con múltiples dosis de insulina. La cifras de Hb1Ac tenían una media de 7,17%; 29 pacientes (33,9%) tenían cifras <7%. El % de tiempo en rango era de 6317,2; 21 pacientes con TIR < 70%. En cuanto al ejercicio, presentan score PAQ-c medio de 2,520,54; 34 pacientes (el 54,8%), con Score PAQ-c >2,5. La comparación de proporciones, muestra una mayor proporción de pacientes con HbA1c <7% en el grupo con PAQ-c >;2,5 (22/34 (64,7%) vs 7/28 (25%); p= 0,02). Sin embargo, no encontramos diferencias con la proporción de TIR >70% (14/34 (41,2%) vs 7/28 (25%); p= 0,180) ni tampoco en el tiempo en hipoglucemia media (3,20.4 vs 3.70.6).

Conclusiones
Nuestros datos sugieren que es más probable tener cifras de HbA1c < 7% cuando se realiza más actividad física, aunque debemos dirigir nuestros esfuerzos a educar sobre el manejo de la insulina durante el mismo, para así obtener un mejor TIR.

SP2/d2d3-143 *Displasias óseas*
USO DEL LOSARTÁN EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE CAMURATI – ENGELMANN

Bonilla Medina, P.S.; Zuniga Garcia, C.J.

Hospital del Valle, Hospital Privado, Honduras.

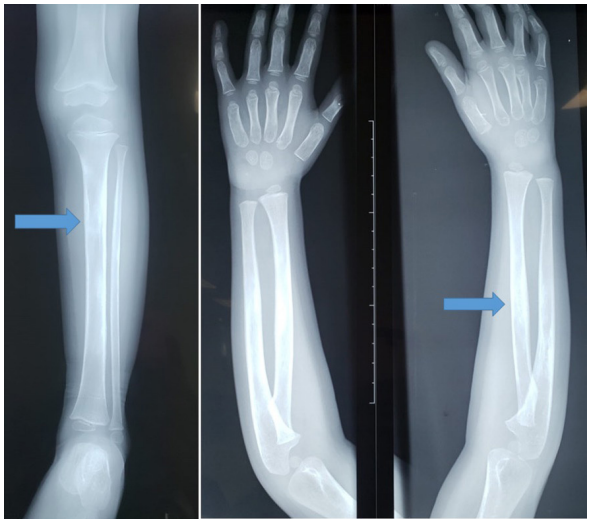
Introducción
La enfermedad de Camurati-Engelmann (ECE) es una entidad poco común debida a mutaciones en el gen que codifica el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β). Se caracteriza por hiperostosis de huesos largos y cráneo, acompañada de dolor óseo intenso, ocasionalmente debilidad muscular, marcha de pato. La primera descripción fue realizada por Cockayne en 1920, 2 años más tarde Camurati sugirió la naturaleza hereditaria y en 1920 Engelmann reportó un caso característico de la enfermedad. La ECE tiene una herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable.

Recientemente se localizó el gen responsable de la enfermedad en la región 19q13.1-13.3. Se han encontrado mutaciones en el gen que codifica el TGF-β en un 90-94%. TGF- β es un factor de crecimiento óseo miembro de la superfamilia de las proteínas morfogenéticas óseas; promueve la proliferación, función y sobrevida de los osteoblastos, adicionalmente, posee una acción supresora de la diferenciación de los osteoclastos. El losartán ayudaría a lograr remisión clínica en ECE pacientes mediante el bloqueo de TGFB1 con menos efectos secundarios que los esteroides.

Descripción del caso
Masculino de 3 años 9 meses de edad, el segundo de dos hermanos, Niega consanguinidad; nace vía vaginal con Peso:3.6 Kg (P:77 Z:0.73) Talla: 52cm (P:78 Z: 0.77) sin complicaciones. Desde los 24 meses de edad inicia con cuadro de marcha de pato,

debilidad muscular y dolor óseo ocasional predominantemente en miembros inferiores, con escala de caras Wong- Baker 6- 8 /10 al menos 6 veces al mes que mejora levemente con paracetamol. Niega antecedentes familiares, quirúrgicos, traumáticos, sin historia de fracturas previas. Paciente presenta retraso del lenguaje y de la comunicación.

Se realizó abordaje inicial de miopatía solicitando estudios bioquímicos en el cual se evidencio elevación de la CK – MB 38 U/L (15- 25); además se realizó serie ósea genética, la cual reporta datos de hiperostosis y engrosamiento cortical en las diáfisis de fémures y tibias (Figura 1). En el estudio genético se identificó una variante patogénica en heterocigosis en el gen *TGFB1*, c.652C>T p.(Arg218Cys) que causa un cambio de aminoácido de Arg a Cys en la posición 218.



Actualmente Peso:13.98Kg (P:17 Z: -0.96) TALLA:99cm (P:42 Z: -0.21) IMC:14.3 (P:7 Z: -1.45) asiste a fisioterapia; manejado con Vitamina D3, Losartán dosis inicial 0.4mg/kilo actualmente dosis 0.75mg/kilo sin datos de hipotensión. En el seguimiento sin lesión en columna lumbar ni en cráneo. Con mejoría de la escala del dolor 4/10 en 2 ocasiones por mes.

Conclusiones
Losartán tiene un perfil de seguridad establecido en niños; en este paciente con ECE el tratamiento con losartán se asoció con mejoras notables en el dolor óseo y la escala física, el losartán puede ser una opción útil en el manejo de ECE. El seguimiento a largo plazo del paciente aclarará su eficacia y valorar posibles efectos secundarios.

SP2/d2d3-144 *Displasias óseas*
DISPLASIA ESPONDILOEPIFISARIA TIPO KIMBERLEY: A PROPÓSITO DE UN CASO
Fenoy Rodríguez, A.; Ibañez Marín, S.; Momblán De Cabo, J.; Gómez Llorente, J.L.; Velázquez De Castro De Pino, M.C.

Hospital Torrecárdenas, Almería, España.

Introducción
La baja estatura es uno de los motivos más comunes de derivación a endocrinología pediátrica. Los avances genéticos han permitido la identificación de defectos genéticos en subgrupos de individuos de baja estatura, incluidas mutaciones heterocigotas en el gen agrecano (ACAN).

La displasia espondiloepifisaria tipo Kimberley (SEDK) es causada por una mutación heterocigótica en el gen agrecano en el cromosoma 15q26. Se trata de un tipo de displasia espondiloepifisaria leve, autosómica dominante, descrita en muy pocos pacientes.

Los pacientes con SEDK se caracterizan por una estatura baja proporcionada (<p5), hábito rechoncho y osteoartropatía progresiva de articulaciones que soportan peso.

Descripción del caso
Adolescente varón de actualmente 18 años 11 meses, en seguimiento por nuestra unidad de endocrinología desde los 3, por baja talla proporcionada. Antecedentes personales: antropometría al nacimiento acorde a edad gestacional, sin enfermedades relevantes salvo dolor de espalda mayoritariamente al levantar peso y escoliosis en seguimiento por Rehabilitación desde los 13 años. Antecedentes familiares: menarquia materna a los 11 años y estirón puberal paterno normal. Talla paterna p36 y materna p74 con talla diana en p53.

Respecto a la antropometría, tallas entre -2.6DE y -3.5DE en la actualidad, con velocidad de crecimiento en limites inferiores a la normalidad, en ocasiones <p25.

Analíticamente se descartó celiaquía, déficit tiroideo u otra alteración, presentando IGF1 y BP3 en rango durante todo el seguimiento con tests de estimulación GH normales.

Realizado así mismo cariotipo con resultado 47XY + mar y FISH normal. También estudio de gen SHOX y mutaciones puntuales sin alteraciones.

A los 7 años destacaba edad ósea aumentada en 1 año respecto a edad cronológica, aunque posteriormente no se apreció más adelanto óseo e incluso a los 14 años 7 meses presentaba una edad

ósea retrasada en 2-3 años. Igualmente a dicha edad presentó un retraso puberal con volumen testicular de 5-6cc y sospecha analítica de hipogonadismo hipogonadotropo con ecografía testicular y RM craneal sin alteraciones.

Se comenzó entonces testosterona 50mg im 6 meses que produjo aumento testicular, presentando al cabo de 1 año activación analítica de eje gonadal con FSH, LH y testosterona normal.

Destacaba además en su evolución, un peso constantemente superior a talla, llegando a IMC +2.9DE a los 17 años 6 meses. Se realiza por tanto despistaje de síndrome de Cushing siendo negativo.

Un dato característico que presentaba nuestro paciente en la edad ósea y a la exploración era una braquidactilia del 4º dedo con un 4º metacarpiano corto observable en radiografías.

Con el avance de estudios genéticos se pide panel de talla baja en el que se informa una mutación posiblemente patogénica c.1187_1209dup en gen ACAN relacionado con Displasia espondiloepifisaria tipo Kimberley, la cual puede corroborar el fenotipo de nuestro paciente.

Conclusiones

- Las mutaciones de ACAN presentan como características clínicas: baja estatura, cese temprano del crecimiento y retraso de la pubertad, así como obesidad y problemas ortopédicos.
- El examen físico detallado junto a estudio genético dirigido ayudaría a un diagnóstico precoz para prevenir o reducir comorbilidades.
- La asociación de talla baja con braquidactilia, junto a otras características clínicas descritas, nos tendrían que hacer sospechar una alteración del gen ACAN.



SP2/d2d3-145 *Displasias óseas*
SÍNDROME KBG, A PROPÓSITO DE UN CASO
Álvaro Toquero, M.E.; Costa Alcacer, I.; Cuesta Herraiz, L.; Gonzalez Montes, N.N.; Maiques Tobias, E.; Garza Espi, E.A..

Hospital de Manises, Manises, España.

Introducción
El síndrome KBG es un trastorno poco frecuente, caracterizado por retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual y anomalías esqueléticas y craneofaciales, entre las que destaca macrodontia y talla baja. Es consecuencia de una mutación heterocigota del gen ANKRD11 que codifica para una proteína esencial en el desarrollo óseo y del sistema nervioso. Se conocen más de 300 mutaciones. El espectro fenotípico es amplio y más grave en varones. Las anomalías craneofaciales típicas son hipertelorismo, cejas anchas, narinas antevertidas, filtrum largo y macrodontia de incisivos centrales superiores, siendo este último un hallazgo principal. También pueden presentar sinofridia, microcefalia, implantación baja de cabello en la frente, cara triangular y orejas prominentes. Son frecuentes la talla baja, rizomelia y braquidactilia. Los últimos estudios indican posible respuesta a tratamiento con GH. A nivel neurológico pueden existir anomalías cerebrales, convulsiones, retraso psicomotor y alteraciones comportamentales. Las otitis medias son frecuentes así como la hipoacusia de conducción y/o neurosensorial. Otras afectaciones más raras son criptorquidia, alteraciones oculares, cutáneas y cardiacas.

Descripcion del caso
Paciente varón remitido a la consulta por talla baja. Nace a las 37+5 semanas, con peso: 2.355 g (-1.74 DE), longitud: 45.5 cm (-2.12 DE) y perímetro craneal: 32.5 cm (-1.67 DE); no presentó incidencias perinatales. Los padres y el hermano de 5 años son sanos y con talla normal. A los 9 meses presenta un peso de 6.26 kg (-2.76 DE) y una longitud de 64.5 cm (-3.38 DE), fontanela anterior amplia de 4x4 cm, cejas anchas, hipertelorismo, puente nasal prominente, narinas antevertidas, filtrum largo, rizomelia y braquidactilia. El tono es adecuado y mantiene la sedestación. El estudio analítico inicial de talla baja y la serie ósea son normales; la edad ósea a los 14 meses está retrasada (3 meses). Posteriormente se objetiva erupción de incisivos centrales superiores grandes. Ante sospecha de displasia ósea se solicita un panel genético de displasias óseas objetivándose la mutación c.1385_1388del p.(Thr462LysfsTer47) en heterocigosis del gen ANKRD11 asociada al síndrome KBG. La somatometría a los 4 años es talla: 90.2 cm (-3.3 DE) y peso: 11 kg (-2.5 DE) y la edad ósea es de 2 años. Se han iniciado trámites para solicitud de tratamiento con GH. Asocia otitis serosas de repetición e hi-

poacusia mixta bilateral. A nivel neurológico presenta adecuada motricidad con sedestación a los 6 meses y deambulación autónoma a los 14 meses. La comprensión y adquisión del lenguaje están retrasadas, emite frases cortas a los 3 años y frases largas a los 4 años, posiblemente vinculado a la hipoacusia. Presenta un carácter inquieto, rabietas y baja tolerancia a la frustración. Recibe atención temprana. No ha presentado convulsiones y el EEG con privación del sueño es normal. Los estudios cardiológico y oftalmológico son normales.

Conclusiones
Estudiar las tallas bajas desproporcionadas con un panel de displasias es clave para identificar síndromes poco frecuentes y, por tanto, desconocidos para muchos pediatras
Rasgos como macrodontia y narinas antevertidas en pacientes con talla baja y alteraciones neurológicas nos pueden hacer sospechar síndrome KBG. Dado que puede beneficiarse de tratamiento con GH es importante la identificación de este síndrome.
Nuestro paciente comparte gran parte de los rasgos fenotípicos asociados al síndrome
Probablemente el síndrome KBG está infradiagnosticado. Conocer los rasgos fenotípicos y el empleo creciente del estudio del exoma facilitarán el diagnóstico y ayudarán a definir mejor esta enfermedad.

SP2/d2d3-146 *Displasias óseas*
RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON GH EN 2 PACIENTES CON ALTERACIÓN EN NPR2 EN HETEROCIGOSIS HASTA TALLA FINAL
Barreda Bonis, A.C.; Guerrero Fernández, J.; Salamanca Fresno, L.; De La Torre, C.; Heath, K.; González Casado, I..

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción
El gen *NPR2* (receptor del péptido natriurético tipo B) se involucra en la regulación del crecimiento. Mutaciones bialélicas se asocian a displasia acromesomélica de Maroteaux y en heterocigosis a talla baja desproporcionada e idiopática en rango variable, estimados en torno a 2%. Existe escasa casuística en la literatura sobre el efecto del tratamiento con GH en estos casos (unos 20 pacientes). Por ello presentamos el caso de dos hermanos con mutación en heterocigosis de *NPR2* y su respuesta a tratamiento con GH hasta talla adulta.

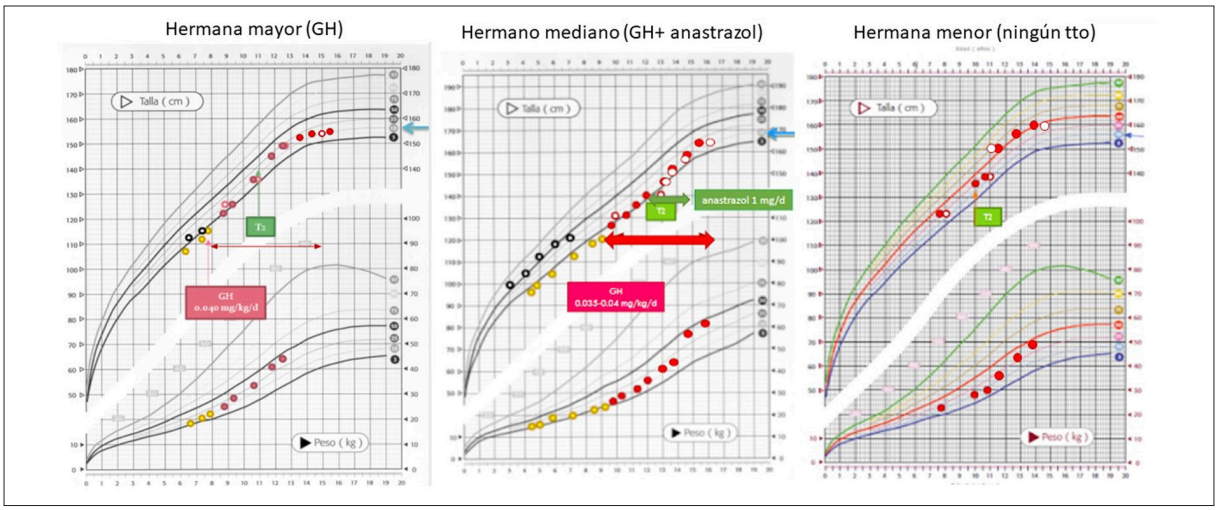
Casos
Familia de tres hijos con una variante patogénica en heterocigosis en *NPR2* heredada vía materna. Madre 155.5cm (-1.44DE) con ratios braza/talla (B/T):1.01, talla sentado/talla (TS/T):0.529 (-0.69DE). Padre 169.8cm (-1.2DE).

Caso índice: niña remitida a los 6.4 años por talla baja. Parto a término (EG 40, PRN 2975gr (-0.82DE) LRN 51cm (0.72 DE). EF: Peso 18.6 Kg (-1.03DE), Talla 107 cm (-2.32DE) IMC 16.25 Kg/m2 (p50). Diferencia con TD 156.1cm (-1.32DE): -1DE. Aspecto musculado, paladar ojival. Estudio de talla baja normal, incluyendo cariotipo y gen *SHOX*. Edad ósea acorde, con braquifalangia del 5º dedo y epífisis en cono. El estudio genético mediante un panel de NGS de displasias esqueléticas detectó una variante en heterocigosis en *NPR2*, p.(Glu991Gly). Inicia GH a los 7.75 años con talla 114.5 cm (-2.51DE), EO acorde y pronóstico inicial de talla en 144.6 cm (-3.27DE). 1º año: Δtalla +0.82DE, cambio en VC: 5.9 cm/año (0.56DE) a 8.4 cm/año (+1.82DE) (prepúber). Duración GH 6 años a dosis 0.04mg/kg/día. Talla adulta (15.3 años): 154.7 cm (-1.16DE en talla diana), B/T: 1; TS/T: 0.533 (-0.1 DE). Ganancia de talla (Δtalla pre-postto +1.35DE).

Hermano mediano: remitido a los 4.5 años por talla baja familiar. Embarazo: diabetes gestacional, Parto (40 s): PRN 3250gr (-0.38DE) y LRN 50cm (-0.23DE). EF: Peso 15.05 Kg (-1.17DE), Talla 96.8 cm (-2.38DE) IMC 16.06 Kg/m2 (p50). Diferencia con TD 169.1 cm (-1.32DE): -1.06DE. Aspecto musculado, paladar ojival. Se detecta mutación *NPR2* familiar. Inicia GH a los 9.3 años con talla 121.6cm (-2.46DE). B/T:0.97; TS/T 0.527(-0.34 DE). Edad ósea: -1año, braquifalangia. Pronóstico de talla preGH 160 cm (-2.7DE). 1º año: Δtalla +0.5DE, cambio en VC: 2.2 cm/año (-4.41DE) a 6.9 cm/año (+2.31DE) (prepúber). Duración GH 7 años a dosis 0.035-0.04 mg/kg/día. Combinado anastrazol 2 años (12.5-14.5 años). Desde 12 años tratamiento con guanfacina (TDAH). Talla adulta (15.8 años/EO 16) 164 cm (-1.15DE, en talla diana), B/T: 1; TS/T: 0.531 (0.23 DE). Ganancia de talla: +1.31DE.

Hermana menor: remitida para estudio de *NPR2* con confirmación de mutación familiar. Con 7.75 años: talla 123.8 cm (-0.68DE), B/T 0.979 y TS/T 0.514 (-2.14DE). EO acorde. Crecimiento en carril genético sin tratamiento. Talla adulta 159.1 cm (-0.26DE) en talla diana (156.1cm).

Conclusiones
Se presentan 3 hermanos con una variante patogénica en heterocigosis en *NPR2*, dos de ellos con talla baja tratados con GH y uno además con anastrazol. La experiencia con el tratamiento fue positivo con ganancia media de 1.33 DE en talla (similar a lo publicado Δ+1.1±0.7DE), finalizando crecimiento en su talla genética con buena tolerancia. La hermana menor no precisó tratamiento al estar en su carril de crecimiento familiar. La madre (origen de la variante) presentaba talla normal. Esta evolución diferente hace pensar en la variabilidad en expresión de *NPR2* o en la coexistencia de otros factores desconocidos que interrelacionen con él.



SP2/d2d3-147 *Displasias óseas*

LA GRAN VARIABILIDAD FENOTÍPICA EN PACIENTES CON DISPLASIA METAFISARIA HIPOPLASIA-CARTÍLAGO: REVISIÓN DE 6 CASOS

Barreda Bonis, A.C.[1]; Modamio-Høybjør, S.[1]; Guerrero Fernández, J.[1]; Parron, M.[1]; Salcedo, M.[1]; Sentchordi Montané, L.[2]; González De Buitrago Amigo, J.[3]; Galán Gómez, E.[4]; González Casado, I.[1]; Heath, K.[1].

[1]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [2]Hospital Infanta Leonor, Madrid, España; [3]Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España; [4]Hospital Perpetuo Socorro y Materno-Infantil, Badajoz, España.

Introducción

La hipoplasia cartílago-pelo es una displasia de tipo metafisario debida a mutaciones en ambos alelos del gen *RMRP*, localizado en el locus 9p21-p12, y que codifica un ARN del componente de la endorribonucleasa procesadora de ARN mitocondrial). Mutaciones en este gene también causan una displasia más grave, displasia anauxética. El compromiso metafisario conlleva evolutivamente talla baja disarmónica a expensas de acortamiento de EEII y deformidades, típicamente en rodillas, así como braquidactilia, hiperlordosis lumbar, etc. lo que dificulta su diagnóstico en etapas tempranas. La asociación con inmunodeficiencia y riesgo oncológico (linfomas, carcinomas cél basales) conlleva un riesgo vital para estos pacientes, de ahí la necesidad del conocimiento de esta entidad.

Descripción de los casos (ver tabla)

Presentamos una serie de 6 casos (3 varones/3 mujeres) remitidos para estudio a edades muy variables: una paciente en etapa neonatal por fenotipo "tipo acondroplasia", hasta pacientes seguidos durante su infancia por talla baja en endocrinología, y con sospecha a edades de 9 y 12 años por hallazgos radiológicos compatibles. Todos presentaron mutaciones bialélicas en el gen *RMRP*.

El síntoma fundamental fue talla baja disarmónica (media -2.9DE (-4.4 a -0.95)), con acortamiento de EEII (6/6), brazas normal-incrementadas, macrocefalia relativa (4/6) y tendencia a sobrepeso/obesidad (2/7). La braquidactilia/acromicria estuvo presente en todos los casos (salvo RN). En cuanto a deformidades prevalecen en rodilla en forma de varo (3/6). La corrección quirúrgica de un valgo unilateral en el paciente 5 suscitó el estudio de displasia, retirándose el tratamiento con GH (PEG) tras 5 años. Cabe destacar hallazgos perinatales en 4/6 casos, 2 como PEG y el resto acortamiento huesos largos prenatalmente. La hiperlaxitud fue también un signo clínico prevalente (5/6). Fue descrita hiperlordosis lumbar en 2 casos y una escoliosis.

A nivel de pubertad el caso 1 tuvo antecedente de orquidopexia por maldescenso testicular unilateral y el caso 6 pubertad retrasada.

Hasta el momento, en ningún caso han sido reportadas alteraciones hematológicas graves (1 anemia) ni inmunológicas (alergias alimentarias), ni digestivas (epigastralgia). Solo un caso presentó alteraciones en el cabello (caso 6), con mayor afectación esquelética. Sin embargo, la mayoría de nuestra serie encajaría en el grado más leve del espectro hasta el momento.

A nivel radiológico son los hallazgos metafisarios en rodillas el signo más prevalente. En el caso 1 las lesiones en la fisis distal del radio en la EO con la desproporción y alejamiento de su talla diana fueron los datos que guiaron el diagnóstico de sospecha.

Conclusiones

La mayoría de los pacientes de estas series fueron estudiados en un contexto de talla baja con disarmonía en EEII (en algunos sutil), braquidactilia, hiperlaxitud y en algunos casos deformidad. Los hallazgos radiológicos predominantes se localizaron en metáfisis de rodilla. En general, aunque la clínica

CASOS	1	2	3	4	5	6
Sexo, edad 1ª visita	V, 5 a (diagnóstico 12 a)	M, 9 m	V, 19 m	M, RN	V, 7m	M, 26 m
Motivo consulta	Talla baja	Talla baja	Talla baja	Fenotipo "acondroplásico"	Talla baja	Talla baja, miembros cortos (sospecha de displasia)
PERINATAL	Dudoso h. largos cortos	Sin alteraciones	Sin alteraciones	Acortamiento h largos con aj‡ tabique nasal en III t. Cesárea por sospecha de acondroplasia EG 37s. P 2890 gr (0.19DE). L 42cm (-2.97DE) PC 34 cm (0.39DE)	PEG (límite)EG 39+5 s. P 2895gr (-1.2 DE) L 47cm (-1.96 DE) PC 32 cm (-1.94 DE)*	H. largos cortos 7m. Toxoplasmosis.
CLÍNICA						
Talla (DE)	12 a: 151.2cm (-0.95DE)	8 a: 105.7cm (-4.4DE)	19 m: 74.5 cm (-2.58DE)	L (24 ddv): 49 cm (-2.77 DE)	L (7 m): 63 cm (-2.84DE)	26 m: 75 cm (-4.36 DE)
Talla diana (DE)	TD 181.5cm (0.63DE) PT 170 cm (-1.21DE)	TD 166 cm (0.32DE)	TD 173.5 cm (-0.62DE) 7 a: 102.8 cm (-4.04DE)		TD 169.25 cm (-1.28 DE) 9.7 a: 127.8cm (-1.77DE)	TD 156 cm (-1.36 DE) 8.6 a 107.4 m (-4.22DE)
Desproporción	+ B/T 1; Ts/T (1.5DE) Macrocefalia	+ macrocefalia, cúbito valgo, B/T 1; Ts/T (1.73DE)	+ macrocefalia, obesidad (2.85DE) B/T 1; Ts/T (1.77DE)	+	+ cuello corto, obesidad troncular (3DE) B/T 1; Ts/T (0.26DE)	+ macro-dolicocefalia
Braquidactilia	+	+	+		+	Manos y pies pequeños (tridente)
Deformidades	Pies planos	Varo tibias leve	Genu varo que mejoró		Genu valgo derecho con compensación en pelvis y raquis. Hemiepifisiodesis medial de fémur distal a los 7.7a (sospecha displasia)	Genu varo Perthes derecho (5-7.5a)
Hiperlordosis lumbar		+				+, escoliosis (corsé), tórax pequeño
Hiperlaxitud	+	+	+		+ (Subluxación rotuliana) Dolores con ejercicio	+
Cabello fino	-	-	-		-	+
Pubertad	Explosiva, EO +1‡. Orquidopexia D (cariotipo 46, XY)		7 años, testes normales		9 años, testes 2 cc	Retrasada (T2 12 años)
Alt hematológicas	-	-	-		-	Anemia
Alt inmunidad	Alergias. Mastoiditis	-	-		-	-, hiperreactv bronquial (1 ingreso)
Alt digestivas	-	-	-		-	Epigastralgia
ALT. RADIOLÓGICAS						
Afect metafisaria	+ (rodillas, tobillos, falanges)	+ (rodillas), acortamiento h. largos	+ (rodillas, progresiva), acortamiento h largos	Aún no. H. largos cortos. Epifisis distal femoral redondas y grandes, algo incurvados	++ rodilla, cúbito, radio	+, acortamiento de h. largos
Columna	Scalloping			Costillas cortas CV planos		Hiperlordosis-escoliosis lumbar
Falanges	Irregularidad metafisaria		Braquidactilia, irregularidad metafisaria		Braquidactilia	
GENÉTICA (RMRP)	n.16C>T+n.71A>G en trans	n.248G>A+n.196C>T en tran	n.-24 -10 dup (padre) + n.254 T> A (madre)	n. (196 C>T) (215A>T)	n.-14 3dup+n.196C>T	n. (196 C>T) (215A>T)

*Tratamiento con GH (PEG sin crecimiento recuperador) desde los 4a hasta los 9.1 a (interrupción tras conocerse diagnóstico).

hasta la fecha ha sido poco expresiva, no hay que olvidar que no existe una correlación genotipo-fenotipo y habrá de vigilarse en el futuro el riesgo inmunológico y oncológico.

El interés endocrinológico de esta entidad radica en su diagnóstico diferencial dentro de la talla baja (antecedente de PEG, paucisintomáticos) y destacar que no existe un beneficio adecuado del tratamiento con GH, además del riesgo oncológico *per se* inherente a esta displasia. Hay que monitorizar el inicio y progresión de la pubertad, pues se han descrito testes pequeños y espermatogénesis alterada en el varón e hipogonadismos normo-hipogonadotropos en la mujer.

SP2/d2d3-148 *Displasias óseas*

EVOLUCIÓN CLÍNICA Y DENSITOMÉTRICA EN UNA SERIE DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TIPO I Y IV.

González Cabaleiro, I.; Chamorro Martín, J.L.; Rey Cordo, L..

Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España.

Introducción

La osteogénesis imperfecta (OI) engloba un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias caracterizadas por fragilidad ósea resultante de defectos genes que intervienen en la formación y procesamiento del colágeno. Los genes más frecuentemente afectados son el COL1A 1 y COL1A2, aunque en los últimos años se han descrito nuevos genes asociados a la OI.

Objetivo

Analizar las características, evolución clínica y densitométrica y respuesta al tratamiento de los pacientes diagnosticados de OI en nuestro centro.

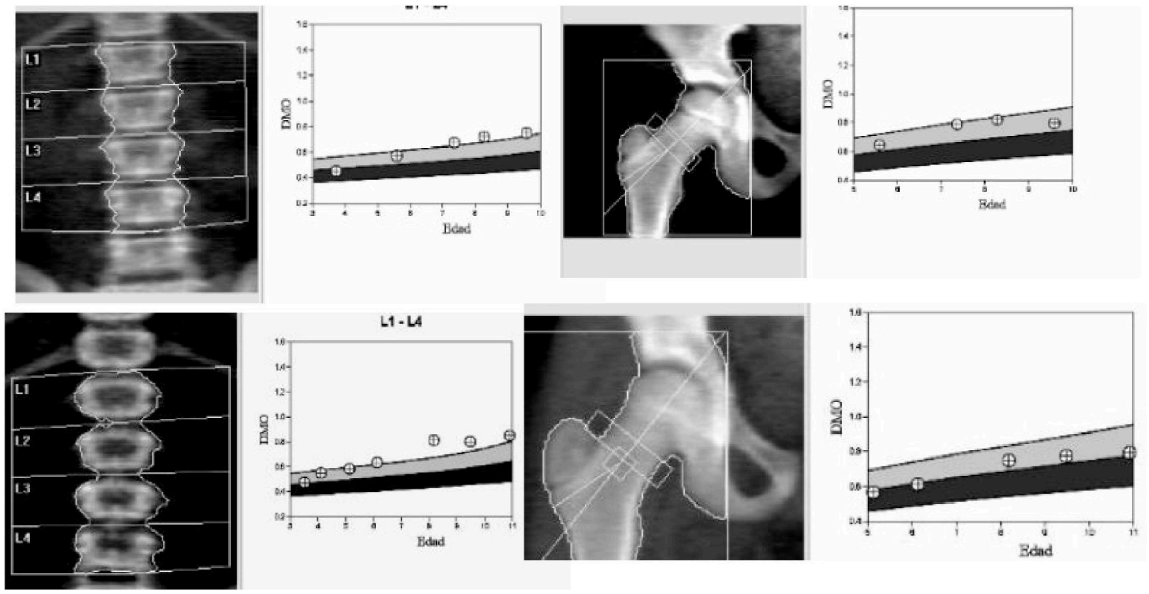
Métodos

Se realizó una revisión retrospectiva de los pacientes diagnosticados de OI, registrando datos clínicos y radiológicos. Se evaluó la evolución densitométrica y número de fracturas en función a la adherencia al tratamiento, así como su puntuación en la escala Bleck.

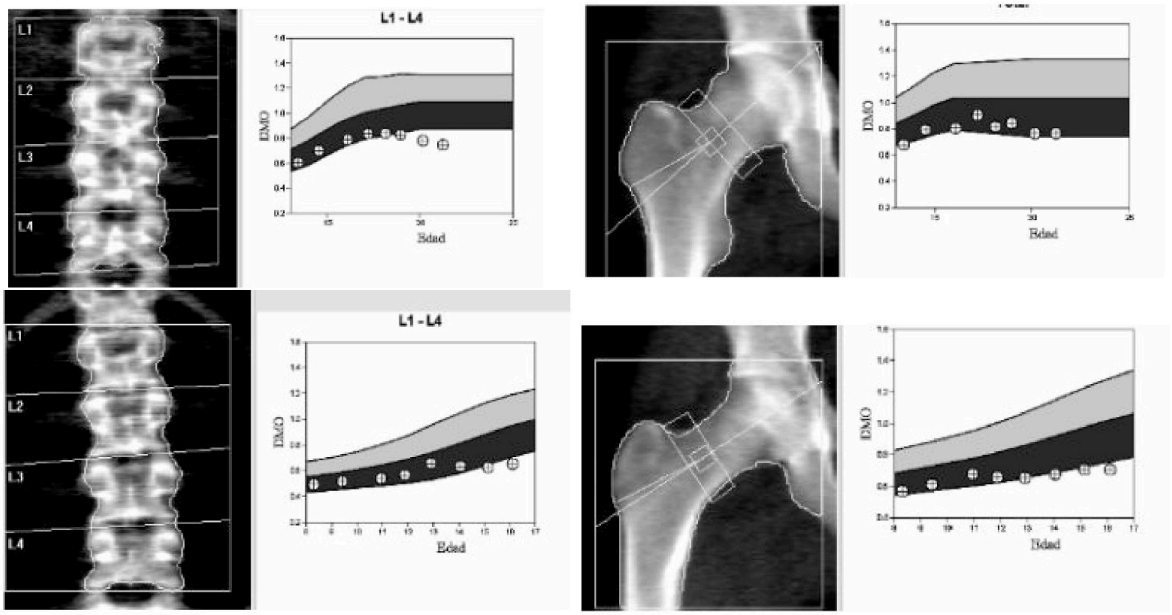
Resultados

Presentamos 3 pacientes afectos de OI tipo I y 2 OI tipo IV. El diagnóstico se estableció mediante sospecha clínica por fracturas de repetición con mecanismos de baja energía de predominio en MMII, a excepción de uno de los casos que presentó fractura de clavícula bilateral tras cesárea electiva. Cuatro de los pacientes presentaban antecedentes de primer grado de OI. Todos presentaban mutaciones en heterocigosis patogénicas para el COLA1 excepto uno de los pacientes que presentó una mutación de novo no descrita previamente. Tres de nuestros pacientes presentaban huesos wornianos en la serie ósea y escleras azules y todos ellos un control densitométrico al debut reportada como osteoporosis.

Se indicó tratamiento con bifosfonatos desde el diagnóstico inicialmente con pamidronato y posterior cambio a zolendronato a la edad de 2 años. Se objetiva una disminución estadísticamente significativa del número de fracturas tras el inicio del



Densitometrías lumbares y de cadera correspondientes a los pacientes con adecuada adherencia a tratamiento, donde se objetiva una mejoría y mantenimiento de la densidad mineral ósea tras el inicio de la terapia con bifosfonatos.



Densitometrías correspondientes a los hermanos con mala adherencia al mismo, donde se observa el mantenimiento y mejoría de la densitometría ósea durante los 4 y 6 años de tratamiento así como el empeoramiento y caída de la densidad ósea tras el abandono del mismo.

tratamiento($p<0.04$) y una mejoría de la densidad mineral ósea($p<0.05$). Dos pacientes, abandonaron el tratamiento de forma voluntaria a los 12 y 14 años,tras 4 y 10 años de tratamiento, presentando un aumento del número de fracturas del 80% ante mínimos esfuerzos, así como un empeoramiento progresivo en el patrón densitométrico (Imagen1) y deformidades óseas a consecuencia de las fracturas sufridas.

Evolutivamente, tres de los pacientes presentan escoliosis en diversos grados (dos, leve a tratamiento con ortesis blanda lumbo-sacra y una pendiente de intervención quirúrgica). Todos ellos presentaban una velocidad de crecimiento y normal durante el tratamiento, a excepción de los pacientes no tratados con una VC disminuida y una talla final correspondiente a -1.8DS y -2,3DS respecto a su talla diana tras el abandono del tratamiento.

Se encuentran diferencias entre las puntuaciones en la escalas Bleck entre los pacientes a tratamiento: puntuaciones de 8-9, realizando actividad física deportiva habitual; frente a los hermanos no tratados con puntuaciones de 5-6, e incapacidad para realización de actividad física. Aumento de un 60% de las consultas por dolores óseos, articulares y esguinces en los pacientes no tratados.

Conclusiones
En la actualidad, los bisfosfonatos orales o intravenosos son el tratamiento farmacológico de elección. La correcta adherencia al tratamiento se asocia a una disminución del número de fracturas, así como un aumento de la densidad mineral ósea y el mantenimiento de la misma. El abandono o finalización del tratamiento de forma precoz prepuberal, puede asociarse a un empeoramiento de la talla final, así como una pérdida de la densidad mineral ósea y una disminución de la calidad de vida, funcionalidad, control del dolor y aumento del número de fracturas en estos pacientes. Es, por tanto, importante la implicación en el mantenimiento de la terapia de forma correcta para un desarrollo evolutivo satisfactorio a largo plazo.

SP2/d2d3-149 *Displasias óseas*
DOLOR DE RODILLAS EN TALLA BAJA: ¿DOLORES DE CRECIMIENTO?
Megido Armada, A.[1]; Dorta Luis, I.J.[2]; Pérez Gordón, J.[3]; García González, N.[3]; Riaño Galán, I.[3].

[1]Hospital Valle del Nalón, Riaño (Langreo), España; [2]Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España; [3]Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Introducción
El gen *ACAN* (ubicado en el brazo largo del cromosoma 15) codifica el agrecano, proteoglicano crítico para la estructura y función del cartílago de la placa de crecimiento y otros tejidos cartilaginosos. Las mutaciones en este gen conducen a debilidad cartilaginosa y talla baja (TB) desproporcionada.

Descripción del Caso
Niña de 10 años y 2 meses estudiada por hipocrecimiento.

Antecedentes personales: gestación a término sin incidencias, cesárea por no progresión, Apgar 9/10, periodo neonatal normal. Somatometría neonatal: Peso: 3380 g (+0,21 DE). Longitud: 49 cm (-0,55 DE). P. cefálico: 34 cm (-0,44 DE). Cribado neonatal normal. Desarrollo psicomotor normal, vacunas al día. Dermatitis atópica leve. Antecedente de apneas del sueño y otitis medias agudas de repetición en la infancia, precisando amigdaloadenoidectomía y drenajes transtimpánicos a los 4 años. En seguimiento por equipo multidisciplinar por problemas de comportamiento, tics, cefalea, miopía, astigmatismo, pies planos valgo y escoliosis. Buen rendimiento escolar. Pubarquia a los 8 años, sin axilarquia.

Estudio citogenético realizado por alteraciones de la conducta: 46 XX/47 XX+mar[32]: extramicrocromosoma 18 en mosaico (origen materno).

Antecedentes familiares: Padres no consanguíneos. Madre con lumboartrosis desde joven, y hernia discal. Talla 140,8 cm (-3,9 DE). Menarquia a los 14 años, periodos irregulares. Padre: sano, talla 186 cm (+1,34 DE).

TB en rama materna. Tallas medias-altas en rama paterna.

Somatometría en consulta: Talla 129 cm (-0,41 DE), peso 33,6 kg (-0,41 DE), IMC 20,19 kg/m^2 (+0,51 DE), TA dentro de límites normales. Proporciones corporales: braza muy aumentada (141 cm), talla sentado 68,1 cm; ratio sentado/bipedestación 0,51 (-0,2 DE). Piel bronceada, pelo ralo, malposición dental, cúbito valgo bilateral, hiperlaxitud de manos, hiperpigmentación de nudillos, acortamiento 4º y 5º metacarpianos con implantación baja del 1º metacarpiano, tórax ancho con mancha café con leche, hiperlordosis lumbar. S1P2A1. Resto sin hallazgos significativos.

Se continúa el estudio con serie ósea, donde se objetiva lesión lítica subcortical, bien delimitada y con borde escleroso en metáfisis distal de fémur derecho. Edad ósea (EO) 10-11 años.

RMN pierna derecha muestra lesión conocida en diáfisis de fémur derecho (2 cm), compatible con fibroma no osificante; en rótula, lesión osteocondral de 9 mm compatible con osteocondritis disecante. Es valorada por servicios de traumatología y rehabilitación, proponen manejo conservador (rehabilitación y fisioterapia). Mala evolución del dolor, con nueva RMN que revela displasia troclear, lesión osteocondral en rótula y rotura de menisco interno. Finalmente se realiza artroscopia terapéutica.

Paralelamente se amplía estudio genético: gen SHOX (sin alteraciones) y Array CGH: duplicación en 22q11.21 (heredado de su padre). Ante sospecha clínica se solicita panel de displasias óseas detectándose una variante patogénica en heterocigosis en exón 12 del gen ACAN [NM_013227.3:c.4474del;p.(Ser1492Leufs*5)*] asociada a osteocondritis disecante familiar (ODF).

Evolución: Menarquia y velocidad de crecimiento (VC) disminuida con mal pronóstico de talla adulta, iniciandose tratamiento con rhGH (uso fuera de

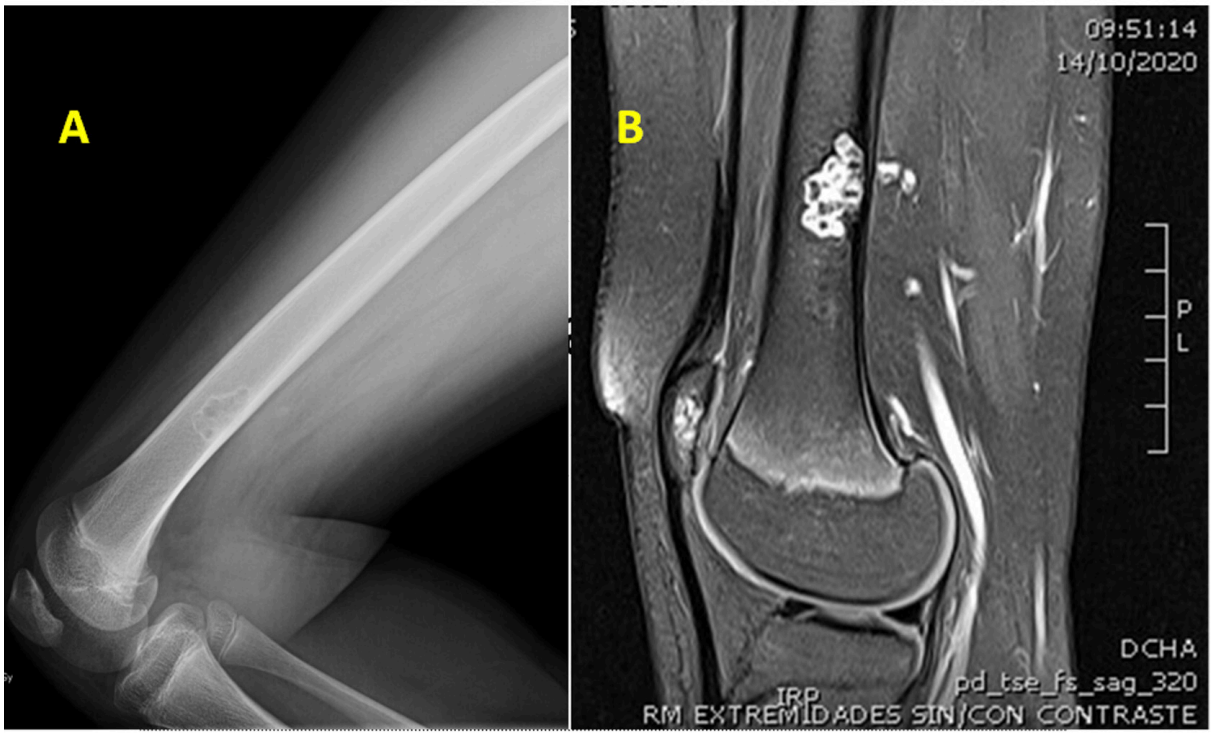


Imagen A. Radiografía fémur derecho: lesión lítica subcortical, bien delimitada y con borde escleroso en diáfisis distal de fémur. **Imagen B.** RMN rodilla derecha: lesión en cortical diafisaria de fémur derecho (27 mm) que no interrumpe la cortical ni presenta reacción perióstica, compatible con fibroma no osificante; en rótula, lesión osteocondral de 9 mm compatible con osteocondritis disecante y displasia troclear.

ficha técnica). Aceptable respuesta (VC a los 5 meses de tratamiento: 6,2 cm/año).

Conclusiones
Ante paciente con TB y dolor osteomuscular, realizar estudio de imagen dirigido en busca de lesiones óseas, que expliquen la sintomatología y contribuyan al enfoque diagnóstico. Si TB familiar y lesiones óseas tipo osteoartritis, se debe sospechar posible mutación del gen ACAN.

Clásicamente la ODF asocia con EO adelantada, aunque como pone de manifiesto este caso, podría ser acorde.

El manejo terapéutico descrito en la literatura incluye análogos de GnRH y rhGH con resultados variables.

SP2/d2d3-150 *Displasias óseas*
MISMA MUTACIÓN EN GEN *IHH* EN DOS PACIENTES CON DIFERENTE PRESENTACIÓN CLÍNICA SIN RELACIÓN FAMILIAR.
Sáez Gallego, B.; Díaz Martín, C.; García De Pablo, I.; Ontoria Bethencourt, C.; Dorta Luis, I.J.; Martínez Bugallo, F..

Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España.

Introducción
Las displasias esqueléticas son un conjunto de enfermedades que implican un desarrollo anómalo del sistema esquelético. El gen *IHH* está implicado en el crecimiento, diferenciación y consolidación de los cartílagos de crecimiento de huesos largos. Con la generalización del estudio genético de pacientes con talla baja y alteraciones esqueléticas, se han encontrado entre otras, mutaciones en heterocigosis en gen *IHH*, relacionándose como causa de talla baja, braquidactilia tipo 1 A, acortamiento mesofalángico, alteraciones variables en metacarpianos y resto de falanges. Se presentan dos pacientes no emparentadas, seguidas en la misma consulta de endocrinología infantil cuyo estudio genético acabó revelando la misma mutación en gen *IHH*.

Descripción de los casos
Caso 1
Paciente seguida por endocrinología infantil desde los 3 años de edad por talla baja. Edad gestacional: 39+4 s. Peso: 3245 gr (p50, 0.01DE). Longitud: 45.5 cm (p<1, -2.5DE). P.cefálico: 34cm (p39, -0.28DE). Antecedentes familiares: padre 155 cm (p<1,-3.51DE), fenotipo "igual que su hija". Abuela paterna: 140 cm. Varios familiares rama paterna con tallas bajas y con mismo fenotipo. Madre 155 cm (p7 DE-1.52 DE). Exploraciones en seguimientos en consultas: mantiene talla baja en <3DE con buena velocidad de crecimiento. Braquidactilia 4º-5º

dedo, desviación cubital de 5º dedo ambas manos, dedos en tridente, displasia ungueal manos y pies. Exploraciones complementarias: Edad ósea: retrasada, acortamiento falanges distales 4º y 5º dedos, epífisis en cono. Cariotipo 46XX, gen *SHOX* y gen *FGFR3* normales. Panel de secuenciación masiva (SkeletalSeqV12) con detección de variante patogénica en heterocigosis en exon 2 del gen *IHH* tipo *missense*: NM_002181.3:c.446G>A;(p.Arg149His). No estudio genético de cosegregación ante negativa familiar.

Evolución: Actualmente 5.5 años. Antropometría: Peso: 16.9 kg (p17, -0.98 DE). Talla: 96.7 cm (p<1, -3.71 DE). V. crec: 6.9 cm/año: (p31, -0.5 DE). Braza: 90 cm. Tsentado/talla: 0.59 (p78, 0.78DE). Pendiente de aceptación tratamiento con GH, solcitado por PEG sin catch-up.

Caso 2
Paciente derivada a los 9 años y 7 meses por "talla baja" disarmónica. A la exploración física: 130 cm (p10, -1.3DE), Peso: 50.2 (p95, 1.7DE). Braza: 122 cm. Tsentado/Talla: 0.58. Braquidactilia 4º-5ºdedos. Manos y pies cortos y anchos. Antropometría normal al nacimiento. Antecedentes familiares: padre 154.7 cm (p<1, -3.55DE), Ts/talla: 0.55. Acortamiento 4º dedo del pie. Tías paternas bajitas y anchas, manos cortas. Madre 169.3. cm (p7 DE-1.52 DE). Exploraciones complementarias: 2 tests de estímulo de GH patológicos. Edad ósea: faltan cartílagos de crecimiento de las falanges intermedias de dedo 2º y 5º, y falange distal 1º y 3º. Cariotipo 46XX, gen *SHOX* y *GNAS* normal. Se analiza por secuenciación directa exones codificantes y regiones de unión exón-intrón gen *IHH*: variante en heterocigosis en exon 2 gen *IHH* de tipo *missense*: NM_002181.3:c.446G>A;(p.Arg149His). Misma mutación confirmada en su padre.

Evolución: Tratada con GH por uso compasivo desde los 13 años, iniciada con talla en p3 ante vc.p19, dosis de 30 mcg/kg/día. Suspendida tras 1 año y 9 meses, con talla 148.7 (p3, -2.04DE).

Conclusiones
Describimos a dos pacientes con la misma mutación genética seguidas en el mismo hospital de tercer nivel, de familias no emparentadas, con diferente presentación clínica. En ambos casos herencia por rama paterna, teniendo en uno de ellos confirmación genética. Esta mutación no está descrita en bases de dato poblacionales, si ha sido descrita en literatura.

SP2/d2d3-151 *Displasias óseas*
¿TALLA BAJA DISARMÓNICA E IGF-1 DISMINUIDA COMO EXPRESIÓN VARIANTES PATOGÉNICAS EN NPR2?

Buero Fernández, N.[1]; Domínguez Riscart, J.[2]; García Zarzuela, A.[2]; Ruiz Ocaña, P.[3]; Morales Pérez, C.[2]; Lechuga Sancho, A.M.[2].

[1]Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real, España; [2]Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España; [3]Hospital del S.A.S. de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera, España.

Introducción
En la placa de crecimiento participan multitud de genes para alcanzar un crecimiento y maduración ósea adecuado. Entre los genes implicados se encuentran SHOX, FGFR3, ACAN (aggrecan), NPR2 (receptor del péptido natriurético 2), IHH (Indian hedgehog) y FBN1 (fibrilina) entre otros. Variantes patogénicas en estos genes se asocian a distintos grados de talla baja disarmónica o talla baja con anomalías esqueléticas inespecíficas (p. ej., braquidactilia, pulgar corto o hipoplasia del tercio medio facial) en incluso en talla baja idiopática sin otros hallazgos patológicos. Presentamos una paciente con una nueva variante en NPR2.

Caso clínico
Niña de 5,13 años, remitida por talla baja. Fruto de primera gestación de padres no consanguíneos. Nacida a las 38 semanas de gestación con un peso y talla al nacimiento normales (PRN: 3165 gr (0.48DE) LRN: 49 cm (0.19DE)). Tiene una talla diana de 153.79 cm (-1.54DE) , con una talla materna de 148,5 cm (p<1, -2.61DE) con acortamiento mesomélico de las extremidades superiores.

En el momento de su primera valoración presentaba un peso 15,7 kg (-1,26DE), talla de 94,2 cm (-3,72DE), braza acortada (Braza: 90 cm) a expensas de acortamiento rizomélico, braquidactilia generalizada llamativa, cubitus valgus y estadio de tanner I.

En el estudio de primer nivel se detectó niveles de factor de crecimiento similar a la insulina-1 disminuidos (IGF-1: 55.4 ng/ml (-2.45 DE)) con una respuesta normal en el test de estímulo para GH con clonidina (pico de 14.31 ng/ml 60' tras test de hipoglucemia insulínica). Resto de estudio de primer nivel y hormonal normal. Cariotipo 46 XX. Edad ósea de 4 años según Atlas Greulich&Pyle.

Ante una talla baja disarmónica junto con signos clínicos de discondrosteosis de Leri-Weill (LWD) se solicitó MLPA en SHOX/PAR1 resultando normal. Posteriormente se realizó amplio estudio mediante el panel de displasias esqueléticas (NGS) detectándose una variante de significado incierto (VUS) en heterocigosis, c.952C>T; p.(Arg318Trp), en el exón 3 del gen NPR2. En el estudio de segregación esta misma variante ha sido hallada en la madre y ausente en su padre.

Discusión
Las mutaciones bialélicas de pérdida de función en el gen NPR-B (NPR2) causan displasia acromesomélica tipo Maroteux, una displasia esquelética con talla baja extrema. Las mutaciones heterocigotas en NPR2 son responsables de talla baja familiar no sindrómica. La prevalencia de variantes patogénicas en el gen NPR2 dentro de la talla baja es estimada hasta el momento. Se han detectado variantes del gen NPR2 en el 3 % de los niños con sospecha clínica de síndrome de Léri-Weill tras descartarse de la deficiencia del gen SHOX y en el 2-6 % de los niños clasificados como talla baja idiopática. Se estima que las variantes heterocigotas del gen NPR2 podrían causar talla baja idiopática con una frecuencia aún mayor en caso de que exista una talla baja familiar. Además, en algunos casos descritos presentan niveles de IGF-1 por debajo de niveles normales sin conocerse muy bien el mecanismo por los que estos pacientes lo presentan.

Como conclusión, parece importante tener en cuenta esta entidad ante pacientes con talla baja idiopática, talla baja familiar sin alteración del gen SHOX y ante una talla baja y niveles de IGF -1 disminuidos con respuesta normal en el test de estímulo de GH.

SP2/d2d3-152 *Suprarrenales*
OBESIDAD DE CAUSA ENDÓGENA EN UNA LACTANTE
Iñigo Gil, J.; Pallares Alameda, M.; Poses Veiga, S.; Jiménez Crespo, M.B.; Romero Pérez, M.D.M.; Bermúdez De La Vega, J.A..

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

Introducción
La incidencia de la obesidad en los países desarrollados es cada vez mayor. Su inicio precoz debe poner en alerta sobre la sospecha de endocrinopatía.

Descripción del caso
Lactante de 10 meses de edad sin antecedentes de interés que presenta desde los 8 meses un aumento marcado de la ganancia ponderal con discrepancia de la longitud (peso 13.470 kg, +2,97 DE; longitud 69 cm, -0,7 DE). No referían cambios en el esquema nutricional de la paciente (lactancia materna y alimentación complementaria). Aparición progresiva de cambios cushingoides: facies de luna llena, giba dorsal, obesidad central, hirsutismo e hiperpigmentación genital con pubarquia grado 2. Cifras de tensión arterial elevadas (115/84 mmHg). Se realiza estudio hormonal donde destacan niveles elevados de DHEA (821 mcg/mL), 17-OH-progesterona (8.54 ng/mL), androstendiona (12.30 ng/ml), testosterona (9.48 nmol/L) y cortisoluria elevada. Las hormonas hipofisarias se encuentran dentro de la normalidad. Se realiza una ecografía abdominal donde se confirma la presencia de una masa suprarrenal izquierda, bilobulada de 4.5x7x4.5 cm de tamaño. Se completa el estudio de extensión (RNM abdominal y PET-TAC) donde se descarta la presencia de focos metastásicos. Se lleva a cabo screening de síndrome de Li-Fraumeni. No datos de afectación de órgano diana secundaria a la hipertensión. Se realiza exéresis total del tumor, con resultado anatomopatológico de neoplasia adrenocortical de categoría intermedia para malignidad y bordes de resección libres. Comienza tratamiento sustitutivo con hidrocortisona. Evolución clínica posterior favorable, con mejoría del fenotipo cushingoide y normalización de cifras tensionales.

Conclusiones
- El inicio precoz de una obesidad, así como la discrepancia entre la ganancia de peso y talla, son datos sugestivos de endocrinopatía.
- La etiología más frecuente de Síndrome de Cushing en la infancia es la iatrogénica.
- En los menores de 5 años, como nuestra paciente, el origen suprarrenal es el más frecuente.

SP2/d2d3-153 *Suprarrenales*
ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA NO CLÁSICA EN UN HOSPITAL SECUNDARIO
Mazarío Martín, E.; Sevilla Ramos, M.P.; López Andrés, N.; De La Torre Sanz, A.M.; Gilarte Herrera, C.E.; Caicedo Payares, M.A..

Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España.

Introducción
La forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC-NC) es una de las enfermedades recesivas más frecuentes. El adelanto de la maduración ósea típico de este cuadro puede condicionar la talla final.

Objetivos
Describir características clínicas, analíticas y moleculares de pacientes diagnosticados de HSC-NC en un hospital secundario. Comparar la talla final con la talla genética (TG), pronóstico de talla al diagnóstico y evolución de los pacientes tratados y no tratados.

Materiales y métodos
Estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de HSC-NC en consultas de Endocrinología de nuestro centro entre los años 2009 y 2021. Se recogieron datos de laboratorio y antropométricos según las gráficas del Estudio Español de Crecimiento 2010. Para el análisis de la edad ósea (EO)

se siguió el método de Greulich y Pyle y el de Bayley-Pinaud para el pronóstico de talla final. En todos los casos se realizó estudio molecular del gen CYP21A2. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de los resultados mediante SPSS versión 19. Las variables cuantitativas se presentan mediante media aritmética y desviación estándar (DS). Se consideró la significación estadística si valor de $p < 0,05$.

Resultados

- Se recogieron datos de 17 pacientes. El 76.5% fueron mujeres y 23.5% varones, con una edad media al diagnóstico de 7.95+/-2.01 años (4.3-11.7). El motivo de consulta más frecuente fue adrenarquia (88.2%). Al diagnóstico presentan Tanner I 64.7%, II 29.4% y IV 5.9%.
- Todos los pacientes presentaban 17-OHProgesterona basal > 2 ng/ml con valor medio 21.49 +/-15.2 (2-50) ng/ml.
- Se realizó test de estímulo con ACTH en 11 pacientes (64.7%), con valores pico de 17-OH-Progesterona medios 42.07+/-19.95 (10.2-70)
- En todos los paciente se realizó EO apreciándose una aceleración en el 64.7%, con un aumento medio de EO respecto a edad cronológica de +1.26 (+/-1.7) años.
- La mutación más frecuente fue Val282Leu presente en 16 pacientes, de los cuales 8 estaban en homocigosis (Tabla 1).
- En 11 pacientes (64.7%) se inició tratamiento con hidrocortisona con una dosis media de 7.9± 1.64 mg/m^2 (rango 5-10). Estos pacientes presentaban al diagnóstico mayor aceleración de EO que la media de la muestra +2.18 (+/-1.2) años.
- En nuestra serie dos pacientes (mujeres) desarrollaron pubertad precoz central asociándose tratamiento con análogos de GnRH.
- Nueve pacientes alcanzaron la talla final durante el estudio siendo +0.57 DE (+/-0.99) respecto a la población general, +0.6 DE (+/-1.05) respecto al pronóstico de talla por EO al diagnóstico y +0.32 DE (+/-1.17) respecto a su TG. Seis de estos pacientes habían recibido tratamiento.

	Genotipo	Estudio CYP21A2	Estadificación
1	Heterocigoto compuesto	Val282Leu / Q318X	Leve / Severa
2	Cuatro mutaciones	p.Gln319Ter, p.Arg357Trp, p.Leu308PhefsTer6, p.Val282Leu	Todas leves
3	Heterocigoto compuesto	Val282Leu / Pro453Ser	Leve / leve
4	Homocigoto	Val282Leu	Leve
5	Homocigoto	Val282Leu	Leve
6	Heterocigoto compuesto	Val282Leu Deleccion del exón 3 (c332.3336 del)	Leve / Severa
7	Heterocigoto compuesto	Val282Leu Deleccion del exón 3 (c332.3336 del)	Leve / Severa
8	Heterocigoto compuesto	Val282Leu / Trp20Ter	Leve / Severa
9	Homocigoto	Val282Leu	Leve
10	Heterocigoto compuesto	Val282Leu / IVS-2AS-13>G	Leve / Severa
11	Homocigoto	Val282Leu	Leve
12	Heterocigoto compuesto	Pro105Leu / IVS-2AS-13>G	Moderado/ Severa
13	Homocigoto	Val282Leu	Moderado
14	Homocigoto	Val282Leu	Leve
15	Heterocigoto compuesto	Val282Leu / I2-splice	Leve / Severa
16	Homocigoto	Val282Leu	Leve
17	Homocigoto	Val282Leu	Leve

La talla final respecto a la TG en pacientes tratados fue +0.71DS mientras que en no tratados fue -0.67 DE.

Conclusiones

1. Los valores basales de 17-OH-Progesterona en todos nuestros pacientes fueron > 2 ng/ml.
2. La mutación más frecuente fue Val282Leu.
3. Nuestros pacientes alcanzaron una talla final dentro de la talla genética con valores normales para la población general, superando el pronóstico de talla por edad ósea realizado al diagnóstico.
4. Los pacientes tratados adquirieron una talla final dentro de su talla genética a pesar de partir de edades óseas más avanzadas.
5. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la talla final ajustada por talla genética en DE en pacientes tratados y no tratados, aunque nuestros hallazgos sugieren que puede ser favorable el tratamiento.

SP2/d2d3-154 *Suprarrenales*

PUNTO DE CORTE DE 17-HIDROXIPROGESTERONA QUE INDICA NECESIDAD DE REALIZAR TEST DE ACTH: ¿DEBEMOS MODIFICAR LOS CRITERIOS ACTUALES?

Bertholt Zuber, M.L.[1]; Alonso Rubio, P.[1]; Naranjo González, C.[1]; Palenzuela Revuelta, I.[1]; Pozas Mariscal, S.[1]; Lavín Gómez, B.[2].

[1]Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España; [2]Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

Introducción

Según la bibliografía, un valor basal de 17-hidroxiprogesterona (17OHP) superior a 2ng/ml en niños, indica la necesidad de descartar formas no clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). En dicho caso, estaría indicado completar estudio con la realización de un test de ACTH. En el último año hemos detectado un aumento de la necesidad de realizar esta prueba funcional, motivada en múltiples ocasiones por valores elevados de 17-OHP basal.

Objetivos

Determinar cuántos de los test que se solicitaron por valor de 17-OHP basal elevada, resultaron positivos. Valorar la necesidad de modificar los puntos de corte para solicitar test de ACTH.

Material y métodos

estudio descriptivo retrospectivo mediante análisis de historias clínicas de todos los pacientes, a los que se haya realizado test de ACTH entre el 1 de

enero y el 31 de diciembre de 2021, en nuestra comunidad autónoma. Se recogieron: edad, sexo, clínica, estadío de Tanner, 17-OHP basal y resultados de test de ACTH y motivo principal de solicitar el test. La prueba se consideró: diagnóstica con un pico de 17-OHP a los 60 minutos superior a 15 ng/ml; y sugestiva, no concluyente con pico de 10 a 15ng/ml. El método de laboratorio utilizado para la determinación de 17-OHP en los últimos dos años es quimioluminiscencia automatizada en Maglumi 2000 (Snibe). Previamente se realizaba mediante radioinmunoanálisis (RIA).

Resultados
Durante el período estudiado se realizaron 104 test de ACTH. Distribución por sexo: 86 mujeres (83%) y 18 varones (17%). Edad media al momento del estudio: 10,2 años (rango 2,2-15,9 años). Estadío puberal: Tanner I 16%, II-III 59 %, IV-V 25%, siendo por tanto 17 pacientes prepuberales. 15 pacientes con IMC >2 DS. El motivo principal de solicitar el test de ACTH fue: elevación de 17-OHP basal 45%, aceleración edad ósea (>2años) 40%, pubarquia 10%, hiperandrogenismo 3%, otros 2%. La media de 17-OHP basal fue de 3,1ng/ml (±2,4ng/ml). Se realizó test de ACTH: siendo la media de 17-OHP basal de 3ng/ml (rango 0,5-94ng/ml), y media de pico a los 60 minutos de 4,8ng/ml (rango 1,1-58,4ng/ml) . Aunque la determinación de 17-OHP basal se encontraba por encima de 2ng/ml en 50 pacientes, y por encima de 4ng/ml en 19, solo en 4 casos el test resultó positivo (diagnóstico o sugestivo). En la tabla 1 se describen las características de estos pacientes.

Discusión
Históricamente se ha propuesto el valor de 2ng/ml como punto de corte de 17-OHP basal que determina la necesidad de completar el estudio con test de ACTH. Sin embargo, en nuestra muestra, dicho valor no se ha relacionado con patología. El cambio en la metodología de laboratorio podría estar relacionado con estos resultados. Es posible que sea necesario modificar dicho punto de corte, para evitar pruebas innecesarias y optimizar la capacidad diagnóstica de la determinación de 17-OHP basal.

Paciente	Edad	Sexo	17-OHP Basal (ng/ml)	Test de ACTH		Diagnóstico Etiológico
				17-OHP Basal (ng/ml)	17-OHP Pico 60´ (ng/ml)	
1	8,3	Mujer	16,25	9,97	58,41	HSC no Clásica
2	2,9	Mujer	4,54	1,58	11	Portadora p.Val282Leu
3	10,7	Mujer	10,17	7,05	13,39	Genética pendiente
4	10,4	Mujer	6,19	7,14	12,26	Genética pendiente

Tabla 1. Características de los pacientes con test de ACTH diagnóstico o sugestivo.

SP2/d2d3-155 *Suprarrenales*
ADOLESCENTE CON DIAGNÓSTICO INICIAL DE TRASTORNO DE CONDUCTA ALIMENTARIA, HACIA UN SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE
Cerdán, M.; Ropero, E.; Blanco, A.; Nadal, M.; Escolà, L.; Diez, R..

Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, España.

Introducción
La insuficiencia suprarrenal (IS) consiste en la incapacidad de mantener una secreción adecuada de hormonas adrenocorticales (glucocorticoides, mineralcorticoides y andrógenos suprarrenales). Es una enfermedad poco frecuente en la edad pediátrica.

En función de donde se origine la alteración, la clasificamos en primaria, secundaria o terciaria (a nivel de la glándula, hipófisis o hipotálamo respectivamente).

En la insuficiencia primaria o enfermedad de Addison (EA) existe una disfunción de la corteza suprarrenal y, consecuentemente, una producción insuficiente de glucocorticoides y mineralocorticoides con elevación secundaria de la hormona corticotropa (ACTH) y de la actividad de renina plasmática.

La clínica suele instaurarse de forma lenta y progresiva, con síntomas habitualmente inespecíficos. Pero cuando el déficit es agudo, o en déficits crónicos sometidos a situaciones de estrés, se puede originar un cuadro de crisis adrenal, pudiendo comprometer la vida del paciente (hipotensión, alteración iónica grave, disminución del nivel de conciencia, arritmias, convulsiones…) y precisa atención urgente.

Puede ser una enfermedad aislada o formar parte de un síndrome poliglandular autoinmune (SPA). El SPA tipo 1 es poco frecuente, de carácter autosómico recesivo y las manifestaciones clínicas más frecuentes son IS, hipoparatiroidismo y candidiasis mucocutánea. El SPA tipo 2 es más frecuente, aunque sigue siendo poco habitual en pediatría y aparece en individuos predispuestos con HLA de riesgo, incluye tiroiditis, IS y diabetes tipo 1.

Presentamos el caso de una paciente adolescente que inicialmente fue ingresada por sospecha de trastorno de la conducta alimentaria hasta que presentó un cuadro compatible con una crisis adrenal.

Caso clínico
Paciente adolescente de 11 años ingresada a cargo de Psiquiatría por sospecha de TCA (trastorno conducta alimentaria). Presenta cuadro de 4 meses de evolución de rechazo de la ingesta, pérdi-

da ponderal, irritabilidad y amenorrea secundaria. Durante el ingreso presenta un cuadro de mareos, astenia y vómitos postprandiales, se realiza analítica sanguínea que muestra hiponatremia grave (Na 118mmol/L) con hiperpotasemia (K 5.3mmol/L).

Se realiza interconsulta a Pediatría y corrección iónica que se resuelve en 7 días. Al revisar su historia clínica, se objetiva hipotiroidismo subclínico (TSH 12.3UI/mL, T4 0.99ng/dl) con tendencia a la hipotensión y bradicardia. En la exploración física destacan hiperpigmentación cutánea y de encías, se sospecha insuficiencia suprarrenal y se solicita estudio hormonal que lo confirma (Cortisol <0.11mcg/dl, ACTH 863pg/ml, Aldosterona 1.6ng/dl, Renina >500mUI/L). Además, presenta anticuerpos positivos (anti 21 hidroxilasa y anti capsula suprarrenal) y tiroiditis autoinmune (anticuerpos anti-TPO positivos) con hipotiroidismo, cumpliendo criterios para SPA tipo 2.

No presenta antecedentes de otras enfermedades de carácter inmunitario, y completamos estudio con anticuerpos negativos para diabetes y celiaquía, y hormonas sexuales en rango normal para la edad (FSH 2mUI/ml, LH 1mUI/mL).

Se inicia tratamiento sustitutivo con hidrocortisona 10mg/m2/día y con fludrocortisona 100mcg/día con mejoría clínica y buena tolerancia, e introducción progresiva de hormona tiroidea.

Conclusiones
La ISP es una entidad poco frecuente en pediatría, su clínica es inespecífica, dificultando o retrasando a menudo su diagnóstico y pudiendo llegar a suponer un riesgo potencialmente letal a sufrir una crisis adrenal. En el estudio diagnóstico es importante descartar otras patologías autoinmunes, ya que, como en nuestro caso, podemos encontrarnos ante un SPA. El tratamiento del SPA es el de cada una de las enfermedades que lo componen. Su diagnóstico precoz y tratamiento adecuado disminuyen la morbilidad y mortalidad causadas por esta entidad.

SP2/d2d3-156 *Suprarrenales*
IMPACTO DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL NO CLÁSICA EN LA IMAGEN CORPORAL
Lendoiro Fuentes, M.; Torrado Chouciño, A.M.; Romarís Cheda, R.; Luaces González, J..

Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide-Profesor Novoa Santos, Ferrol, España.

La hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, por déficit de CYP21A2 , suele ser un diagnostico tardío por la aparición de síntomas de exceso de andrógenos. La clínica característica es la pubarquia prematura, el acné y aceleración del crecimiento. El tratamiento de esta entidad es controvertido, puesto que algunos autores sugieren el inicio de la corticoterapia solo si supone una alteración en el crecimiento, con repercusión en la talla final.

En los últimos años, se ha visto la importancia del control de la salud mental en los adolescentes, cobrando especial importancia la prevención de las alteraciones en la percepción de la imagen corporal.

Objetivos
Conocer la satisfacción en la percepción corporal y los efectos de la medicación en pacientes con HSC no clásica que han iniciado tratamiento con corticoterapia.

Material y métodos
Se ha realizado una encuesta sobre la percepción de la imagen corporal y se han recogido la antropometría de seis pacientes con HSC no clásica seguidas en consultas externas de endocrinología de un hospital de segundo nivel y que están a tratamiento con corticoides orales.

Resultados
Los criterios de inicio de tratamiento en tres pacientes fue la aparición de pubarquia prematura, y en los otros tres pacientes la aceleración del crecimiento.

Todas las pacientes encuestadas, eran mujeres de entre 7 y 22 años, presentan una percepción de su imagen corporal entre 8-10/10. Previo al inicio del tratamiento tres de las seis pacientes estaban preocupadas por el vello excesivo, y solo dos continuaban con dicha percepción postratamiento.

Cuatro de seis de las pacientes les preocupaba su acné, recibiendo múltiples tratamientos cosméticos para dicho proceso, y postratamiento continuaban con un acné moderado-grave, siendo en ellas su principal preocupación en cuanto a su imagen corporal.

Ninguna presentaba clitoromegalia ni alteraciones en los organos sexuales femeninos.

Todas mantuvieron un IMC postratamiento sin cambios con respecto al previo, y sus tallas actuales son acordes a su talla diana familiar.

Conclusión
El acné constituye el principal problema estético y distorsionante de la imagen corporal en las pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita no clásica.

El vello excesivo sigue siendo la principal causa de inicio de tratamiento en las formas no clásicas.

A pesar del pequeño número de pacientes, tras esta encuesta, consideramos importante valorar el exceso androgénico como criterio de inicio de tratamiento en las pacientes con HSC, dado que los beneficios superan los efectos secundarios.

SP2/d2d3-157 *Suprarrenales*
DESCRIPCIÓN DE UN FENOTIPO DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA CON UNA MUTACIÓN COMBINADA NO DESCRITA PREVIAMENTE (Q318X/R356Q)

Martínez González, I.; Ventura Espejo, L.; Aguilar Gómez, V.; Moratalla Jareño, E.; Heine Suñer, D.; Caimari Jaume, M..

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España.

Introducción
La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad autosómica recesiva, que implica un fallo en la esteroidogénesis suprarrenal de cortisol. La causa más frecuente es el déficit de 21-hidroxilasa, suponiendo el 90% de los casos. El tipo de mutación determinará el grado de afectación de la actividad enzimática y, consecuentemente, una mayor o menor severidad clínica. Aunque los avances en las técnicas de secuenciación han permitido descubrir la existencia de combinaciones de diferentes mutaciones, todavía continúa siendo un reto comprender su repercusión clínica. A continuación, se detallará un caso con discrepancia fenotipo-genotipo, en el que se evidenció una combinación de mutaciones no descrita previamente.

Descripción del caso/evolución
Niño de 6 años sin antecedentes personales ni familiares de interés que acude por pubarquia y aceleración del crecimiento en los últimos 6 meses. Madre sana, originaria de Ecuador, menarquia a los 14 años, talla 151 cm (p2, -2.19 DE) y padre sano, originario de Mallorca, talla 172cm (p20, -0.85 DE). Talla diana: 168 ± 5 cm (p7, -1.48 DE).
Exploración física: Peso 26 kg (p76, 0.73 DE), talla: 133.4 cm (p>99, 2.93 DE), IMC: 14.61 % (p23, -0.76 DE). Tensión arterial: 106mmHg (p65, 0.4 DE)/ 54mmHg (p31, -0.51 DE). Macrogenitosomía con testes de 2cc bilateral y escroto hiperpigmentado, pubarquia, vello en bigote, entrecejo, brazos y piernas. Tanner A1, P2-3, G1.

Pruebas complementarias:
- Hemograma, bioquímica y hormonas tiroideas: sin alteraciones
- FSH 0.5mUI/ml (0.911.9mUI/ml), LH <0.50mUI/ml (0.60-12mUI/ml), testosterona 1.25ng/ml (0.025-0.29ng/ml), SHBG 120nmol/L (10-57nmol/L), 17-OH-P >20ng/ml (0.10-2.10ng/ml), androstendiona 5.36ng/ml (0.40-2.60ng/ml), DHEAS 60.2ug/dl (1.7-61.8ug/dl), HCG <0.1mUI/ml (0-2.6mUI/ml), alfafetoproteína 1.64ng/ml (0-8ng/ml), ACTH 223pg/ml (1-46pg/ml), cortisol 1.60ug/dl (1.73-14.82up/dl).
- Ecografía abdominal: normal
- Edad ósea: 13 años (edad cronológica 6 años y 2 meses)
- Test de Luforán: pico de FSH 2.74mUI/ml y LH 2.73mUI/ml.
- Test de estimulación de ACTH: cortisol basal 3.50ug/dl, pico 4.40ug/dl y 17OH-P basal 39.89ng/ml y pico 41.32ng/ml.

Se inicia tratamiento con hidrocortisona oral a 10mg/m2/día, que posteriormente precisa aumento de dosis hasta 20mg/m2/día. Se solicita estudio genético del paciente en el que se encuentra una mutación en Q318X en heterocigosis, no correspondiendo este resultado con el fenotipo virilizante que presenta. Dada la falta de correlación fenotipo-genotipo, se amplía el estudio y se encuentra otra mutación, la R356Q. En los estudios genéticos de los padres, ambos son portadores para cada una de las mutaciones, respectivamente.

Tras su primer año de seguimiento presenta una velocidad de crecimiento de 7.1 cm/año (p96, 1.8 DE), unos valores de testosterona 0.39ng/ml y una edad ósea de 13 años. Se repite el test de Luforán, con valores pico de LH 3.3mUI/ml y FSH 5,4mUI/ml. Revisando la literatura, la mutación Q318X se ha relacionado con formas clásicas pierde-sal en su forma homocigota mientras que la mutación R356Q, no tan frecuentemente descrita, con la forma clásica virilizante. No hemos encontrado descripción previa del fenotipo de la combinación de estas dos mutaciones.

Conclusiones
1. Es importante conocer las diversas formas de presentación clínica de la HSC para conseguir su detección precoz, debido al mal pronóstico relacionado con su retraso diagnóstico.
2. La falta de correlación entre fenotipo-genotipo debe hacernos sospechar de la existencia de otras mutaciones no detectadas inicialmente.
3. La descripción de los fenotipos correspondientes a nuevas mutaciones o combinaciones de estas, como en nuestro caso, permite su sospecha en la práctica clínica y es crucial para su diagnóstico precoz.

SP2/d2d3-158 *Suprarrenales*
LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL, UNA PATOLOGÍA DE PRESENTACIÓN VARIABLE

Mayoral Gonzalez, B.; Díaz García, P.; Pérez Gordón, J.; Blanco Lago, R.; Riaño Galán, I..

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Introducción
La insuficiencia suprarrenal (IS) es la incapacidad de la glándula para mantener una secreción basal y en situaciones de estrés. Las causas son diversas y la edad de presentación variable. Puede desencadenar cuadros clínicos graves, por lo que es imprescindible tener un alto índice de sospecha diagnóstica. La causa más frecuente, en todas las edades, es la autoinmune.

Presentamos dos pacientes diagnosticados de IS en los últimos 5 años, en nuestro hospital con distinta expresividad clínica:

Caso 1
Niño de 10 años que es hospitalizado por presentar mareos, palpitaciones, astenia creciente y vómitos de varios días de evolución. Regular estado general, con signos de deshidratación: mucosas secas, labios secos y agrietados, lengua pastosa. Color moreno de piel, ausencia de vello, estadio prepuberal. Peso al ingreso 34,800 Kg y 6 días después: 33,800 Kg.

Laboratorio: Na 128 mmol/L, K 5,2 mmol/L con una acidosis metabólica leve. Se pauta fluidoterapia con aporte extra de Na, y dieta rica en sal. Los valores de Na aumentan hasta 131, disminuyendo a 124 al suspender la fluidoterapia mientras el K sigue aumentando (5,9). Cortisol 3,9 mcg/dl, androstenodiona <0,30 ng/ml, DHEA sulfato 0,58 mcg/ ml.

Se intensifica la clínica con vómitos incoercibles y mareos.

Se pauta un bolo de hidrocortisona a 85 mg/ m^2 y posteriormente dosis de mantenimiento a 50 mg/ m^2, con desaparición de la clínica casi inmediata y normalización de las alteraciones iónicas.

Tras estabilización, se realiza un test de ACTH con niveles basales de cortisol 0,4 mcg/ dl y a los 60 min 0,3 mcg/ dl.

ACTH basal am 209 pg/ ml, Renina >500 mcU/ ml, Aldosterona: 2,58 ng/ dl.

Se inicia tratamiento con 9 alfa Fludrocortisona a 0,1 mg/día, disminuyendo la renina a 26 mcU/ml.

Ac anti21 hidroxilasa: 8,81 U/ ml (positivos > 1 ,00).

RMN de cráneo y abdomen: sin alteraciones.

Se establece el diagnostico de IS primaria de origen autoinmune, con evolución hasta ahora favorable.

Caso 2
Paciente de 12 años derivado a la consulta de neuropediatría por su pediatra de atención primaria por problemas en la marcha/torpeza motora desde las primeras fases del desarrollo. Bajo rendimiento académico y alteraciones conductuales. CI 78. Exploración neurológica: marcha patológica tipo hemiplejia izquierda leve. Tono incrementado. Resto normal.

RMN de cráneo: se aprecian alteración en la señal de la sustancia blanca periventricular en ambas astas occipitales, también se identifica atrofia del cuerpo calloso.

Estos hallazgos sugieren adrenoleucodistrofia ligada al X como primera posibilidad. El perfil de AGCML es compatible con este diagnóstico que finalmente se confirma mediante el estudio genético.

En la evolución se observa un curso estable neurológico, psicológico y radiológico en los últimos 2 años.

Tratamiento con fingolimod y antioxidantes desde marzo de 2018, e hidroaltesona 20 mg: 10- 5- 2,5, Fludrocortisona comp de 0,1 mg/ día: medio comp al día, aceite de lorenzo, ácido lipoico e infusión de células mesenquimales.

Conclusiones
Los pacientes presentados tienen IS primaria con deficiencias hormonales totales de origen autoinmune en el primero y déficit parcial por adrenoleucodistrofia ligado al X el segundo. Ambas situaciones requieren un tratamiento adecuado, así como indicaciones sobre cómo actuar en situaciones de estrés.

SP2/d2d3-159 *Suprarrenales*
SÍNDROME PIERDE SAL DE DIFÍCIL MANEJO
Fuentes Astudillo, L.; Martínez Del Rio, C.; Pérez Rodríguez, O.; Lopez De Lara, D.; Cotarelo Pérez, C.; Illan Ramos, M..

Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.
Introducción

El Pseudohipoladosteronismo tipo1 es un trastorno pierde sal clasificado como enfermedad rara, caracterizado por hiponatremia e hiperkalemia como resultado de insensibilidad tubular renal a la aldosterona. Hay dos tipos, aislada-renal con herencia autosómica dominante y generalizada-sistémica de herencia recesiva. El pseudohipoaldosteronismo tipo2 genera cuadro de hipertensión con hiperpotasemia. El pseudohipoaldosteronismo transitorio se describe en lactantes con ITUS o malformaciones de vías urinarias.

Descripción del caso
Paciente de sexo femenino, pequeño para su edad

gestacional nacido a término de embarazo controlado. Antecedente materno de SIADH resuelto pregestación, aparentemente secundario a compresión pulmonar en contexto de obesidad mórbida y resuelto tras cirugía bariátrica, sin precisar tratamiento farmacológico en el embarazo.

Ingresa a los 5 días de vida por decaimiento, sin pérdidas digestivas y alimentada con LM, encontrándose normotensión, hiponatremia 128mmol/l, potasio en rango normal (3.8 mmol/l), osmolalidad sérica 260mOsm/l, natriuresis 54mEq/L y Osmolalidad urinaria 203 mOsm/kg. Recibe aporte suplementario de sodio de hasta 8 mEq/kg/dia sin normalizar natremia. Tras excluir déficit corticoideo e hipotiroidismo se sugiere SIADH, sin encontrar origen infeccioso, respiratorio, ni morfológico a nivel del SNC o renal (hidrocefalia/hemorragia) que lo justifique. Se realiza restricción hídrica sin respuesta, precisando reiniciar aporte enteral sódico. En ese momento, pendiente renina y aldosterona, recibe alta con curva ponderal ascendente y aporte domiciliario de sodio oral a 10mEq/kg/día, manteniendo natremia en 132-138mmol/l. Reingresa con GEA por Rhinovirus presentando hiponatremia de hasta 123mmol/L, hiperpotasemia 5.8mmol/l, y natriuresis 22mmol/L. Se sospecha de nuevo hipoaldosteronismo. En ese momento aldosterona 48.9ng/dL y Renina 35.93µUI/ml (recibidas a posteriori). Precisa aporte de hasta 15,5mEq/kg/d (IV y enteral) para conseguir eunatremia y se aprecia diuresis elevada (10 cc/kg/h), que se solventa con líquidos enterales sin presentar deshidratación, sugiriéndose como posible causa una tubulopatía. La mejoría infecciosa, permite descender aportes de sodio al alta hasta 10mEq/kg/dia. Inicia fludrocortisona 50mcg/dia completando 5 días de tratamiento sin incremento en natremia, por lo que ingresa de nuevo por sodio de 125 mmol/L, llegando a precisar hasta 24mEq/kg/dia (IV + VO). Leve acidosis metabólica puntual, hiperkalemia máxima 6mmol/L, poliuria, y normotensión, sin otras alteraciones iónicas. Orina sin glucosuria, proteinuria, hipercalciuria ni fosfaturia. Test del sudor no valorable. Reinicia fludrocortisona en 200mcg/día consiguiendo esta vez mejoría de natremia, logrando de nuevo descender suplemento de sodio hasta 15 mEq/Kg/dia. Realizado estudio genético de exoma clínico pendiente de resultado.

Posteriormente ha tenido dos ingresos graves por causa respiratoria (VRS y SARS-CoV-2) sin repercusión en natremia que no han requerido modificar tratamiento.

Evolución
Favorable, reajuste dosis fludrocortisona, actualmente 50mcg/12h, sodio normal con aportes de 8mEq/kg/d, adecuada ganancia pondoestatural y desarrollo psicomotor a los 5 meses de edad.

Conclusiones
La cifra de aldosterona inapropiadamente elevada para el nivel de sodio de la paciente es clave para diagnosticar el pseudohipoaldosteronismo tipo1 aunque el antecedente de SIADH materno generó confusión. La falta de respuesta inicial a fludrocortisona hizo dudar del diagnóstico.

La evolución clínica hace pensar en una forma renal aunque los múltiples cuadros respiratorios apoyarían la existencia de la forma sistémica, pendiente de definir con estudio genético, que es de esperar que explique también la enfermedad materna.

SP2/d2d3-160 *Suprarrenales*
CARCINOMA CORTICOSUPRARRENAL
Román Villaizán, M.L.; Domínguez Pinilla, N.; Pérez Mohand, P.P.; Garzón Lorenzo, L.; Recio Arcauz, D.; Gómez Cano, M.Á..

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción
El carcinoma de la corteza suprarrenal (CCS) es una entidad muy rara en la edad pediátrica.

La mayoría de los casos son esporádicos, aunque algunos de ellos se han visto relacionados con el síndrome de Li fraumeni, el Beckwith Wiedemann o la neoplasia endocrina mútiple tipo 1.

El cuadro clínico de presentación depende de la secreción hormonal. La forma más común es la clínica derivada de hiperandrogenismo debida a la hipersecreción de esteroides sexuales. La hipersecreción de glucocorticoides o mineralocorticoides es infrecuente.

El tratamiento se basa en la extirpación quirúrgica en los casos en los que sea posible, así como terapias adyuvantes como la quimioterapia y el Mitotane.

Caso clínico
Niña de 10 años y 7 meses que acude al Servicio de Urgencias de un hospital terciario por un cuadro de dolor abdominal en el flanco izquierdo de tres días de evolución, sin otra clínica asociada. A la exploración presenta regular estado general con defensa abdominal generalizada. Se solicita analítica sanguínea en la que presenta una insuficiencia renal con aumento de los parámetros de lisis celular. Ante estos hallazgos se realiza una ecografía abdominal en la que se objetiva una masa heterogénea en hemiabdomen izquierdo.

Como parte del estudio, se realiza una resonancia magnética que confirma una masa dependiente de

la glándula suprarrenal izquierda, con áreas necróticas y focos de calcificación, así como diseminación pulmonar.

A la exploración más detallada durante el ingreso, se objetiva vello abundante en miembros inferiores, vello leve a nivel facial, clitoromegalia discreta y voz grave. Pubertad completa. Como antecedentes refieren que presentó una adrenarquia precoz de inicio a los 7 años, y una pubertad rápidamente progresiva con menarquia a los 10 años y 2 meses (8 meses después del inicio de la telarquia). Desde entonces presenta ciclos menstruales regulares. Aceleración de la velocidad de crecimiento en el último año.

Se solicita estudio hormonal con perfil suprarrenal, gonadotropinas, cortisol basal, cortisol en orina y ACTH, encontrándose todos los valores dentro del rango de la normalidad. Las catecolaminas en orina son negativas. Edad ósea adelantada 3 años. Finalmente, se decide realizar biopsia de la lesión, siendo compatible con CCS.

Ante la presencia de metástasis pulmonares se clasifica como estadio IV y se inicia tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y Mitotane, los cuales consiguen una disminución del tumor primario y de los nódulos pulmonares. Meses después se ha logrado realizar una resección tumoral completa. Actualmente ha finalizado la quimioterapia postcirugía y continúa en tratamiento con Mitotane.

Como efectos secundarios ha presentado una insuficiencia suprarrenal primaria para la que se encuentra en tratamiento sustitutivo con Hidrocortisona y Fludrocortisona. También ha presentado un hipotiroidismo primario, en tratamiento con Levotiroxina.

Conclusiones
El mitotane es un fármaco indicado en el tratamiento del CCS funcional avanzado. Su mecanismo de acción se produce por la inhibición de la síntesis de hormonas esteroidogénicas, así como por su citotoxicidad frente a la capa fascicular y reticular suprarrenal.

Dado su efecto adrenalitico, existe riesgo de insuficiencia suprarrenal primaria, por lo que el tratamiento sustitutivo con Hidrocortisona y Fludrocortisona está indicado.

Los efectos secundarios descritos más frecuentes son los trastornos gastrointestinales y neurológicos (ataxia, vértigo…). Se relacionan con niveles plasmáticos supraterapéuticos y suelen ser reversibles tras la interrupción del fármaco. También se han descrito alteraciones del perfil lipídico o hipotiroidismo.

SP2/d2d3-161 *Metabolismo y Nutrición*
ESTUDIO DE ENCUESTA GLOBAL SOBRE CONCIENCIACIÓN, ATENCIÓN Y TRATAMIENTO DE ADOLESCENTES CON OBESIDAD, SUS CUIDADORES Y PROFESIONALES SANITARIOS: ACTION TEENS

López Siguero, J.P.[1]; C.g. Halford, J.[2]; Baur, L.[3]; Bereket, A.[4]; Bin-Abbas, B.[5]; Chen, W.[6].

[1]Hospital Materno Infantil Carlos-Haya, Málaga; [2]School of Psychology, University of Leeds, Leeds, Reino Unido; [3]Children's Hospital Westmead Clinical School, The University of Sydney, New South Wales, Australia; [4]Department of Pediatric Endocrinology and Diabetes, Marmara University School of Medicine, Estambul, Turquía; [5]Department of Paediatrics, King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Riad, Arabia Saudita; [6]Children's Hospital, China Medical University, Taichung, Taiwan.

Introducción
Las tasas de obesidad en niños y adolescentes han aumentado drásticamente en todo el mundo, y el impacto de la obesidad a lo largo de la vida es más grave cuando su aparición comienza en edades ≤ 20 años. Sin embargo, las experiencias, los desafíos y las necesidades de los adolescentes que viven con obesidad (ALwO), sus cuidadores y los profesionales sanitarios (PS) que los tratan son poco conocidos. ACTION Teens, el primer estudio de este tipo, tiene como objetivo mejorar la vida de ALwO mediante la generación de evidencia para impulsar la concienciación sobre las necesidades de ALwO y los cuidadores, y para identificar áreas de desalineación entre ALwO, cuidadores y PS.

Métodos
ACTION Teens es un estudio cuantitativo basado en encuestas que actualmente recopila datos en diez países (Australia, Colombia, Italia, Corea, México, Arabia Saudí, España, Taiwán, Turquía y Reino Unido). El estudio incluye a ALwO y sus cuidadores, así como a PS con experiencia directa y reciente en el tratamiento clínico de la obesidad en adolescentes. La encuesta, diseñada con la orientación de un comité directivo internacional formado por PS y expertos en la materia, se centra en varios aspectos de la atención de la obesidad. Las preguntas consideran las actitudes y percepciones sobre la obesidad y su impacto; intentos de pérdida de peso, y motivaciones y barreras en la pérdida de peso; patrones de las conversaciones para la pérdida de peso; interacciones de ALwO y de los cuidadores con los PS sobre la obesidad; fuentes de información utilizadas para aprender sobre la obesidad y el control del peso; características sociodemográficas de los participantes; y salud y bienestar general de ALwO. El estudio incluirá encuestas de 6.150 ALwO, 6.150 cuidadores y 2.300 PS de forma separada, aunque superpuestas. Se seleccionaron tamaños muestra-

les que pudiesen reflejar el tamaño de la población de ALwO en cada país. Para maximizar la inclusión de "pares emparejados" de un ALwO y su cuidador específico, se solicitará el permiso de los cuidadores cualificados para que el niño relevante participe. El estudio ha sido diseñado para abordar varias necesidades específicas de la población de ALwO. Se utilizaron definiciones de obesidad específicas por edad, con mayor frecuencia un IMC≥ percentil 95 para la edad y el sexo, según las definiciones acordadas localmente. Habría sido deseable evaluar la etapa de la pubertad para evaluar su impacto en los resultados de la encuesta, pero esto no se podría lograr sin la inclusión de preguntas potencialmente inapropiadas desde el punto de vista cultural. Por lo tanto, el comité directivo consideró apropiado hacerlo por subgrupos de edad. Entre los PS, se utilizaron criterios objetivos en lugar de subjetivos para identificar la formación formal avanzada en obesidad para reducir los falsos positivos.

Resultados
Los resultados del estudio se darán a conocer en 2022.

Conclusiones
ACTION Teens proporcionará información crítica a nivel global para mejorar la concienciación del abordaje, el tratamiento y el apoyo para ALwO.

SP2/d2d3-162 *Metabolismo y Nutrición*
LIRAGLUTIDE SC (SAXENDA) EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD SEVERA EN PEDIATRÍA: ¿UNA OPORTUNIDAD TERAPÉUTICA PERDIDA?
Diez Lopez, I.[1]; Sarasua Miranda, A.[2]; Espina Diez, M.J.[2]; Vilella San Martin, L.A.[2].

[1]OSI Araba - HU Araba. BIOARABA. UPV, Vitoria, España; [2]OSI Araba - HU Araba., Vitoria, España.

En verano de 2021 la Agencia Española del medicamento tras La Agencia Europea del medicamento aprueba el Saxenda® (Liraglutide) para el tratamiento de la Obesidad. Estaría indicado, junto con una dieta hipocalórica y una actividad física incrementada, para el manejo del sobrepeso en pacientes pediatricos > 12 años con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m^2 (obesidad), o ≥ 27 kg/m^2 (sobrepeso) con al menos una comorbilidad asociada, como intolerancia hidrocarbonada o diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipemia o apnea obstructiva del sueño.

Liraglutida 3.0 mg ha demostrado mejoras en el índice de masa corporal (IMC) y en el peso de adolescentes con obesidad. Y lo ha hecho en un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, que ha investigado el efecto de liraglutida 3mg. comparado con placebo para el control de peso en 251 menores de edad con obesidad, y como complemento a un estilo de vida saludable. Los eventos adversos asociados al uso de liraglutida 3.0 en pacientes pediátricos no son muy diferentes de los observados en adultos. Pueden darse casos de molestias gastrointestinales como sensación de excesiva plenitud gástrica, en alguna ocasión náuseas y ya más raramente vómitos, todo ello especialmente durante las primeras semanas de administración.

Liraglutida 3.0 mg aunque requiere receta médica para su venta, no está financiado por el SPS. El coste PVP de una caja es de SAXENDA 6mg/m caja de 5 plumas es de 283.05€.

El progresivo aumento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en esta franja de edad. En concreto, en algunas Comunidades Autónomas puede llegar hasta el 40%. Las causas que probablemente más han influido en este incremento han sido los cambios socioeconómicos de las últimas décadas. Éstos han supuesto la aparición de nuevos modelos familiares, hábitos de alimentación y modelos de vida que facilitan el desarrollo de la obesidad en las nuevas generaciones. Existen grupos sociales y etarios donde la prevalencia de obesidad infantil es mas prevalente.

Objetivo
Evaluar la experiencia clínica en la incorporación de SAXENDA en la práctica clínica habitual.

Métodos
Pacientes afectos de obesidad severa mayores de 12 años susceptibles de usar liraglutide bajo indicación de ficha técnica. Presentación del producto y oferta a la familia. Estudio socio-económica en entrevista directa, sexo, edad. Recogida de impresiones, en caso de negativa la causa.

Resultados
45 niños mayores de 12 años (15♂), edad media 13.5 a [12-16]. Tiempo de seguimiento medio en CCEE de 3.5 años [2.8-5.2]. HbA1c (DCA): 5.7% [5-6.2], no DM 2, IMC medio 35.28 Kgrs/m2 [29,42].

Origen etnario 90% extranjeros. Nivel socio económico manifestado bajo (20/45), medio-bajo (12/45), medio (12/45), alto (1/45), muy alto (0/45).
Rechazo 40/45, valoran próxima visita 4/45, aceptación 1/45
Causas del rechazo: miedo agujas 25/40, precio 30/40, desconfianza 3/40, otros 2/40.

Conclusión
Asumimos que este estudio puede plantear algunas deficiencias debido al tamaño de la muestra, pero nuestro estudio demuestra la posibilidad de la limitación de una herramienta terapéutica asociada al precio, ahondando más en el círculo pobreza-

enfermedad-pobreza. Creemos que este fármaco debería estar financiado aunque regulada o inspeccionada su prescripción en pediatría.

SP2/d2d3-163 *Metabolismo y Nutrición*
EFECTOS DEL CONFINAMIENTO MOTIVADO POR LA COVID-19 EN LA POBLACIÓN INFANTIL DE ÁLAVA SOBRE EL ESTATUS DE VITAMINA D, EL PESO Y LA COMPOSICIÓN CORPORAL
Aguirre Lopez, L.[1]; Portillo Baquedano, M.P.[1]; Fernandez Quintela, A.[1]; Leniz Rodriguez, A.[2]; Diez Lopez, I.[3].

[1]Facultad de Farmacia. UPV, Vitoria, España; [2]OSI ARABA, Vitoria, España; [3]OSI Araba - HU Araba. BIOARABA. UPV, Vitoria, España.

La pandemia de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) trajo consigo un estado de alarma a partir del 14 de marzo de 2020, que implicaba una restricción de la movilidad de la población general y el confinamiento en los hogares.

Una de las principales preocupaciones suscitada por el aislamiento fue la reducción sustancial en el gasto energético.

El objetivo general de este estudio fue analizar en qué medida los cambios acontecidos en el estilo de vida de los niños y niñas durante el confinamiento
1. Evaluar los cambios que se han producido en la actividad física y el patrón de alimentación durante el confinamiento.
2. Analizar las modificaciones experimentadas durante el confinamiento en el peso corporal y la composición corporal.
3. Determinar las concentraciones plasmáticas de vitamina D antes y después del confinamiento.

El estudio observacional longitudinal de cohorte única se realizó en niños y niñas alaveses con edades comprendidas entre los 3 y los 16 años, cuyo seguimiento se realiza en las consultas externas (CCEE) del Hospital Universitario de Álava. Para este estudio se compararon los datos de un período anterior al confinamiento (noviembre 2019-febrero 2020) con los datos del período posterior al confinamiento (mayo 2020-junio 2020).
Se observó que 230 niñas y niños cumplían los parámetros de inclusión en el estudio. Tras eliminar aquellos que no tenían una analítica previa o posterior de vitamina D, el tamaño muestral se redujo a 76.

Resultados
- Un aumento de talla: los datos previos al confinamiento los participantes tenían una altura media de 144,8 cm que se elevó hasta 147,6 cm.
- Un aumento de peso: los datos previos al confinamiento daban una media de 41,8 kg de peso corporal de los participantes que se elevó hasta 46,7 kg.
- Un aumento del índice de masa corporal: El índice de masa corporal es una relación entre el peso y la altura. En este caso este índice también aumento pasando de 19,5 a 19,9.
- Un aumento de glucosa: los datos previos al confinamiento los participantes tenían unos niveles de glucosa de 86,76 mg/dL de media que se elevó hasta 90,3 mg/dL.
- Un aumento de vitamina D: los datos previos al confinamiento de los participantes indican que estos tenían unos niveles de vitamina D de 22,35 ng/dL de media que se elevó hasta 25,57 ng/dL.
- No hay diferencias significativas en los niveles de triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, hormonas tiroideas o calcio entre los datos previos y posteriores al confinamiento de los participantes.
- Los niños y niñas con un mayor peso, altura y/o IMC, presentaron concentraciones menores de vitamina D tras el confinamiento, observándose una correlación negativa entre estos parámetros.
- Una bajada de la actividad física: los datos previos al confinamiento los participantes realizaban 4,45 horas de actividad física de media que se redujo a 0 en los meses posteriores al confinamiento.
- Un aumento del número de horas que los participantes dedicaban a dispositivos electrónicos.
- Un aumento en el consumo semanal de snacks: los datos previos al confinamiento indican que los participantes consumían 2,17 snack a la semana de media que se aumentó a 2,55 durante el confinamiento.
- No hubo cambios en el número de comidas diarias, raciones de fruta, verdura, lácteos, pescado, carne roja, huevos ni bebidas azucaradas.

SP2/d2d3-164 *Metabolismo y Nutrición*
LIPODISTROFIA PARCIAL CONGÉNITA ASOCIADA A DISPLASIA MANDIBULOACRAL EN NIÑO CON MUTACIÓN EN EL GEN LMNA.
Aguilar Riera, C.; Orozco Martin, M.; Valenzuela, I.; Fernández, P.; Clemente, M.; Yeste, D..

Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona, España.

Introducción
La displasia mandibuloacral tipo A es un síndrome de envejecimiento precoz extremadamente raro, unos 40 casos se han reportado hasta la actualidad, autosómico recesivo (homozigoto o heterocigoto) causado por mutaciones en el gen LMNA.

Provoca la acumulación del precursor de la lamina A (prelamina A) en las células causando alteraciones en la cromatina nuclear y la respuesta de éstas al estrés.

El patrón de lipodistrofia que presenta es parcial, ausencia de tejido adiposo en brazos y piernas, pero depósitos normales o aumentados en la cara y cuello. Asociado a alteraciones metabólicas como resistencia insulínica grave derivando a diabetes mellitus o hipertrigliceridemia.

El diagnóstico se realiza en la infancia o pubertad por talla baja y rasgos fenotípicos típicos como nariz puntiaguda, paladar ojival, cuero cabelludo escaso, hiperpigmentación cutánea, alteraciones esqueléticas como osteoporosis y osteolisis de las falanges distales y signos de envejecimiento precoz como rigidez articular.

Se presentan las características clínicas de un paciente con displasia mandibuloacral tipo A por mutación del gen LMNA.

Descripción del caso
Niño de 5 años con estancamiento pondoestatural, peso: 12,7kg (-2,85 DE), talla 103,4cm (-1,78 DE), IMC 12,7 Kg/m2 (-2,38 DE) y edad ósea retrasada de 3 años. Sin antecedentes familiares ni obstétricos de interés ni consanguinidad familiar. Seguimiento en neuropediatria desde los 10 meses por retraso del neurodesarrollo, hipotonía muscular y rigidez de las articulaciones, con nivel cognitivo normal. La consulta de Genética Clínica constata en la exploración física rasgos progeroides como facies de pájaro, escaso panículo adiposo, cabello fino, micrognatia, extremidades de aspecto lipodistrófico y acortamiento falanges. El estudio seriado de radiografía de manos muestra una osteolisis lenta y progresiva de las falanges terminales compatible con una acroosteolisis y en la radiografía de clavículas lesiones de resorción ósea distal. Un perfil bioquímico pone de relieve tan solo un aumento de enzimas musculare persistente (275 U/l) sin otras alteraciones analíticas. Los estudios de extensión: electrocardiograma, ecocardiograma, RM cerebral y electromiograma son normales. El estudio genético de exoma dirigido con LMNA como gen candidato revela un cambio c.1583 C>T p. (Thr528Met) en homocigosis en el gen LMNA. Estudio complementario metabólico: Glucemia basal: 84 mg/dl, insulina: 6.3 mU/L, HOMA: 1.3, HbA1c: 5.4%, péptido C: 0.62 ng/ml y TTOG normal con glucosa a los 120 minutos de: 101mg/dl. Perfil lipídico: colesterol total: 180mg/dl, HDLc: 40mg/dl, LDLc: 116mg/dl y TGC: 120 mg/dl. Metabolismo fosfocálcico y 25(OH)D sin alteraciones. Estudio hormonal: perfil tiroideo normal, IGF-I: 132 ng/ml (0.74 DE), somatotropina: 0.33 ng/ml y leptina de 2 ng/ml (vn: 0.4-2).

Conclusión
Nuestro paciente presenta una variante patogénica del gen LMNA en homocigosis poco frecuente junto con alteraciones del neurodesarrollo no descritas en esta patología, pero sí en las lipodistrofias congénitas. Presenta las características típicas fenotípicas y esqueléticas sin compromiso metabólico en la actualidad. Esta entidad puede cursar con valores de leptina disminuídos o normales (como en nuestro caso). El manejo terapéutico de las alteraciones metabólicas es difícil, aunque parece prometedora la terapia con leptina humana recombinante (metreleptina) para evitar las complicaciones metabólicas, disminuyendo el perfil de insulinoresistencia y mejorando la hiperfagia que pueden tener estos pacientes, aunque hay pocos estudios en pacientes pediátricos y con lipodistrofias parciales. Es importante su diagnóstico a edades tempranas junto con un abordaje multidisciplinar para realizar su detección y el tratamiento precoz de sus posibles comorbilidades.

SP2/d2d3-165 *Metabolismo y Nutrición*
COMPOSICIÓN CORPORAL VALORADA MEDIANTE IMPEDANCIA BIOELÉCTRICA EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETARDADO
Puime Figueroa, N.; González Cabaleiro I; Rey Cordo, L.

Hospital Alvaro Cunqueiro, Vigo, España.

Introducción
El sobrepeso y la obesidad constituyen una de las mayores preocupaciones de la salud publica en el momento actual por la morbimortalidad que conllevan. Para detectar estas alteraciones es necesario un seguimiento y control de la población pediátrica. Se debe prestar atención a aquellos grupos de individuos con mayor susceptibilidad o factores de riesgo para ello, y uno de esos grupos son aquellos niños que al nacimiento han sido pequeños para su edad gestacional

Objetivo
Analizar la composición corporal mediante bioimpedancia (BIA) de niños nacidos pequeños para la edad gestacional del área sanitaria de un hospital terciario en los años 2014-2015.

Material y métodos
Se han incluido 21 niños PEG, con una media de edad de 3,23 años. Hemos analizado las variables antropométricas, de laboratorio y de BIA.

Resultados
Peso 14,56±1,82 DE, Desviaciones Estándar de peso -0,77±1,11 DE, Talla 96,35±4,12 DE, Desviaciones Estándar de talla -1,68± 1,32 DE, Agua corporal total 9,40± 0,88 DE, Masa músculo esquelética

5,69±0,85 DE, Masa magra 12,08 ±1,15 DE, Masa grasa gorporal 1,91±1,23 DE, Porcentaje Grasa Corporal 12,67±7,29 DE, Área Grasa Visceral 10,80±5,72 DE, Circunferencia cintura mediante bioimpedancia 50,52 ±2,35 DE, Contenido Mineral Óseo 0,53±0,16 DE, Circunferencia Brazo 18,67±1,69 DE, Circunferencia Muscular Brazo 14,40±1,45 DE.

Conclusiones
Ninguno de los sujetos a estudio presentaba un peso por debajo del percentil (p) 3, un 19% presentaban una talla menor a p3. Un 38% presentaban un IMC en percentil 50-75 y un 29% mayor a 90. Dentro de los percentiles de circunferencia de cintura un 10% mostró un p90-97 y un 14% un p>97. La clasificación según grados en Agua corporal total y la Masa músculo esquelética el valor más repetido en ambos es de normal; y para la Masa grasa corporal y el Porcentaje de grasa corporal predomina la graduación de bajo.

SP2/d2d3-166 *Metabolismo y Nutrición*
DOCTOR, NO CONSIGO CONTROLAR EL PESO DE MI HIJO ¿QUÉ MÁS PUEDE SER?
Zamorano Bonilla, L.[1]; Porcel Chacón, R.[2]; Montoro Sánchez, A.[1]; Ruiz Molina, A.[1].

[1]Hospital Santa Ana de Motril, Motril, España; [2]Hospital Comarcal Valle de los Pedroches, Pozoblanco, España.

Introducción
El Síndrome de Bardet-Bield consiste en un síndrome de origen genético, con herencia autosómica recesiva, caracterizado por obesidad, polidactilia, retinitis pigmentosa, retraso mental e hipoplasia gonadal. En ocasiones también se asocia a hipertensión arterial y diabetes mellitus.

Descripción del caso clínico
Niño de 14 meses que se deriva a nuestra consulta por obesidad y retraso del lenguaje. Exploración física: Peso: 17.58 kg (p>99; 5.37 DS). Talla 82.5 cm (p95; 1.68 DS), IMC: 25.83% (p>99; 5.01 DS), Perímetro cefálico: 48.5 cm (p83, 0.98 DS). Buen estado general, pene enterrado en el límite inferior de la normalidad, bolsas escrotales poco desarrolladas con testes en su interior. Hexadactilia en pie derecho. A nivel neurológico destacaba inmadurez a nivel del lenguaje y la conexión con el ambiente y el explorador así como una ausencia casi total del lenguaje expresivo. Se realizó estudio genético de síndrome de Prader-Willi, X-frágil y array siendo sus resultados negativos. Estudio oftalmológico en el que se observó dispersión de pigmento en periferia media. Ante la sospecha de Síndrome de Bardet-Bield se solicitó estudio genético encontrándose una mutación en homocigosis patogénica en el gen TTC8, autosómica recesiva.

A nivel evolutivo actualmente tiene cuatro años, presenta un peso de 36 kg (p>99; 7.38 DS), se realiza control dietético, seguimiento por parte de oftamología, neurología, nefrología y endocrinología.

Conclusiones
- Aunque la mayor parte de las obesidades son de un origen exógeno, no debemos olvidarnos de que existen obesidades de origen genético. Debemos pensar en ellas ante un paciente con obesidad muy precoz, no justificada en la encuesta dietética y en la que se asocien otros hallazgos en la exploración física, principalmente alteraciones del neurodesarrollo.
- El Síndrome de BardetBield es una rara entidad clínica con una prevalencia en Europa entre 1/125000 a 1/175000. Debemos pensar en ella ante la presencia de obesidad, polidactilia, hipogenitalismo y trastornos del aprendizaje.

SP2/d2d3-167 *Metabolismo y Nutrición*
LA GRASA EPICÁRDICA Y EL GROSOR DEL MIOCARDIO SE ASOCIAN CON PARÁMETROS DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO Y EL COMPORTAMIENTO FÍSICAMENTE ACTIVO EN NIÑOS DE EDAD ESCOLAR
Vasileva, F.[1]; Carreras Badosa, G.[1]; Mas Parés, B.[1]; Gómez Vilarrubla, A.[1]; Bassols, J.[1]; Moreno Perdiguero, A.[2]; Ibañez, L.[3]; López Bermejo, A.[1]; Prats Puig, A.[4].

[1]Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Salt, España; [2]Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, España; [3]Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España; [4]Escuela Universitaria de la Salud y el Deporte (EUSES), Salt, España.

Introducción
La grasa epicárdica, el grosor del septo interventricular (SIV) y el grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo (PPVI) se pueden considerar marcadores de riesgo cardiovascular y una potencial diana terapéutica para mantener la salud cardiovascular.

La evidencia epidemiológica indica una fuerte asociación entre el comportamiento físico y la salud cardiovascular, mientras que la inactividad o el comportamiento sedentario están asociados con el riesgo cardiovascular y metabólico.

Objetivos
Nuestro objetivo es determinar la asociación entre la grasa epicárdica, el grosor del SIV y de la PPVI con las horas y/o los equivalentes metabólicos (METs) de actividad física, la composición corporal, y los parámetros cardiovasculares y metabólicos en niños de edad escolar aparentemente sanos.

Materiales y métodos
Se estudiaron 250 niños de edad escolar (111 niñas y 139 niños; de 9.1±1.9 años), reclutados en centros de salud de primaria de Girona.

Se evaluaron las características antropométricas y la composición corporal (peso, altura, IMC, perímetro de cintura, perímetro de cadera, masa magra y grasa corporal). Se midió además la grasa epicárdica, la grasa visceral abdominal, los grosores SIV y PPVI, y el grosor de la íntima media carotídea (GIMc) mediante ecografía de alta definición. Las muestras de sangre venosa se obtuvieron en ayunas para evaluar lípidos séricos, HOMA-IR y adiponectina de alto peso molecular (APM). La actividad física se evaluó mediante un cuestionario de Actividad Fisica del estudio enKid, aplicado a los padres y madres de los niños.

Resultados
La grasa epicárdica se asocia positivamente con la ratio cintura/cadera, la grasa visceral, el GIMc y el HOMA-IR, mientras que se asocia negativamente con el colesterol HDL y la adiponectina de APM (todos p<0.005). Los grosores del SIV y de la PPVI se asocian positivamente con el GIMc y los triglicéridos, mientras que se asocian negativamente con la adiponectina de APM (todos p<0.001).

Con respecto a la actividad física, el grosor del SIV y el grosor de la PPVI se asocian positivamente con las horas y/o METs de actividades deportivas (todas p<0.006). Además, en los niños con peso normal (IMC-SDS < 1,5; N=123, 52 niñas y 71 niños) la grasa epicárdica se asocia negativamente con las horas y/o METs de comportamiento físicamente activo (todos p=0.010).

Todas las asociaciones fueron estadísticamente significativas en análisis de regresión múltiple que corrigieron por edad, sexo e IMC.

Conclusiones
La grasa epicárdica y el grosor del miocardio (SIV y PPVI) se asocian con parámetros de riesgo cardiometabólico en niños de edad escolar. Son necesarios estudios longitudinales para definir la posible relación bidireccional entre la estructura del corazón y el riesgo cardiometabólico.

La grasa epicárdica y el grosor del miocardio (SIV y PPVI) se asocian también con el comportamiento físicamente activo en estos niños, lo que parece indicar una remodelación estructural del corazón como adaptación fisiológica a la actividad deportiva.

Finalmente, la asociación negativa entre la grasa epicárdica y el comportamiento físicamente activo puede indicar que la actividad física es beneficiosa para la salud cardiometabólica en niños de edad escolar, y que dicho efecto beneficioso parece perderse en niños con obesidad.

SP2/d2d3-168 *Metabolismo y Nutrición*
RELACIÓN ENTRE EL GEN *PEG10* PLACENTARIO CON EL CRECIMIENTO POSTNATAL Y EL METABOLISMO A LOS 6 AÑOS DE EDAD
Mas Parés, B.[1]; Carreras Badosa, G.[1]; Gómez Vilarrubla, A.[1]; Maroto, A.[2]; Prats Puig, A.[3]; Martínez, C.[2]; Ibáñez, L.[4]; Bassols, J.[1]; López Bermejo, A.[1].

[1]Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona, España; [2]Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, España; [3]Escuela Universitaria de la Salud y el Deporte (EUSES), Girona, España; [4]Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España.

Introducción
Los genes de impronta genética han sido ampliamente relacionados con la regulación del crecimiento prenatal. *PEG10* es un gen de impronta genética, de expresión única por el alelo paterno, que regula la proliferación celular normal y tumoral. *PEG10* se expresa principalmente en placenta, pero también en tejidos adultos. En ratones, mutaciones en *PEG10* se han relacionado con restricción del crecimiento tanto del embrión como de la placenta. No obstante, el papel de estos genes en el crecimiento postnatal es poco conocido.

Objetivos
El objetivo de este trabajo fue identificar la posible relación entre la metilación y la expresión del gen *PEG10* en placenta con el crecimiento postnatal y el metabolismo de la descendencia a los 6 años de edad.

Materiales y métodos
La población de estudio fue una cohorte poblacional de mujeres embarazadas y sus recién nacidos que fueron seguidos desde el nacimiento hasta los 6 años de edad. Tanto las madres como los recién nacidos eran sanos, todos con parto a término y peso adecuado a la edad gestacional. Se analizaron mediante pirosecuenciación y RT-PCR los niveles de metilación y expresión génica del gen *PEG10* en 47 muestras de placenta. Se estudiaron las asociaciones del porcentaje de metilación y de la expresión génica de *PEG10* con el crecimiento del niño durante los primeros 6 meses de vida y con parámetros antropométricos y metabólicos a los 6 años de edad.

Resultados
PEG10 presentó unos valores de metilación entre el 38 y el 54% en placenta. No se observaron asociaciones con parámetros antropométricos al nacimiento. No obstante, la metilación de *PEG10* se

correlacionó positivamente con el peso del recién nacido a los 2 y 4 meses de edad (r=0.43 a 0.46, p≤0.010), y con el índice de masa corporal (valor z-score), la grasa renal y la grasa visceral a los 6 años de edad (r=0.35 a 0.41; p≤0.015). La expresión génica de PEG10 en placenta mostró correlaciones con el crecimiento postnatal similares a la metilación, pero en dirección opuesta. Así, la expresión de *PEG10* mostró asociaciones negativas con el peso del recién nacido a los 2, 4 y 6 meses de edad (r= –0.27 a –0.37; p≤0.040). Dichas asociaciones se mantuvieron significativas al corregir por posibles variables de confusión (edad gestacional, sexo i peso al nacimiento).

Conclusiones
La metilación del gen *PEG10* en placenta se asocia con un mayor crecimiento postnatal y marcadores de riesgo cardiometabólico de la descendencia a los 6 años de edad. Asimismo, la expresión de *PEG10* se asocia con el crecimiento postnatal en sentido opuesto a la metilación.

Sugerimos que el gen de impronta genética *PEG10* puede regular el crecimiento postnatal y tener implicaciones metabólicas en la descendencia.

SP2/d2d3-169 *Metabolismo y Nutrición*
ASOCIACIÓN ENTRE EL PERFIL METALÓMICO PLASMÁTICO, INFLAMACIÓN Y METABOLISMO DEL HIERRO EN OBESIDAD INFANTIL
González Domínguez, Á.[1]; Millán Martínez, M.[2]; Ruiz Ocaña, P.[3]; Sánchez Rodas, D.[2]; Lechuga Sancho, A.M.[1]; González Domínguez, R.[1].

[1]Instituto de Investigación e Innovación en Ciencias Biomédicas de la Provincia de Cádiz (INiBICA), Cádiz, España; [2]Universidad de Huelva, Huelva, España; [3]Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera, España.

Los elementos metálicos y metaloides regulan e intervienen numerosos procesos celulares, por lo que la aplicación de técnicas analíticas para la caracterización integral de las distintas metalo-biomoléculas presentes en los sistemas biológicos (i.e., metalómica) es de gran interés en investigación biomédica. En este sentido, diversos estudios epidemiológicos sugieren que el metabolismo de diversos metales puede estar directamente implicado en el desarrollo de la obesidad y trastornos metabólicos asociados. Sin embargo, estos estudios previos se basan en la determinación del contenido total de metales en distintas muestras biológicas, a pesar de que los elementos metálicos pueden encontrarse en múltiples formas químicas.

En el presente estudio se describe la aplicación de una metodología de análisis multi-elemental basada en el fraccionamiento de las metalo-biomoléculas presentes en plasma sanguíneo según su tamaño molecular, lo cual permite cuantificar el contenido total de metales, de metalo-proteínas, y de metalo-metabolitos (incluyendo metales redox libres). Esta metodología fue aplicada a muestras de plasma recolectadas en una cohorte de casos-controles consistente en niño/as con obesidad y resistencia a la insulina (N=31), niños/as con obesidad sin resistencia a la insulina (N=15), y niños/as normopeso (N=26). Asimismo, también se estudiaron diversos marcadores relacionados con la inflamación (proteína C reactiva, interleucinas 1 y 6, leptina) y el metabolismo del hierro (transferrina, haptoglobina).

Al analizar el contenido de metales totales, únicamente se observaron diferencias significativas en los niveles de cobre (mayor contenido en la subpoblación con obesidad). Sin embargo, el fraccionamiento de las metalo-especies plasmáticas corroboró que el metabolismo de numerosas metalo-proteínas se encuentra alterado en obesidad infantil, con un aumento del contenido en hierro y cobre, acompañado por una disminución de los niveles de selenio, molibdeno, zinc, manganeso, cromo y cobalto. Con el fin de dilucidar los posibles mecanismos moleculares subyacentes a estas alteraciones en el perfil de metalo-biomoléculas, se realizaron análisis de correlación entre las variables metalómicas y el resto de parámetros bioquímicos bajo estudio. En general, se observó una robusta asociación directa entre diversos marcadores de inflamación y los niveles de hierro y cobre. Asimismo, cabe destacar que los niveles de cobre (tanto total como fijado a metalo-proteínas) correlacionaron inversamente con la saturación de transferrina, pero directamente con la concentración plasmática de haptoglobina. Por el contrario, el perfil de elementos metálicos libres con actividad redox (hierro, aluminio, zinc) mostró una asociación directa con la saturación de transferrina.

En conjunto, nuestros resultados sugieren que el metabolismo de diversos metales (principalmente hierro y cobre) podría jugar un papel fundamental en los eventos patológicos asociados a la obesidad infantil, en particular en relación con la inducción de inflamación y estrés oxidativo. Estas alteraciones metabólicas podrían estar mediadas por mecanismos de competencia a nivel del metalo-proteoma (e.g., transferrina), lo cual desencadenaría la liberación de metales redox libres con efectos perjudiciales sobre el organismo.

SP2/d2d3-170 *Genética*
¿QUÉ TIENEN EN COMÚN UN TUMOR GONADAL Y NÓDULOS TIROIDEOS?
Torrabías Rodas, M.[1]; Pascual, M.[1]; Corripio, R.[2]; Ruiz, M.[1]; Nuñez, B.[2]; Pérez, J.[2].

[1]Hospital universitari Vic, Vic, España; [2]Hospital Parc Taulí, Sabadell, España.

Introducción
El síndrome DICER1 es un síndrome de predisposición tumoral debido a mutación en heterozigosi del gen DICER 1 en células germinales, de herencia autosómica dominante, y que precisa una segunda mutación somática para que se manifieste la patología tumoral (doble *hit*). El tumor más frecuente es el blastoma pleuropulmonar que se manifiesta precozmente, y que puede asociar otros tumores quísticos en el aparato genital (tumor de células de Leydig-Sertoli, ginandroblastoma, rabdomiosarcoma de cérvix), tiroides (bocio multinodular, carcinoma tiroideo, teratoma cervico-tiroidal), renal (sarcoma nefromanaplásico quístico de riñón, (hamartoma condromesenquimal nasal, pólipos hamartomatosos intestinales), meduloepitelioma ciliar, blastoma pituitario, pinealoblastoma, sarcoma primario del SNC, tumor cerebral embrionario con rosetas-like, sarcoma peritoneal PPB-like, neoplasia teratoidea maligna presacral asociada a DICER1). La mayoría de estos tumores se caracterizan por una fase inicial quística que progresa a una neoplasia de patrón más complejo y de alto grado.

Presentamos dos casos de Síndrome DICER1 con presentación diferente.

Casos
Caso 1. Niña de 10 años que consulta en urgencias por dolor abdominal de meses de evolución que aumenta de intensidad y se acompaña de fiebre en las últimas 24 horas. No antecedentes personales y familiares de interés. A la exploración presenta alteración del estado general y signos de irritación peritoneal. Analítica sanguínea con 16.000 leucocitos (72%segmentados, 1%bandas, 20%linfocitos) con PCR 67.9 mg/l, beta-HCG 0.3 mUI/ml, alfa-fetoproteína 3.3 IU/ml, ambas normales. Se realiza ecografía y TAC urgentes que sugieren ovario derecho muy aumentado de tamaño, torsionado, con lesión quística con septos en su interior poco vascularizada, sugestiva de teratoma. Se realiza intervención quirúrgica con exéresis de la masa y ooforectomía, con estudio anatomo-patológico que informa compatible con tumor de células de Sertoli-Leydig. Se completa tratamiento con quimioterapia con evolución posterior satisfactoria. Se realiza estudio genético hallando una mutación germinal en DICER1. Con el diagnóstico de sospecha de sindrome DICER1 se amplia estudio clínico dirigido hallándose un nódulo tiroideo único, de bordes bien definidos, isoecoico y con pequeñas imágenes quísticas en su interior. Se realiza PAAF clasificándose como benigno (Bethesda II).

Caso 2. Niño de 11 años que se deriva a la consulta de endocrinología pediátrica por bocio. No antecedentes personales ni familiares de interés. Función tiroidea normal con autoinmunidad negativa. Tiroglobulina elevada (>479 ng/ml). La ecografía tiroidea describe un bocio multinodular con nódulos quísticos y sólidos, todos < 1 cm, y sin adenopatías regionales. Gammagrafia normal con test de descarga de perclorato negativo. Controles clínicos, analíticos y ecográficos durante 4 años mostrando solo cambios ecográficos con progresión de un nódulo a hipoecoico con microcalcificaciones periféricas que se somete a PAAF y que se clasifica como Bethesda III. Estudio genético con mutación germinal en DICER1. Se decide realización de tiroidectomía con resultado de estudio anatomopatológico benigno. En curso estudio genético somático de tejido tiroideo.

Conclusiones
El bocio multinodular y el tumor de células germinales, pueden formar parte del síndrome de predisposición tumoral DICER1.

Aunque esta entidad es de herencia autosómica dominante, en los casos presentados no se han reportado antecedentes familiares de tumores hasta el momento.

Destacar las características quísticas de estas lesiones tumorales de las fases iniciales.

Es importante conocer esta entidad, ya que en su presencia se requerirá un seguimiento estrecho para descartar el desarrollo de otros tumores.

SP2/d2d3-171 *Genética*
SÍNDROME MIRAGE COMO CAUSA DE HIPOCRECIMIENTO E HIPOPLASIA ADRENAL

Buceta Cuéllar, L.[1]; Barreda Bonis, A.C.[1]; Blanco, A.[2]; Heath, K.[1]; Santos Simarro, F.[1]; Silva Hernández, M.[1]; Medina Pérez, L.[1]; González Casado, I.[1].

[1]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [2]Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España.

Introducción
El síndrome MIRAGE es un acrónimo que agrupa: Mielodisplasia, Infecciones de repetición, Restricción del crecimiento, hipoplasia Adrenal, afectación Genital y Enteropatía. Se debe a mutaciones activadoras en SAMD9 (locus 7q21.2), gen represor del crecimiento y de la proliferación celular, con herencia autosómica dominante. Es una patología infrecuente (unos 44 casos reportados), con expresión fenotípica variable.

El endocrinólogo pediatra debe conocerlo como causa de PEG e hipocrecimiento postnatal en paciente con insuficiencia adrenal, con riesgo vital en los procesos infecciosos de repetición que pade-

cen. Se han descrito genitales ambiguos en el varón y presencia de ovarios disgenéticos-hipoplásicos en el sexo femenino.

Descripción del caso
Niña de 11 meses derivada por patrón de hipotiroidismo central (TSH normal con T4L bajas), en estudio por diarrea crónica e infecciones de repetición. Antropometría neonatal: peso 1660 gr (-2.76DE), longitud 43 cm (-2.46DE), perímetro cefálico 33 cm (p41, -0.25DE).

Antecedentes personales: ingreso al mes de vida por hipoglucemia neonatal transitoria, dificultad respiratoria (CPAP), infección por VRS, neumopatía persistente y diarrea crónica con fallo de medro. Estudio inmunológico normal.

En la exploración física a los 11 meses, peso 5.3 Kg (-4.1DE), longitud 52 cm (-9DE). Cara triangular, distrófica, sin otros hallazgos de interés.

Se completa estudio de hipotiroidismo (ecografía tiroidea) y talla baja, incluyendo cariotipo, siendo normales. Se realiza RMN cerebral en la que se observa retraso de la mielinización para la edad en cápsula interna y externa, con hipófisis normal. Inicia tratamiento con levotiroxina.

Evolutivamente, en infecciones repetidas que terminan en sepsis, se objetiva hiperpigmentación con ACTH alta (837 pg/ml y 215.9 pg/ml) para cortisolemias "normales" aunque inadecuadas al estado de sepsis (14.8 ug/dl y 25.4 ug/dl). Integridad del eje mineralocorticoideo e iones. Se completa estudio con test de hipoglucemia insulínica y test de ACTH llamando nuevamente la atención las cifras elevadas de ACTH y cortisolemia con pico parcial en el test de ACTH (cortisol basal 8 ug/dl-> pico 15.7 ug/dl). Se inicia hidrocortisona (10mg/m2/día) a los 18 meses de vida con mejoría de los procesos infecciosos.

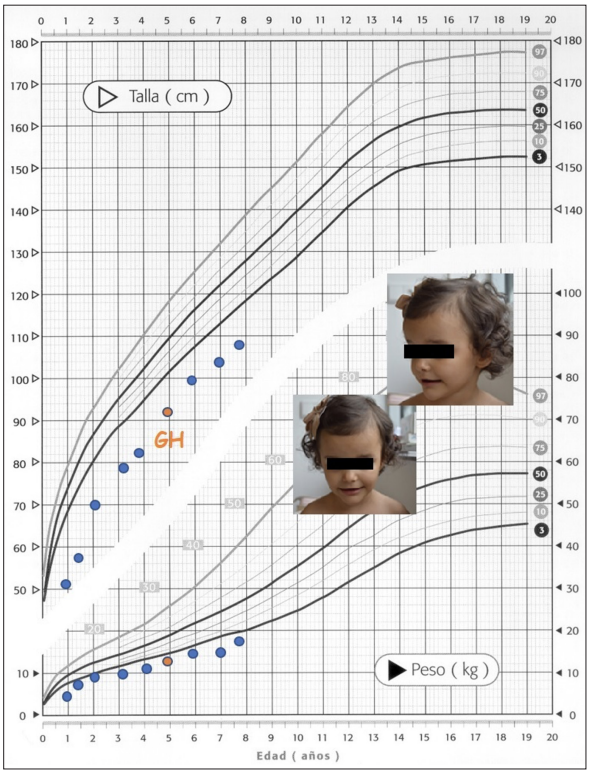
Posteriormente, los estudios de imagen realizados (ecografía, RMN abdominal) revelaron glándulas suprarrenales hipoplásicas-atróficas. Se amplió estudio de insuficiencia adrenal primaria con anticuerpos antiadrenales, ácidos grasos de cadena larga, principales genes de Síndrome de resistencia a ACTH (*MC2R* y *MRAP*), Síndrome IMAGe (CDKN1c), Silver-Russell, panel de displasias esqueléticas y panel clínico (1500 genes), siendo todos ellos negativos. La serie ósea fue anodina.

Dada la negatividad de los resultados genéticos y la evolución auxológica, se inicia tratamiento con GH a los 4 años de edad (PEG) con respuesta límite durante el primer año y estancamiento posterior, por lo que se retira 2 años después.

La reciente inclusión en exoma detectó 2 variantes en el *gen SAMD9*, de novo: la variante c.3211T>A; p.(Leu1071Met) probablemente patogénica y la variante, c.4586G>A; p.(Arg1529his), de significado clínico incierto, correspondientes al Síndrome MIRAGE.

Actualmente nuestra paciente está en seguimiento por Hematooncología, debido al riesgo de mielodisplasia; y pendiente de RMN pélvica, al no identificarse ovarios mediante ecografía.

Conclusiones
Nuestra paciente cumple la mayoría de las manifestaciones del Síndrome MIRAGE. Es un síndrome de reciente descripción, poco frecuente, cuyo diagnóstico fue tardío, mediado por las nuevas técnicas de diagnóstico molecular, como es el exoma. Poco se conoce de la evolución auxológica y la respuesta al tratamiento con GH, si bien la posibilidad de mielodisplasia limitará esta cuestión.



SP2/d2d3-172 *Genética*
RENDIMIENTO DEL ESTUDIO GENÉTICO EN LA EVALUACIÓN POR TALLA BAJA EN PEDIATRÍA
Gonzalez Alvarez, P.[1]; Murillo Vallés, M.[1]; Valls Llussà, A.[1]; Herrero Espinet, J.[2]; Ros Peña, A.[1].

[1]Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España; [2]Hospital de Calella, Calella, España.

Introducción
La talla baja es un trastorno común en niños que supone un reto asistencial tanto a nivel de diagnós-

tico clínico como molecular. Los recientes avances en genética y la implementación de las técnicas de secuenciación masiva (NGS) en los trastornos del crecimiento han demostrado la gran heterogeneidad genética de la talla baja y la existencia de fenotipos muy variados. Estas nuevas herramientas están ayudando a mejorar el diagnóstico etiológico. La ausencia de criterios clínicos homogéneos para la realización de estudios dificulta la evaluación de la eficacia de estas nuevas tecnologías.

Objetivos
Valorar el rendimiento del estudio genético en pacientes con talla baja patológica.

Materiales y métodos
Se incluyeron pacientes seguidos en una consulta de Endocrinología Pediátrica y de genética clínica de un hospital de tercer nivel que presentaban talla baja patológica y un cariotipo normal. Se consideró talla baja patológica si A: talla -3DE según población de referencia con o sin alteración analítica en eje GH-IGF1; B: talla -2,5DE con desproporción, fenotipo patológico asociado (dismorfia, cardiopatía, discapacidad intelectual…) o historia familiar de talla baja. Se excluyeron pacientes con malnutrición, en tratamiento con fármacos o enfermedades crónicas que alteran el crecimiento así como pacientes con déficit de GH por panhipopituitarismo. Se realizaron estudios genéticos (array, técnicas de NGS que incluyen tanto panel de genes o exoma clínico dirigido por HPO) de forma secuencial en base a criterios clínicos estandarizados y siempre acompañados de asesoramiento genético pre y post test. Se clasificó un estudio genético como concluyente cuando se identificó una variante patogénica o probablemente patogénica considerada como responsable de las manifestaciones del paciente.

Resultados
Se recogieron 71 pacientes (48% varones), entre los años 2018-2021 (edad media 11 años), 26 (36%) por cumplir el criterio A y 45 (63%) por cumplir el B. Además, el 44,9% eran RCIU, 38% presentaban un fenotipo patológico, 38% desproporción y 49% tenían historia familiar de talla baja.

El 84% (n=60) de los individuos fueron estudiados molecularmente. El 18% (n=11) se estudió mediante array, el 47% (n=28) mediante técnicas de NGS y el 35% (n=21) con ambas técnicas. Del total de arrays realizados (n=32, concluidos 30) solo en un caso se llegó al diagnóstico del paciente (0.03%). Del total de estudios mediante NGS (n= 49, concluidos 44), el 76% (n=37) se estudiaron mediante exoma dirigido y el resto mediante panel de genes (n=12). En el 50% de éstos, el estudio genético fue concluyente (n=18, diagnóstico clínico reflejado en la tabla 1), por lo que el rendimiento de las técnicas NGS en talla baja fue del 50%. El rendimiento del estudio de NGS fue del 50% en los dos grupos establecidos clínicamente (11 en grupo A y 7 en el grupo B), por lo que no se encontraron diferencias significativas.

Conclusiones
La caracterización clínica del individuo es fundamental para mejorar el rendimiento del estudio genético.

Las técnicas de NGS presentan una alta tasa diagnóstica (50%) a diferencia del array, que en el contexto de una talla baja patológica, tiene un bajo rendimiento.

Se requieren series más amplias para definir el rendimiento de las pruebas genéticas en la talla baja.

Nº de pacientes	*Gen*	Variante	Diagnóstico clínico
1	*ACAN*	**c.1061_1062del**	osteocondritis dissecant familiar
2	*CEP57*	c.915_925dup (hmz)	Síndrome de aneuploidía en mosaico variegada
1	*COL1A2*	c.910G>A	talla baja relacionada con COL1A2
1	*ERF*	c.1201_1202del	Síndrome de Chitayat
3	*FGFR3*	c.1144G>C c.746C>T c.1612A>G	acondroplasia/hipocondroplasia
1	*FBN1*	c.5183C>T	Displasia acromícrica
1	*FLNA*	c.6981_6984del	Displasia cardiaca valvular
1	*GH1*	c.291+1G>A	Déficit aislado de GH tipo II
1	*HNRNPK*	c.63_64delACinsCATGGA	Síndrome de Au-Kline
3	*PTPN11*	c.188A>G c.1492C>T c.417G>C	Síndrome de Noonan
1	*IHH*	c.283_285del	Braquidactilia tipo A1
1	*SHOX*	c.508G>C	Discondrosteosis de Leri-Weill
1	*TLK2*	c.1263del	Discapacidad intelectual relacionada con TLK2
1		arr[GRCh37]12p13.33p13.32(2746316_5172882)x1	Microdeleción 12p13.33

Tabla 1. Resultados genéticos concluyentes que explican la talla baja

SP2/d2d3-173 *Genética*
NUEVA VARIANTE PATOGÉNICA EN GEN SHH CAUSANTE DEL SÍNDROME DE INCISIVO CENTRAL ÚNICO DE MAXILAR SUPERIOR

García Zarzuela, A.[1]; Domínguez Riscart, J.[1]; Morales Pérez, C.[1]; Modamio-Høybjør, S.[2]; Lechuga Sancho, A.M.[1]; Heath, K.E.[2].

[1]Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España; [2]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción
El *gen Sonic Hedgehog* (*SHH*) está implicado en el desarrollo de estructuras de la línea media. Variaciones en dicho gen han sido descritas como la causa más frecuente de holoprosencefalia no sindrómica ni cromosómica (12%) además de ser causa del síndrome del incisivo central único de maxilar superior (SMMCI). Estas variaciones se heredan con un patrón de herencia autosómico dominante y presentan una penetrancia incompleta, así como una expresividad variable.

Descripción del caso
Niña de 6 años en seguimiento en nuestras consultas por talla baja de inicio postnatal y microcefalia

congénita. La antropometría neonatal fue normal (peso -1.81 DE, longitud -1.5 DE) excepto por la presencia de microcefalia (PC -2.56 DE). Al nacimiento precisó ingreso en neonatología por cuadro de cianosis generalizada coincidiendo con la lactancia, se realizó un TAC de senos paranasales y se diagnosticó de engrosamiento mucoso anterior de las fosas nasales. Además, ha precisado seguimiento en Nefrología por estenosis pieloureteral unilateral, en Cardiología por comunicación interventricular y en Neurología por TDAH. En la exploración destaca un peso -2.26 DE, talla -2.17 DE, PC -5.89 DE, talla sentado -0.77 DE y braza normal, así como un incisivo central superior único (Imagen 1) y una desviación del tabique nasal sin otros rasgos dismórficos. Por otro lado, la madre presenta un fenotipo similar con una talla en -3.13 DE.

Entre las pruebas complementarias realizadas encontramos una analítica sanguínea de primer nivel para talla baja y RNM craneal. Ante la normalidad de todas ellas, se decide realizar estudios genéticos para talla baja incluyendo cariotipo y un panel de secuenciación masiva. En el panel se detecta una variante patogénica en el gen *SHH* (NM_000193.3:c.449C>T; p.(Thr150Met)) no descrita previamente en la literatura. Dado el carácter autosómico dominante se ha solicitado estudio de segregación a los progenitores y hermana.

Discusión y conclusiones
Dentro del espectro fenotípico de las mutaciones del gen *SHH* encontramos: holoprosencefalia (aunque lo más común es que no asocien dicho hallazgo), microcefalia (33%), dismorfias faciales (hipoplasia medio facial, hipotelorismo, raíz nasal plana, fisura labial/palatina y un único incisivo central superior), obstrucción congénita de la vía respiratoria nasal (90%), hipopituitarismo (15%) (pudiendo condicionar una talla baja por déficit de GH) y discapacidad intelectual (50%). De forma menos frecuente podemos encontrar asociadas malformaciones cardiacas o genitourinarias.



Para concluir
- Variaciones en el gen *SHH* se asocia a holoprosencefalia y a Síndrome de Incisivo Central Único de Maxilar Superior (SMMCI).
- Dado que las pruebas de imagen cerebrales de nuestra paciente son normales, el diagnóstico más plausible es SMMCI.
- Los datos que apoyan nuestro diagnóstico son: Incisivo central superior único, talla baja, microcefalia, alteraciones de la vía respiratoria nasal, malformaciones cardiacas y malformaciones genitourinarias.

SP2/d2d3-174 *Genética*
MUTACIÓN P.E139D EN *PTPN11*: UNA VARIANTE ASOCIADA A TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN

Carcavilla, A.[1]; García Miñaúr, S.[1]; Ballester Herrera, M.J.[2]; Salamanca Fresno, L.[1]; Ezquieta Zubicaray, B.[3]; González Casado, I.[1].

[1]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [2]Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España; [3]Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Introducción
El síndrome de Noonan (SN) presenta entre sus manifestaciones clínicas una predisposición al desarrollo de neoplasias, con un riesgo que se estima unas 8 veces superior al de la población general. Aunque existen algunas variantes asociadas a un riesgo más elevado de neoplasias hematológicas, no hay datos concluyentes acerca de variantes relacionadas con el desarrollo de tumores cerebrales. En particular, la variante p.(Glu139Asp) (p.E139D) en *PTPN11* se ha identificado en algunos pacientes con tumores del sistema nervioso central (SNC), aunque se desconoce el riesgo asociado a la misma.

Objetivos
Describir la prevalencia de neoplasias y sus características en pacientes con síndrome de Noonan por la variante p.E139D en *PTPN11*.

Pacientes y métodos
Se recogieron datos clínicos, de imagen y anatomopatológicos en pacientes con SN debido a la variante p.E139D en *PTPN11*.

Resultados
Se obtuvieron datos de 7 pacientes (3 mujeres) pertenecientes a 5 familias con la variante p.E139D en *PTPN11*, cuyos datos clínicos se resumen en la Tabla 1. En 3 de ellos se diagnosticó un tumor del SNC, y en un cuarto un linfoma de Hodgkin. La edad de diagnóstico de los tumores cerebrales fueron 6, 7 y 11 años; el linfoma de Hodgkin fue diagnosticado a los 35 años. Los tumores cerebrales fueron de estirpe glial. Uno de los pacientes no se ha operado de momento, y las imágenes son compatibles con un tumor disembrioplástico neuroepitelial (DNET),

un tumor descrito en pacientes con SN. El paciente llevaba en tratamiento con rhGH 7 años, y se habían descartado lesiones en el SNC mediante una resonancia magnética craneal (RNM) antes de iniciarlo. La lesión se detectó al realizar una RNM por una crisis epiléptica focal. Los otros dos pacientes fueron operados y se diagnosticaron de un tumor glioneural formador de rosetas, uno de ellos en el cuarto ventrículo, y el otro en vermis cerebeloso.

Conclusiones
En nuestra cohorte, los pacientes con la variante p.E139D tienen un riesgo elevado de desarrollar neoplasias, en particular tumores del SNC de estirpe glial. Dos de nuestros pacientes fueron diagnosticados de un tumor glioneural formador de rosetas, un tumor propio de personas de mediana edad descrito previamente en un único paciente con SN, de genotipo desconocido. Se debe mantener un umbral bajo para la solicitud de pruebas de imagen en pacientes con SN ante la presencia de clínica neurológica.

Tabla 1. Características clínicas y anatómicas de los pacientes.

Familia	Sexo	Edad último seguimiento	Tumor	Localización	Edad diagnóstico	Clínica	Tratamiento	GH
1	M	25	-	-	-	-	-	No
2	V	7	TGNFR	4º ventrículo	7	Vómitos	Cirugía	No
3	V	11	DNET	Multifocal	11	Crisis	Expectante	7 años
3	V	45	Linfoma Hodgkin	-	35	Adenopatías	Quimioterapia	No
4	M	8	-	-	-	-	-	No
4	M	33	-	-	-	-	-	No
5	V	10	TGNFR	Vermis	7	Diplejia espástica	Cirugía	No

M: Mujer; V: Varón; TGNFR: Tumor glioneuronal formador de rosetas.

SP2/d2d3-175 *Genética*
ESPECTRO CLÍNICO Y MOLECULAR DEL SÍNDROME PTEN HAMARTOMATOSO

Silva Hernández, M.; Buceta Cuéllar, L.; Carcavilla Urquí, A.; García Miñaur, S.; López Gutiérrez, J.C.; González Casado, I..

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción
El síndrome PTEN hamartomatoso (SPH) es un trastorno de predisposición al cáncer de herencia autosómica dominante debido a mutaciones germinales en el gen supresor de tumores PTEN. El SPH engloba un espectro de síndromes clínicos que incluye el síndrome de Cowden, el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcava y el síndrome Proteus-*like*. Los pacientes con SPH tienen un riesgo aumentado de desarrollar tumores malignos de mama, útero, riñón, intestino, piel y tiroides, entre otras manifestaciones clínicas.

Objetivo
Describir las características clínicas y moleculares de los pacientes con diagnóstico de SPH.

Material y método
Se realiza una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de SPH. Se procedió a la recogida mediante una base de datos estandarizada diseñada a tal efecto.

Resultados
Se obtuvieron datos de 10 pacientes (4 mujeres y 6 varones) con confirmación genética (Tabla 1). La mediana de edad era 10,29 años.

Los motivos de consulta más frecuentes fueron la macrocefalia (30%) y las malformaciones arteriovenosas (20%).

Las características asociadas al síndrome más frecuentes fueron las lesiones cutáneo-mucosas (presentes en el 80%), seguidas de alteraciones tiroideas y de macrocefalia (registradas ambas en un 70%).

De los 6 varones, 4 de ellos presentaban lentiginosis en el pene, uno de ellos de forma aislada y el resto asociada a otras lesiones.

En los 7 pacientes diagnosticados de alteraciones tiroideas se identificaron nódulos tiroideos; uno de ellos (el segundo paciente más longevo, con 25 años de edad) presentaba un carcinoma folicular de tiroides, siendo éste el motivo de estudio.

En todos los pacientes en edad pediátrica (7/10) se había llevado a cabo cribado ecográfico tiroideo; la mediana de edad de inicio del cribado fue de 10 años. La edad más precoz a la que se detectó una alteración tiroidea fue de 5 años (nódulo tiroideo), si bien la edad más precoz a la que se identificó una

Sheet1

Edad Dx.	Lesiones cutáneo-mucosas	MAV	TEA
0,5	Tumor vascular y lentiginosis pene (LP)	0	0
9,7	No	0	0
10,9	Lentiginosis en pene	0	0
4,5	Lipoma	0	0
9,0	Hamartoma	1	0
12,1	Lipoma, hamartoma y LP	1	0
5,8	Hamartoma y lentiginosis pene	0	1
18,3	No	1	1
41,2	Lipoma, hamartoma, fibroma y LP	0	1
25,9	Lipoma	1	0
	Anomalías tiroideas	Macrocef	Sirolimus
	No	1	0
	Nódulo tiroideo	1	0
	Nódulo tiroideo	1	0
	No	1	0
	Nódulo tiroideo	ND	1
	Nódulo, disfunción y Adenoma tiroideo	1	0
LEYENDA	Nódulo tiroideo	1	0
0 = NO	No	0	1
1 = SÍ	Nódulo tiroideo, disfunción y bocio	1	0
ND = No disponible	Carcinoma folicular de tiroides	0	0

GENÉTICA	Pólipos GI
p.(Pro246Leufs*6)	0
p.(Tyr155Cys)	0
p.(Tyr155Cys)	0
p.(Tyr178*)	0
p.(Leu325Pro)	0
p.(Arg130Stop)	0
Deleción en 10q23	1
(c.209+1G>A)	0
p.(Lys342del)	1
Deleción de 72 Kb que afecta al gen.	0

lesión que justificara exéresis quirúrgica fueron los 11 años.

En los 2 pacientes que presentaron malformaciones arterio-venosas, se inició tratamiento con sirólimus, inhibidor de mTOR (implicado en la vía de señalización de PTEN).

Conclusiones
Los pacientes que presenten alteraciones tiroideas y lesiones cutáneo-mucosas, sobre todo si asocian macrocefalia, trastornos del neurodesarrollo o pólipos gastrointestinales, deben ser evaluados genéticamente para descartar mutaciones en el gen PTEN.

Si bien en edad pediátrica la patología tiroidea maligna es excepcional al diagnóstico, se precisa de seguimiento para vigilar su posible aparición, en particular a partir de los 10 años

SP2/d2d3-176 *Genética*
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ENDOCRINOLÓGICAS DE PACIENTES CON SÍNDROME DE KABUKI
Mora Sitjà, M.[1]; Riaño Galán, I.[2]; Pretel Echaburu, C.[3]; Sanz Fernández, M.[1]; Lopez-Herce Arteta, E.[1]; Seoane Reula, E.[1]; Rodríguez Sanchez, A.[1]; Ramón Krauel, M.[3].

[1]Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; [2]Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España; [3]Fundació Hospital Sant Joan de Déu, Martorell, España.

Introducción
El síndrome de Kabuki (SK) es un síndrome infrecuente. Su incidencia se estima en 1/32000. Presenta características faciales típicas (fisuras palpebrales largas, cejas arqueadas, eversión de párpados inferiores), retraso crecimiento postnatal, discapacidad intelectual, junto con otras anomalías congénitas. Base genética conocida en el 80-90% de los casos, predominando variantes patogénicas en KMT2D (75%) y, en menor frecuencia, en KDM6A.

A nivel endocrinológico se describe la presencia talla baja, obesidad, telarquia prematura no evolutiva e hipoglucemias. El tratamiento con hormona de crecimiento no se incluye en las indicaciones actuales aprobadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, sin embargo, se han publicado algunos pacientes tratados con rhGH con buena respuesta.

Objetivos
Describir las características clínicas y manifestaciones endocrinológicas de una cohorte de pacientes con SK.

Pacientes y métodos
Estudio colaborativo multicéntrico, retrospectivo y descriptivo, mediante revisión de historias clínicas, de una cohorte de pacientes pediátricos con SK en seguimiento en consultas de Endocrinología de 3 hospitales de nuestro país.

Resultados
Se revisan estudios genéticos, características clínicas y bioquímicas de 14 pacientes con SK. Seis varones y 8 mujeres. La edad media en el momento del estudio fue 11.7 años (4.86-18.01). El 85% de los pacientes (12/14) presentaban alteraciones en el gen KMT2D, 1 paciente en el gen KDM6A y en 1 no se encontró la alteración patogénica.

El Z score medio de la longitud al nacimiento fue -0.70 y el Z score medio del peso fue -0.36. El Z score medio de la longitud y peso al año de vida fueron de -1.93 DS y -2.53 DS, respectivamente.

Diez de los 14 pacientes presentaban cardiopatía (71%), siendo las más frecuentes la comunicación interventricular (5/10) y la coartación aórtica (4/10). Trece pacientes (92%) presentaron hipotonía, 9 pacientes dificultades en la alimentación (64%) y 4 de ellos requirieron sonda nasogástrica. Uno de los pacientes presentó fisura palatina. Un paciente diagnosticado de escolisosis leve y otro paciente de cifosis.

Siete pacientes presentaban hipogammaglobulinemia (IgA, IgG), 2 linfopenia y 2 trombocitopenia autoinmune. En una paciente se diagnosticó rabdomiosarcoma de orofaringe a los 17 años.

En 3 pacientes se objetivaron hipoglucemias transitorias de origen incierto, de inicio en período neonatal en unos de ellos.

Dos de los 6 varones tuvieron criptorquidia. Una paciente presentó telarquia prematura no evolutiva. La pubertad fue normal en todos los pacientes púberes. Ningún paciente presentó alteración en la función tiroidea. El Z score medio del IMC ha sido 1.46 DS, con un paciente con obesidad (3.8 DS).
El 64 % de los pacientes (9/14) han presentado una talla inferior a -2DS. El Z score medio de la talla ha sido -2.39 DS con valores normales de factores de crecimiento. Un paciente ha recibido tratamiento con rhGH (IgF1 normal 272 µg/L, test de estímulo: pico GH 2.4 ng/ml). Se inició a los 8 años, con buena respuesta (-3.48 DS a -1.2 DS).

Conclusión
En nuestra serie las características clínicas encontradas coinciden con las descritas en la literatura.

Es característico una longitud normal al nacer con talla baja postnatal de inicio el primer año de vida.

La mayoría de pacientes presentan talla baja, con factores de crecimiento normales. Se precisan más estudios para establecer las bases etiológicas del hipocrecimiento y los potenciales riesgos –beneficios del tratamiento con hormona de crecimiento.

SP2/d2d3-177 *Genética*
SÍNDROME DE TEMPLE – OTRO EJEMPLO DE DISOMÍA UNIPARENTAL MATERNA
Tirado Capistros, M.; Carreras González, G.; Navarro Romero, A.; Serra, C.; Boronat, S..

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

Introducción
El síndrome de Temple es una enfermedad genética con una prevalencia <1/1.000.000. Es una enfermedad de imprinting en los que la mayoría de los casos son causados por disomía uniparental materna del cromosoma 14. A nivel endocrinológico se caracteriza por retraso del crecimiento pre- y postnatal, obesidad central de inicio precoz y pubertad prematura. A nivel extra-endocrinológico presenta dificultades en la alimentación, hipotonía muscular, retraso del desarrollo psicomotor, leve dismorfia facial y anomalías óseas variables.

Descripción del caso
Niña de 18 años, en seguimiento en endocrinología pediátrica desde los 21 meses por enlentecimiento del crecimiento.

Antecedentes perinatales: embarazo sin incidencias, con parto a término (37+5 semanas), pequeño para edad gestacional por peso y longitud (Peso 1950g = -2.54 DE; longitud 42 cm = -3.68 DE). Presenta hipoglucemias neonatales autolimitadas, dificultad para la succión e hipotonía generalizada. Estudio infeccioso, metabólico y neurológico sin alteraciones. Pendiente al alta estudio genético de Prader-Willi, con resultado negativo.

En la primera visita presenta talla baja (-4.34 DE) con estancamiento de velocidad de crecimiento marcada, así como exploración física con dedos cortos, raíz nasal amplia y frente prominente. Ante criterios clínicos de posible déficit de hormona de crecimiento (GH), a los 2 años se realiza prueba de estímulo, con resultado patológico, y se inicia terapia con GH recombinante (rhGH) a dosis sustitutivas. Buena respuesta inicial al tratamiento, con talla por encima de -2 DE a los 4,5 años. A los 5 años presenta epifisiolisis de la cabeza femoral derecha.

A nivel puberal, inicia botón mamario progresivo bilateral a los 6 años. Se realiza estudio que muestra test de estimulación con análogos de GnRH compatible con pubertad precoz (pico LH 18,7 UI/L), edad ósea discretamente avanzada respecto a edad cronológica y RM hipofisaria normal. Se inicia tratamiento frenador de pubertad a los 6 años y 5 meses, que se retira posteriormente a los 10 años y 6 meses, con edad ósea de 11 años. Menarquia a los 3 años de retirada de tratamiento, con irregularidades menstruales, por lo que se realiza perfil gonadal y androgénico, sin alteraciones.

Se retira tratamiento con rhGH a los 14 años por aceleración de edad ósea, con talla final de 146,4 cm (-2.68 DE). En los controles analíticos seriados durante el tratamiento con rhGH se objetiva hipotiroidismo de origen central, por lo que se inicia tratamiento sustitutivo con levotiroxina, que no se puede suspender tras retirada de rhGH por persistencia de T4 libre baja.

Durante el seguimiento presenta sobrepeso, que evoluciona de forma progresiva a obesidad de predominio abdominal, que podría contribuir a las alteraciones menstruales. No otras comorbilidades asociadas. Se observan también problemas en el aprendizaje, con un coeficiente intelectual normal/bajo y ligero déficit de atención, así como problemas de ansiedad.

Ante las múltiples afectaciones endocrinológicas y neuro-psicológicas, a los 16 años se deriva al servicio de genética clínica, que realiza array y MLPA con estudio compatible con síndrome de Temple por disomía uniparental materna.

Conclusiones
El síndrome de Temple es un síndrome de origen genético de poca prevalencia, pero que debemos conocer dadas las alteraciones endocrinológicas que implica. La genética en estos casos nos ayuda a poder estudiar otras posibles manifestaciones asociadas no presentes en el momento del diagnóstico, así como para dar consejo genético a las familias.

SP2/d2d3-178 *Genética*
ALTERACIONES GENÉTICAS Y ENDOCRINOLÓGICAS EN UNA COHORTE DE PACIENTES AFECTOS DE RASOPATÍA
Prieto Matos, P.[1]; Pablos López, A.[1]; Bahillo Curieses, M.P.[2]; Regueras Santos, L.[3]; Lacal Romero, J.[4]; Bajo, A.F.[1]; Martín, M.[1]; Isidoro García, M.[1].

[1]Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España; [2]Hospital Clínico de Valladolid, Valladolid, España; [3]Hospital de León, Leon, España; [4]Universidad de Salamanca, Salamanca, España.

Introducción
Variantes en la línea germinal en genes de la vía RAS-MAPK se asocian a Rasopatías, un grupo de

trastornos que incluyen el Síndrome de Noonan (SN), la Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y otros. Todas los tipos de Rasopatías tienen en común diferentes grados de afectación en distintos órganos y sistemas (incluyendo el endocrinológico). Desde el punto de vista etiológico hay varios genes implicados, pudiendo, un mismo gen, ser causa de dintintos tipos de Rasopatía.

Objetivo
describir los genes y sus variantes genéticas de pacientes con Rasopatía describiendo sus alteraciones endocrinológicas, con un especial relevancia en la talla baja, según el diagnóstico que presenten.

Pacientes y métodos
estudio multicéntrico retrospectivo de pacientes con el diagnóstico de Rasopatía que presentan estudio genético alterado. Se recogen datos del tipo de diagnóstico, estudio genético, talla, talla diana, talla de los progenitores. Se analizan los resultados con SPSS 17.0 (significación p<0.05).

Resultados
Se recogen un total de 100 pacientes, 47% NF1 (5 NF1 Noonan like), 47% SN (4 SN con lentiginosis múltiple, 1 SN con pelo anagen, 1 SN con variante en *CBL*) y 6% otros (2 Costello, 2 Cardiofaciocutáneo, 2 Legius).

Los genes implicados, por orden de frecuencia, fueron *NF1* (47%), *PTPN11* (34%), *SOS1* (4%), *BRAF* (3%), *HRAS* (1%), *LZTR1* (2%), *SPRED* (2%) Y OTROS (*CBL, KRAS, MAP2K2, RAF1, RRAS, SHOC2*). Todas las variantes de PTPN11 eran tipo *missense*, en NF1 las más frecuentes eran las *missense* (45%) y posteriormente las *nonsense* y las que afectaban al *splicing* (17,5% respectivamente). Del resto de genes predominaron las variantes *missense* (76,9%). De los pacientes en los que se realizó estudio de segregación (88) se encontró que en el 63,6% la variante era de novo, 17,6% heredada de la madre y 19,3% del padre.

El 58% presentaba talla baja, estando presente en el 76,7% de los SN y en el 35% de las NF1, existían diferencias (p<0,001) en las DE de talla (-2,45±1,4 en el SN vs -1,3±1,52 las NF1). Existían diferencias (p<0,001) entre la talla -1,92±1,46 DE y la talla diana -0,8±0,95 DE. El 7,1% de las NF1 presentaban algún tipo de alteración en la función tiroidea, estando presente en el 25,6% de los SN. Alguna alteración nutricional o digestiva presentaron el 42,9% de los SN y el 17,8% de las NF1. Alteración cardíaca presentaron el 53,5% de los SN y un 13,6% de las NF1. Por último, algún tipo de alteración oncológica (glioma, hamartoma, leucemia u otros) presentaron el 7,3% de los SN y el 52,3% de las NF1

Conclusiones
Los SN y las NF1 son las Rasopatías más frecuentes, siendo los genes *NF1* y *PTPN11* en los que más alteraciones se encuentran y las variantes *missense* las más encontradas. Los SN presentan más alteraciones endocrinológicas que las NF1 con una mayor prevalencia de talla baja y alteraciones tiroideas.

SP2/d2d3-179 *Gónadas - Pubertad*
SÍNDROME DE MCCUNE ALBRIGHT: PRESENTACIÓN, DIAGNÓSTICO Y NUEVOS TRATAMIENTOS
Ventura Espejo, L.; Gelabert Fernández, C.A.; Moratalla Jareño, E.; Martínez González, I.; Castro Corral, L.; Caimari Jaume, M..

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España.

I*ntroducción*
El síndrome de McCune-Albright (SMA) es una enfermedad multisistémica cuyas manifestaciones típicas consisten en displasia fibrosa poliostótica, manchas café con leche e hiperfunción endocrina autónoma. El diagnóstico es clínico, se deben objetivar 2 de estas 3 características. Está producido por mutaciones somáticas durante el desarrollo embrionario en el gen de la subunidad Gs-alfa de la proteína G (GNAS, 20q13.32). La confirmación genética sobre el tejido afecto no es siempre demostrable.

Descripción del caso / evolución
Presentamos el caso de una niña de 6 años y 2 meses remitida por pubertad precoz (PP) ante botón mamario (S2) y menarquia a los 6 años y 1 mes.

En seguimiento previo en hospital comarcal por telarquia y pubarquia a los 4 años de edad. Se realiza ecografía abdominal con ovarios y útero prepuberales; analítica sanguínea con FSH 1,19mUI/mL, LH 0,01mUI/mL, 17-beta-estradiol 11pg/mL, hormonas suprarrenales y marcadores tumorales normales; test de luforán prepuberal (pico LH 0,91mUI/mL); y edad ósea de 6 años, con posterior desaparición de botón mamario y pubarquia.

A la exploración física presenta peso 21,6Kg (-0,21 DE), talla 121,8cm (0,88 DE), tensión arterial 107/72 mmHg (p82/p66), mancha café con leche en espalda y S2 con hiperpigmentación areolar, sin pubarquia ni axilarquia, que en 3 semanas evoluciona a S3. Se efectúa ecografía abdominal que muestra útero post-puberal, ovario izquierdo de 2x1.7x1.7cm, con folículo de 1,5cm de aspecto funcionante y ovario derecho de 1x0.8x0.9cm; edad ósea de 7 años; analítica con 17-beta-estradiol de 244pg/ml (Tanner III: 0-86), hiperprolactinemia de 30,67ng/ml (5,18-26,5), gonadotropinas y marcado-

res tumorales normales; y test de luforán prepuberal (pico FSH 0,37mUI/mL y pico LH <0,5mUI/mL).

Ante PP periférica se amplía estudio con RMN cerebral, normal, y RMN abdominal en la que destaca lesión quística anexial izquierda de 4 cm y 12 cc (aumentada respecto a ecografía previa), sugestiva de quiste funcional y útero post-puberal, de 60 mm de longitud, cuerpo/cérvix >1 y línea endometrial prominente (5 mm). Se solicita serie ósea que identifica varias lesiones esclerosas sin reacción perióstica ni rotura cortical, sugestivas de displasia fibrosa.

Ante PP periférica, displasia fibrosa poliostótica y mancha café con leche se realiza diagnóstico de SMA. Se completa estudio con cortisol, ACTH, PTH, hormonas tiroideas, IGF-1, IGFBP3 y test de sobrecarga oral de glucosa, normales. En control ecográfico al mes encontramos disminución de quiste ovárico a 6cc. Se inicia tratamiento con Letrozol a 1,5mg/m^2/día.

A los 3 meses presenta desaparición de botón mamario con 17-beta- estradiol < 24pg/mL y control ecográfico con resolución total del quiste ovárico. Estudio genético en sangre periférica negativo, pendiente de realizar en biopsia de piel.

Conclusiones

- Importancia del diagnóstico diferencial de la PP y pensar en el SMA en la PP periférica si asocia otras características.
- Un test genético en suero negativo o en una biopsia que no contenga tejido afecto podría conducir a un error diagnóstico dado el origen molecular de la enfermedad, basada en mutaciones estructurales que constituyen mosaicos y que, por tanto, no están presentes en todas las células.
- Subrayar el uso de los nuevos tratamientos descritos el SMA. En nuestro caso observamos la efectividad del tratamiento con letrozol tanto en la regresión de los caracteres sexuales secundarios como en la desaparición del quiste ovárico y el sangrado menstrual.
- Por último, recordar la necesidad del seguimiento multidisciplinar de estas pacientes.

SP2/d2d3-180 *Gónadas - Pubertad*

DIFICULTADES EN EL MANEJO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO DE UNA NIÑA CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL QUE PRESENTA ABSCESOS ESTÉRILES COMO COMPLICACIÓN DEL TRATAMIENTO CON TRIPTORELINA

Garnier Rodríguez, M.B.; Alonso Ortega, S.; Marín Viñuales, A.; Gómez Díaz, D.; Ovejero García, M.T.; Molina Suárez, R..

Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, España.

Introducción

Los análogos de GnRH (aGnRH) son el tratamiento de elección de la pubertad precoz central desde hace más de 30 años. Existen varias formulaciones y principios activos. Los más utilizados son Triptorelina y Leuprolide im de liberación prolongada administrados de forma mensual o trimestral. La elección del fármaco dependerá de la experiencia del médico, la disponibilidad del fármaco y las necesidades del paciente.

Descripción del Caso

Niña de 5 años de edad con telarquia bilateral desde los 2 meses de edad.

Se trata de una recién nacida a término, adecuada para la edad gestacional. Embarazo y período perinatal normales. Madre con menarquia a los 11 años, sin otros antecedentes de interés.

Durante el seguimiento ambulatorio se objetiva persistencia de la telarquia bilateral a los 3 años y 7 meses de edad. En ese momento presenta una edad ósea de 4,5 años, una ecografía pélvica prepuberal, un test con Gonadorelina con un pico de LH a los 60 min de 9,65 mU/ml y una RNM de cráneo e hipofisaria normal. Ante estos resultados poco concluyentes, se mantiene actitud expectante con vigilancia estrecha asumiendo un período de minipubertad anormalmente prolongado. A los 4 años y 3 meses persiste la telarquia bilateral fluctuante y un aumento de la velocidad de crecimiento (VC). Se realiza nuevo test de estímulo con Leuprorelina con un pico de LH a los 180 min de 6,89 mUI/mL. Tras dos test de LH-RH patológicos, se inicia tratamiento con Triptorelina im 1,87 mg cada 28 días.

Como complicación, en la primera administración de Triptorelina presentó en la zona de inyección (glúteo izquierdo) un absceso que duró 4 semanas a pesar de tratamiento antibiótico precoz con amoxicilina ácido clavulánico a 50 mg/kg/día durante 7 días. Continuó el tratamiento con Triptorelina im durante 5 meses más cambiando la zona de inyección. Tras todas las inyecciones presentó un cuadro similar. La tercera dosis fue administrada en el glúteo derecho y el absceso formado drenó de forma espontánea a las 4 semanas de evolución. La 5ª dosis fue administrada en el deltoides derecho y como complicación presentó una urticaria a las 24 horas que se extendía hasta la mano y una induración dolorosa de 3 cm de diámetro en la zona de punción que tardó tres semanas en resolverse. Clínicamente la telarquia se mantuvo igual, la VC aumentada (p>99, 2.38 DE) y las gonadotropinas y estradiol basales preburales.



Ante estos hallazgos se suspendió el tratamiento con aGnRH. Además, se le realizaron pruebas de alergia a Triptorelina que fueron negativas.

A los 5 años presenta una telarquia en estadío Tanner 2-3 con tejido mamario blando y una VC aumentada (p98, +2.28 SDS), una ecografía puberal con relación cuerpo-cuello 2/1 y una edad ósea acorde. Se repite test con Gonadorelina con pico de LH a los 30 min de 6,64 mU/ml. De momento, se mantiene actitud expectante sin tratamiento.

Conclusiones

- No siempre es fácil discernir entre una minipubertad prolongada y una pubertad precoz en edades límite.
- En general, las complicaciones de Triptorelina y Leuprolide de liberación prolongada, tanto mensual como trimestral, son similares.
- Los abscesos estériles son una complicación rara de los aGnRH siendo más frecuentes tras la admistración de Leuprolide que de Triptorelina im.
- Se ha descrito la resistencia a GnRHa después de abscesos estériles.

SP2/d2d3-181 *Gónadas - Pubertad*

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO CONGÉNITO: CUANDO MENDEL NO LO EXPLICA TODO

Pablos López, A.; Alonso Diez, C.; Bajo Delgado, A.F.; Martín Martín, M.M.; Marcos Vadillo, E.; Prieto Matos, P..

Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.

Introducción

El síndrome de Kallmann-Maestre es una enfermedad genética que consiste en la asociación de hipogonadismo hipogonadotrópico (HH), pudiendo asociar anosmia o hiposmia. Su incidencia en varones es de 1/10.000, resultando cuatro veces menos frecuente en mujeres.

La mayoría de los casos se diagnostican en la adolescencia por ausencia de desarrollo puberal, siendo el 80% de ellos esporádicos, aunque se han descrito casos familiares.

El diagnóstico definitivo se establece mediante estudio genético, presentando de forma habitual una herencia ligada a X, autosómica dominante o recesiva, habiéndose demostrado en los últimos años la importancia de la herencia digénica u oligogénica en su etiología.

Presentamos el caso de una paciente con HH que presenta variantes en dos genes relacionados con HH.

Descripción del Caso

Mujer en seguimiento en Endocrinología Infantil por talla baja. En la exploración física a los 15 años se objetiva ausencia de desarrollo puberal, con Tanner I (S1 P3 A2).

Se realiza estudio de hipogonadismo, con analítica con perfil hormonal completo (FSH 0'2 mU/mL, LH <0'01 mU/mL, estradiol 6'59 pg/mL, HAM 2'75 ng/mL), test de LHRH (con pico de LH de 2'20 mU/mL), autoinmunidad (anticuerpos antiTPO positivos, con función tiroidea normal), cariotipo (46XX), RMN craneal (sin alteraciones) y ecografía abdominal (útero y ovarios de morfología y tamaño prepuberales). La exploración del resto de ejes hipotálamo-hipofisarios no mostró alteraciones. La densitometría ósea muestra valores de densidad ósea inferiores a los esperados.

Ante la sospecha de HH, se solicita estudio genético y se inicia terapia de reemplazo hormonal con parches de estradiol en dosis crecientes.

El estudio genético confirma dos variantes en heterocigosis relacionadas con HH. Se describe una variante *missense* de significado incierto en el gen *ANOS1* (NM_000216.4:c536A>G, (p.Tyr179Cys)), asociada a HH1 con o sin anosmia, heredada vía materna, así como una variante *missense* en *PROKR2* (NM_144773.4:c.518T>G, (p.Leu173Arg)), probablemente patogénica, asociada a HH3 con o sin anosmia, procedente del padre.

Tanto el gen de la anosmina (*ANOS1*) como el del receptor de la procinetina (*PROKR2*) están asociados al síndrome de Kallman y este último también al HH idiopático normosómico (sin anosmia).

El gen *ANOS1* presenta una herencia recesiva ligada al X. Por otra parte, las mutaciones en *PROKR2* aparecen habitualmente en heterocigosis, siendo la herencia mayoritariamente autosómica dominante y oligogénica, aunque se han descrito casos de herencia digénica con mutaciones en el gen *PROKR2* y *KAL1*.

Evolución y Conclusiones
El HH constituye un reto diagnóstico, particularmente en la adolescencia, donde se ha de establecer un diagnóstico diferencial con el retraso constitucional del crecimiento o el retraso puberal. Es importante su sospecha clínica para el inicio precoz del tratamiento, que repercute no solo a nivel puberal, sino también óseo, metabólico y psicológico.

Únicamente el 40% de los pacientes con HH presenta una mutación en genes conocidos. Este hecho, unido a la variable expresividad clínica y penetrancia incompleta, hace aún más difícil el diagnóstico. Sin embargo, los avances en secuenciación masiva han revolucionado el análisis genético de esta enfermedad.

SP2/d2d3-182 *Gónadas - Pubertad*
BUSCANDO EL BISFENOL A (BPA)
Grau Bolado, G.[1]; Andrade Lodeiro, F.[2]; Vela De Sojo, A.[1]; Lopez Oceja, R.[3]; Villalba Cabrera, A.M.[4]; Rica Etxebarria, I.[5].

[1]Hospital Universitario Cruces. Biocruces. CIBERER, Barakaldo, España; [2]Metabolomics and Proteomics Platform, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, España; [3]Metabolomics and Proteomics Platform, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, España; [4]Hospital Universitario Cruces. Biocruces, Barakaldo, España; [5]Hospital Universitario Cruces. Biocruces. CIBERER. CIBERDEM, Barakaldo, España.

Introducción
El desarrollo científico-tecnológico ha permitido la aparición de una gran cantidad de productos manufacturados generando una mayor exposición de la población a xenobióticos que causan efectos adversos. Aquellos que interfieren en el funcionamiento hormonal se conocen como disruptores endocrinos (DE). En la larga lista de DE hay múltiples compuestos naturales y numerosos químicos sintéticos como el bisfenol A (BPA).

El BPA se utiliza para la producción de plásticos usados en productos comunes, como son los envases, biberones, juguetes, medios digitales, etc. Diversos estudios han demostrado su capacidad para alterar la regulación de genes relevantes para el desarrollo, inhibir la síntesis de hormonas sexuales e inducir la proliferación de células cancerígenas en los órganos sexuales. Además, su exposición ambiental está asociada con anormalidades reproductivas y conductuales. Todo ello hace que se a necesaria la realización de estudios en la edad pediátrica que evalúen la exposición a BPA (por ingestión, inhalación y absorción dérmica) y su relación con patología endocrinológica.

Objetivos
Determinar la concentración urinaria de BPA (UBPA) en niñ@s entre 5 y 12 años con variantes de pubertad precoz (PP) y en niños con ginecomastia. Valorar una posible asociación entre la presencia de niveles elevados de BPA en orina y la clínica estudiada.

Material y métodos
Estudio prospectivo observacional. Se estudió al azar a 35 niñ@s que consultaron por variantes de PP y/o ginecomastia en la sección de Endocrinología Infantil de un hospital terciario (03/2020-06/2021). En todos los casos se realizó la determinación de UBPA en la primera micción de la mañana utilizando la extracción en fase sólida cómo método de la preparación de la muestra, la cromatografía de gases para separar compuestos, y la espectrometría de masas para la detección y cuantificación de UBPA. También se llevó a cabo el estudio hormonal y marcadores tumorales según motivo de consulta (testosterona, estradiol, LH, FSH, DHEAS, 17 hidroxiprogesterona, prolactina, α-fetoproteína, β-hCG y test de LHRH). Se recogieron datos poblacionales (lugar de residencia), antecedentes personales y familiares de interés, edad de inicio de los síntomas, contacto con DE, desarrollo puberal, grado de ginecomastia y valor de edad ósea al diagnóstico. El estudio fue aprobado por la comisión de ética del hospital firmando los participantes y sus representantes legales consentimiento informado.

Resultados
Se validaron 31 determinaciones de UBPA de los 35 pacientes inicialmente reclutados (19 niñas y 12 niños): 6 niños con ginecomastia y 25 casos con variantes de PP [pubarquia (12), telarquia (8), pubertad temprana (2), adrenarquia (1), menarquia (1) y PP verdadera (1)]. Sólo un niño con ginecomastia refería uso habitual de un posible disruptor hormonal (árbol de té). Los resultados hormonales fueron normales en todos los casos salvo en una niña de 7 años con PP verdadera. En dos casos (6,5%) los niveles de UBPA estuvieron elevados (ginecomastia y pubertad temprana en una niña). No se encontró relación entre las concentraciones de UBPA y el diagnóstico o las variables hormonales. No se encontró relación entre las cifras de UBPA y el lugar de residencia.

Comentarios
El escaso número muestral no permite establecer asociaciones entre BPA y variantes de PP y/o gine-

comastia, pero la extrapolación del 6,5% de niños expuestos a la población general puede ser transcendente.

La elevada presencia de DE en nuestro medio requiere estudios amplios y bien diseñados para evaluar su exposición y consecuencias en la edad pediátrica.

SP2/d2d3-183 *Gónadas - Pubertad*
ALTERACIÓN EN GEN PROK2, DE HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE, COMO CAUSA DE HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO EN NEONATO

Cirera Santanach, G.[1]; Moratalla Jareño, E.[2]; Montalvo Ávalos, C.[2]; Calleja Aguayo, E.[2]; Beinbrech, B.U.[1]; Caimari Jaume, M.[2].

[1]Hospital de Manacor, Manacor, España; [2]Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España.

Introducción
La alteración en el gen PROK2 es causa de hipogonadismo hipogonadotropo con/sin anosmia, con una frecuencia extremadamente baja (0,0032%). Ésta variante se localiza en el residuo de arginina 73, en el que se sustituye una arginina por una cisteína, y es de significado patogénico. Se ha detectado la misma mutación en dos mujeres afectas de hipogonadismo hipogonadotropo.

El hipogonadismo hipogonadotropo idiopático congénito es un trastorno caracterizado por una maduración sexual ausente o incompleta, junto con niveles bajos de gonadotrofinas circulares y testosterona, y ninguna otra anomalía del eje hipotalámico-hipofisario. Puede ser un defecto aislado en la liberación, acción o ambas cosas de la hormona liberadora de gonadotropina.

Descripción del caso/evolución
Lactante de 6 meses que acude remitido para estudio de micropene. Primer hijo de padres no consanguíneos. Neonato a término (37+1SG), somatometría al nacimiento: pes 2930g (p46), talla 46cm (p8), PC 32cm (p19) . Sin antecedentes familiares de interés, que a la exploración física al nacimiento presenta micropene (medida: 1.6 cm. -2.5DE: 2 cm), con bolsa escrotal pequeña pero con ambos testes en ella. Escala grado de mascularización: 10 puntos. Fenotipo normal. Glucemias normales. Analítica a las 48hdv: hormonas tiroideas normal, cortisol, ACTH, prolactina e IGF-1 normales. Cariotipo 46 XY.

A los 6 meses presenta criptorquídia izquierda, teste derecho 3cc y micropene (2cm, -2,5DE: 2.3cm). Ano normal. Se realiza analítica del eje hipotálamo-hipofisario: hormonas tiroideas, IGF1 y IGFBP3 normales, FSH 1,7mUI/ml (1-12), LH 0,28 mUI/ml (0,60-12), testosterona 0,04ng/ml (estadio tanner I: 0,027-2,30), dihidrotestosterona <0,03ng/ml (0,25 - 0,99 ng/mL), 17OH progesterona 1,81 ng/ml (0,40-2,30), DHEAS 9,50ug/dl (1,5-29,8), AMH 108ng/ml (101-262), Inhibina B 144pg/ml (93-352). Test de bHCG: buena respuesta de la testosterona (4,92ng/ml), y elevación de cociente testosterona/dihidrotestosterona: 41 (patológico: >10,5). Se deriva a consulta multidisciplinar con cirugía pediátrica de hospital de referencia, se completa estudio con ecografía escrotal/abdominal: abdomen normal. No se visualiza teste izquierdo.

Se sospecha inicialmente déficit de 5alfa reductasa y se pide estudio genético ampliado DSD 46XY. Se inicia tratamiento con cipionato de testosterona im 25 mg cada 28 días durante 3 meses, con buena respuesta: pene a los 13 meses 3,5 cm (+1.2 cm en 3 meses; -2,5DE: 2,4 cm). Se explica laparascopia exploradora de teste criptorquídeo +/- orquidopexia en 1-2 tiempos (posibilidad de atrofia testicular por hipertrofia contralateral).

Estudio genético: se aísla mutación del gen PROK2, de herencia autosómica dominante, compatible con hipogonadismo hipogonadotropo. Está pendiente de realizar RM craneal para completar estudio, y estudio genético a los padres.

Conclusiones
Es el primer caso de alteración de gen PROK2 en un neonato con hipogonadismo hipogonadotropo.

En el neonato con micropene es imprescindible hacer el estudio completo al nacer, para descartar patologías graves que requieren diagnóstico precoz y tratamiento (panhipopituitarismo), y derivarlo a consulta especializada en DSD.

La demora en el diagnóstico tardío de nuestro paciente nos hace recordar la importacia del manejo precoz. Es importante el estudio genético para filiar la causa y dar consejo familiar.

SP2/d2d3-184 *Gónadas - Pubertad*
LENZETTO® Y MINOXIDIL®: DOS FÁRMACOS DE USO TÓPICO EN ADULTOS QUE PUEDEN PROVOCAR EFECTOS ADVERSOS EN NIÑOS

Berrade Zubiri, S.; Elcano Sarasibar, L.; González Arza, N.; Pomares Bascuñena, R.A.; Andrés Sesma, C.; Chueca Guindulain, M..

Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España.

Introducción
La piel de los niños es más permeable que la de adultos, y por tanto, tiene mayor capacidad de absorción de fármacos administrados vía cutánea, de-

bido principalmente al menor espesor de su capa córnea y, por otra parte, a la mayor proporción de superficie/peso corporal.

La formulación capilar de Minoxidil® se usa comúnmente para el tratamiento de la alopecia androgénica masculina o femenina. Uno de los efectos descritos tras su administración es la aparición de hipertricosis, debido a su absorción sistémica y a la mayor sensibilidad del folículo piloso a la concentración en la que se prescribe el fármaco.

El sistema de pulverización de estradiol Lenzetto® es un sistema transdérmico de dosis medidas (MDTS) aprobado como terapia hormonal sustitutiva, que tiene entre otras ventajas la posología individualizada y comodidad de uso.

Cada pulverización libera 90 microlitros de solución para pulverización transdérmica que contienen 1.53 mg de Estradiol (equivalente a 1.58 mg de Estradiol hemidrato).

Casos clínicos
Caso 1. Lactante varón de 7 meses que consulta por aumento de vello corporal de forma progresiva desde hace unos dos meses. No signos de androgenismo ni ingesta medicamentosa. A. familiares: el padre utiliza Minoxidil® 5% y desde hace un mes está de permiso laboral para cuidado del bebé. Exploración: P: 8.4 kg (p40), L: Talla: 88 cm (p80). Tanner: infantil. Hipertricosis extensa en espalda, piernas y muslos.

Caso 2. Lactante de 5 meses que remiten por ginecomastia y pubarquia. Antecedentes sin interés,no ingesta medicamentosa ni utilización de cremas. AF: madre en tratamiento con Lenzetto® desde hace dos meses, que se administra en el antebrazo. Exploración: P7.7 kg(p40). L: 63.5 cm(p10). Genitales: normales vello fino y rubio en pubis (alrededor de raiz de pene). No cambios en tamaño de pene, testes en bolsa, 2 cc. No axilarquia. Ginecomastia bilateral con hiperpigmentación de areola. Se realiza estudio hormonal que es normal, salvo niveles muy elevados de estradiol (444 pg/ml).

En ambos casos se produce una regresión de los síntomas tras la retirada del contacto con los fármacos.

Conclusiones
Hay que tener presente que la vía cutánea puede ser la puerta de entrada de productos que provoquen toxicidad sistémica.

Los médicos que prescriben este tipo de tratamientos en adultos, deberían advertir a los pacientes del riesgo de transmisión medicamentosa a sus contactos, especialmente a niños pequeños.

SP2/d2d3-185 *Gónadas - Pubertad*
EXPERIENCIA CON DIHIDROTESTOSTERONA TÓPICA EN UN PACIENTE CON SOSPECHA DE DÉFICIT DE 5-ALFA-REDUCTASA TIPO 2

Gómez Cano, M.Á.; Gómez Rodríguez, M.J.; Pérez Mohand, P.P.; Jiménez Moreno, B.S.; Recio Arcauz, D.; Cruz Rojo, J..

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción
El déficit de 5-α-reductasa tipo 2 es una entidad autosómica recesiva rara debida en la mayoría de las ocasiones a alteraciones en el gen *SRD5A2*, localizado en el brazo corto del cromosoma 2. Se caracteriza por la incapacidad para producir dihidrotestosterona a partir de testosterona, relacionándose ésta con el desarrollo de los genitales externos masculinos durante el período embrionario y el crecimiento de la próstata y el patrón de vello corporal masculino durante la pubertad.

Descripción del caso
Niño de 4 años en seguimiento desde período de lactante por genitales ambiguos consistentes en micropene e hipospadias con meato uretral proximal, a nivel interescrotal; transposición peno-escrotal completa y criptorquidia bilateral con gónadas presentes en canal inguinal. No antecedentes familiares reseñables. Embarazo controlado con diagnóstico en el tercer trimestre de malformación genital y crecimiento intrauterino retardado (CIR), con estudio hemodinámico normal. Cariotipo y CGH-arrays prenatales normales (46 XY, masculino normal). Recién nacido a término (37+2 semanas), pequeño para la edad gestacional (Peso 1.900g (-2.5 DE, p<1). Longitud 42 cm (-3.71 DE, p<1)). Despistaje de otras malformaciones sin alteraciones reseñables. Desarrollo psicomotor y ponderoestatural adecuados.

En período neonatal se realiza determinación hormonal que no muestra alteraciones (FSH 4.8 U/l, LH 6.5 U/l, testosterona 164 ng/dl); perfil suprrarenal, tiroideo y somatotropo normal; y, cariotipo en sangre periférica masculino normal (46, XY, ish (Yp11.3) (SRY+)). Ecografía abdomino-pélvica que muestra testes en canal inguinal, sin otras alteraciones. A los 8 meses se realiza cistouretrografía miccional seriada (CUMS) que muestra uretra de calibre normal pero trayecto longitudinal disminuido. A los 13 meses se amplia estudio hormonal con determinación de inhibina B y hormona antimülleriana con resultados dentro de la normalidad (88.95 pg/ml, 22.96 ng/ml, respectivamente) y a los 18 meses se realiza prueba de estímulo con B-HCG presentando respuesta adecuada, con incremento de valores de testosterona sobre el valor inicial > 100 ng/dl pero cocientes testosterona/dihidrotestosterona basal y

post-estímulo elevados (50 y 36, respectivamente), orientativos de déficit de 5-α-reductasa tipo 2.

Dada la sospecha se realiza estudio genético-molecular dirigido al gen *SDR5A2*, siendo normal, por lo que se amplía el estudio realizándose exoma dirigido a genes relacionados con anomalías del desarrollo sexual, incluyéndose 151 genes, sin encontrarse alteraciones. Adicionalmente se realiza MLPA del gen *SDR5A2* que descarta posibles reordenamientos. Por cobertura incompleta del gen *AKR1C2*, implicado en una posible vía alternativa de síntesis de dihidrotestosterona, se realizó secuenciación completa, siendo normal.

Evolución
Ha precisado una orquidopexia bilateral a los 2 años y cirugía de la hipospadias en varios tiempos, habiendo precisado varias reintervenciones por complicaciones. Desde el punto de vista médico recibió un ciclo de testosterona intramuscular a los 2 años (25 mg al mes, en 3 dosis), con mala respuesta. Ante la alta sospecha de déficit de 5-α-reductasa tipo 2, a pesar de la confirmación genética, el paciente recibió tratamiento con dihidrotestosterona gel (0.2 mg/Kg/día), en región periescrotal, con adecuada respuesta, pasando la longitud del pene de 2.5 cm (-3.3 DE) a 3.9 cm (-1.7 DE).

Conclusiones
Las anomalías de la diferenciación sexual constituyen una entidad rara en el recién nacido, estimándose una prevalencia de 1 de cada 4.500 recién nacidos. El diagnóstico clínico es fundamental ya que a día de hoy en un porcentaje continúa sin encontrarse la causa genética.

SP2/d2d3-186 *Gónadas - Pubertad*
NUESTRA EXPERIENCIA EN EL SÍNDROME DE KLINEFELTER

Alcázar Villar, M.J.; Garcia Ochoa, E.; Rivero Martín, M.J.; Montes Bentura, D..

Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, España.

Introducción
El síndrome de Klinefelter (SK) es la cromosomopatía sexual más frecuente en varones, siendo la manifestación endocrinológica más asociada el hipogonadismo hipergonadotropo.

El fenotipo con talla alta, adiposidad abdominal y testículos pequeños aparece habitualmente después de la pubertad.

Material y métodos
Analizamos la edad de diagnóstico, cariotipo, alteraciones de la diferenciación sexual, alteraciones neurológicas asociadas, talla actual y relación con talla diana, obesidad, estadio puberal, ginecomastia, y tratamiento con testosterona.

Resultados (ver tabla 1)
En cuanto al diagnóstico en el 37.5% (3 pacientes) fue prenatal, 50% (4 pacientes) por alteraciones en el neurodesarrollo, y el 12,5% (1 paciente) por alteración en la difereciación sexual al nacimiento (criptorquidia).

El cariotipo fue 47XXY en el 87,5% de los pacientes, presentando el 12,5% (1 paciente) cariotipo 47,XXY (96%)/46,XY (4%).

Un paciente procedía de adopción internacional, desconociendose los antecedentes familiares y la antropometría al nacimiento. En resto de los pacientes el parto fue a término, y la antropometría al nacimiento fue normal en todos excepto en uno de los paciente que presentaba un peso inferior a -2DE. En cuanto a la raza, uno de los pacientes era oriental y el resto caucásicos.

Sólo dos de los paciente presentaron obesidad. Evolutivamente todos los pacientes menos uno presentaron alteraciones neurocognitivas diversas.

Actualmente 4 de los pacientes son adolescentes y en 3 de ellos se inició tratamiento con testosterona, habiendo tenido que suspenderlo en uno de ellos por alopecia. En ninguno de estos pacientes se pudo realizar preservación de la fertilidad previo al inicio del tratamiento a pesar de haberlo intentado.

	Edad actual	Cariotipo	Edad DX	PRN (DE)	Talla RN (DE)	Talla actual (DE)	IMC actual (DE)	Talla diana (DE)	Alteración diferenciación sexual	Tratamiento Testosterona
1	3a 4m	47XXY	Prenatal	-1.59	-1.1	-1.78	-0.13	-1.24	Criptorquidia	No
2	8a 7m	47XXY	Prenatal	0.18	-0.3	-0.3	0.37	-0.15	No	No
3	10a 4m	47XXY	10 meses	-0.9	-0.53	2.32	-0.43	0.09	No	No
4	12 a11m	47XXY	Prenatal	-2,32	-1.78	1.6	-2.04	-0.77	No	No
5	15 a 2m	47XXY(96%) 47XY(4%)	6 años	-1.59	-1.1	-0.58	1.14	-0.3	No	No
6	15 a11m	47XXY	Prenatal	0.07	-0.68	1.05	-0.53	-0.23	No	Si
7	16 a2m	47XXY	Prenatal	0.27	0.7	0.75	1.73	-0.07	No	Si
8	17 a 10m	47XXY	3 años	Adopción	----	0.96	-1.13	----	No	Si(suspendida)

Comentarios
En los últimos años ha habido una disminución en el número de pacientes dignosticados en nuestro centro, que podría ser debida al aumento de del diagnóstico prenatal, y con ello e aumento de las interrupciones del embarazo, o que los pacientes elijan otros centros para su seguimiento.

A pesar de que la obesidad es una de las características clínicas descritas como típicas del síndrome, en nuestra serie sólo lo presentan el 25% de los pacientes.

Nos encontramos con la limitación de la preservación de la fertilidad previo al tratamiento con testosterona por la imposibilidad de ofrecer esta posibilidad en nuestro pais.

SP2/d2d3-187 *Diabetes - Páncreas endocrino*
CARACTERÍSTICAS DE LAS DIABETES MONOGÉNICAS EN UN HOSPITAL TERCIARIO
Cuenca-Carcelén, S.[1]; Güemes, M.[1]; Alonso, C.[2]; Martos-Moreno, G.Á.[1]; Pozo-Román, J.[1]; Argente, J.[1]. [1]Hospital del Niño Jesús, Madrid, España; [2]Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.

Introducción
La diabetes monogénica es un subtipo poco frecuente de diabetes *mellitus* causada por la mutación de un único gen. Existen distintos tipos de diabetes monogénica que incluyen la diabetes tipo MODY, diabetes neonatal, diabetes mitocondrial y diabetes asociadas a diversos síndromes.

Objetivo
Analizar la casuística, las características clínicas, analíticas, tratamiento y evolución de pacientes diagnosticados de diabetes monogénica.

Material y métodos
Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes diagnosticados de diabetes monogénica en un hospital pediátrico terciario entre los años 2003 y 2021.

Resultados
Se identificaron 29 pacientes, 13 (44,8%) varones. Veinticinco (86,2%) pacientes fueron diagnosticados de diabetes tipo MODY y 4 (13,7%) casos de diabetes neonatal. Entre los 25 pacientes con diabetes tipo MODY, 19 (76%) presentaron una mutación en el gen *CGK* (MODY 2); cuatro (16%) pacientes presentaban una mutación en *HNF1A* (MODY 3); dos (8%) pacientes en *HNF1b* (MODY 5); un paciente (4%) en *PDX1* (MODY 4) y 1 (4%) paciente en *INS* (MODY 10). Los pacientes diagnosticados de diabetes neonatal presentaron una mutación en *INS* en 2 casos (50%) y una mutación en *ABCC8* en los otros 2 casos (50%). Todas las mutaciones encontradas fueron en heterocigosis, siendo 4 de ellas no descritas previamente y patogénicas.

De los 25 pacientes diagnosticados de diabetes tipo MODY, en 22 pacientes (88%) existían antecedentes familiares, siendo en 2 casos (8%) desconocidos por adopción del paciente y en 1 paciente (4%) sin antecedentes previos. Respecto a los pacientes diagnosticados con diabetes neonatal, 2 casos (50%) presentaban antecedentes familiares y otros 2 (50%) no.

La mediana de edad al diagnóstico en los pacientes diagnosticados de diabetes tipo MODY fue 9,7 años (RI: 4,65 – 12.25) y de 4 meses (RI: 2,5-6,5) en aquellos con diabetes neonatal.

El diagnóstico se realizó tras el hallazgo de hiperglucemia en ayunas en 19 pacientes (65,5%). De los pacientes diagnosticados de diabetes neonatal, 2 de ellos (50%) presentaron en su diagnóstico inicial cetoacidosis diabética, 1 paciente (25%) cetosis sin acidosis y 1 paciente (50%) alteración de la glucemia en ayunas. Ninguno de los pacientes diagnosticados de MODY presentó acidosis ni cetosis en el diagnóstico.

La mediana de hemoglobina glicosilada al diagnóstico fue de 6,2% (RI: 5,7 - 6,8) y 5 años tras el diagnóstico de 5,9% (5,5 – 6,3).

Seis pacientes (20,6%) fueron diagnosticados inicialmente de DM tipo 1A, iniciándose tratamiento con insulina en todos ellos. Actualmente, sólo 2 pacientes con diabetes neonatal por mutación en *INS* permanecen con insulina. La mayoría (86.2%) de los pacientes controlaron la glucemia con pautas dietéticas. Cinco pacientes (17%) han recibido en algún momento de su evolución tratamiento con sulfonilureas, siendo 3 de ellos MODY3 y los otros 2 casos diabetes neonatal por mutación en *ABCC8.* Dos pacientes han requerido metformina (1 caso de MODY2 y 1 caso de MODY3).

Conclusiones
1. La mayoría de los casos de diabetes monogénica correspondieron a mutaciones en el gen *GCK*, consiguiendo un adecuado control metabólico tras la exclusión de la dieta de hidratos de carbono de absorción rápida.

2. El hallazgo de alteración de la glucemia en ayunas con antecedentes familiares de diabetes y autoinmunidad negativa, o bien, diabetes de inicio precoz debe hacer sospechar diabetes monogénica. Su correcto diagnóstico permite conocer la evolución y asegurar el tratamiento adecuado a cada caso.

SP2/d2d3-188 *Diabetes - Páncreas endocrino*
LA REVOLUCIÓN DEL SISTEMA HÍBRIDO DE ASA CERRADA
Pablos Lopez, A.; Arroyo Ruiz, R.; Alonso Diez, C.; Bajo Delgado, A.F.; Prieto Matos, P.; Martín Alonso, M..

Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.

Introducción
El tratamiento de la diabetes tipo 1 ha sufrido un cambio radical en los últimos años con la introducción de las bombas de insulina y la posibilidad de monitorizar la glucosa a tiempo real. Estos sistemas, han llevado a una mejora en la calidad de vida y el control metabólico. Un ejemplo de estos avances es el sistema híbrido de asa cerrada Minimed780G®, comercializado en España desde octubre de 2020.

Objetivo
Se pretende analizar la eficacia y seguridad del sistema Minimed 780G® en pacientes que han iniciado dicho tratamiento en un seguimiento de 8 meses.
Pacientes y métodos
Estudio descriptivo, observacional, prospectivo del control metabólico de todos los pacientes usuarios del sistema Minimed 780G® que actualmente se encuentran en seguimiento en una Unidad de Endocrinología Pediátrica.

Los datos de control metabólico se recopilaron 2 semanas antes del inicio del tratamiento y posteriormente se fueron recogiendo las variables en relación con el control metabólico durante los siguientes 8 meses.

Se creó una base de datos en la que se registraron y analizaron las siguientes variables: tiempo en rango (TIR) y en hipoglucemia, glucemia media del sensor, coeficiente de variación (CV), indicador de manejo de glucosa (GMI) y relación insulina basal/bolo.

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics 23.0, determinando la normalidad de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y aplicando la prueba estadística correspondiente para el análisis comparativo.

Resultados
Se incluyeron en el estudio 23 pacientes, 9 varones (39%) y 14 mujeres (61%). El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 6,5 ± 3 años.

El 74% usaban previamente MiniMed640G® con Suspensión predictiva por hipoglucemia, mientras que el resto (26 %) usaba el sistema MiniMed670G®.

La proporción de tiempo que los pacientes estuvieron dentro del rango objetivo fue significativamente mayor a las 2 semanas tras iniciar el tratamiento, (77,45 ± 7,70%) en comparación con 2 semanas antes (70,73 ± 10,62 %) (p = 0,001). Los resultados TIR durante los siguientes 8 meses se mantuvieron en la línea de las primeras 2 semanas, manteniendo las diferencias significativas.

Las reducciones en el tiempo de hipoglucemia se ven de forma clara a las 8 semanas del inicio de tratamiento (3.64 ± 2.7% vs 2 ± 3%) sin embargo, presenta bastante variabilidad durante el resto del tiempo.

Los valores medios de glucemia mostraron una disminución significativa desde el inicio del tratamiento, manteniéndose durante todo el seguimiento (ver tabla1).
En cuanto al cociente basal/bolo, inicialmente existe predominio de insulina basal sobre bolos (1,04 ± 0,6), que se invierte tras el inicio del tratamiento.

El resumen de los datos se presenta en la tabla 1.

Tabla 1	2-semanas previo al inicio de 780	2-semanas	8 semanas	16-semanas	32 - semanas	P (2-*semanas)*	P (8-*semanas*)	P (16-*semanas)*	P (*32-semanas*)
TIR (%)	70.73 ± 10.62	77.45 ± 7.70	76.7 ± 9.56	74.8 ± 7.6	75.89 ± 6.65	**0.001**	**0.04**	0.231	**0.034**
Tiempo de hipoglucemia (%)	3.64 ± 2.7	3.64 ± 1.98	2 ± 3	3.4 ± 2.54	2.89 ± 1.9	0.477	**0.019**	0.445	0.318
Glucemia media (mg/dl)	154 ±32	140 ± 12	154 ±29	148 ± 18,5	144.52 ± 13.67	**0.001**	0.140	**0.028**	**0.03**
CV (mg/dl)	34.37 ± 7.94	34.66 ± 3.85	34.11 ± 3.9	34.89 ± 4.05	34.50 ± 4.33	0.417	0.313	0.438	0.350
Basal / Bolus Ratio	1.04 ± 0.6	0.75 ± 0.28	0.75 ± 0.26	0.69 ± 0.27	0.84 ± 0.31	**0.048**	0.095	**0.047**	0.071
GMI	6.75 ± 0.57	6.6 ± 0.21	6.6 ± 0.3	6.78 ± 0.37	6.73 ± 0.23	0.176	0.096	0.659	0.96
Paciente con TIR >70% (%)	58	87.5%	83.4%	83%%	87%	-	-	-	-

Conclusiones
El sistema híbrido de asa cerrada ha demostrado ser eficaz y seguro con el aumento del tiempo en rango que se mantiene en el tiempo. Así mismo, aumenta el número de pacientes que permanecieron dentro del rango objetivo durante más del 70% del tiempo.

Los sistemas híbridos de asa cerrada suponen un gran avance y mejoría en el control metabólico.

SP2/d2d3-189 *Diabetes - Páncreas endocrino*
HIPOGLUCEMIA NEONATAL, ¿SE PUEDE RESOLVER CON CIRUGÍA?
Elcano Sarasibar, L.[1]; Arenaza Oreja, M.[1]; Andrés Sesma, C.[1]; Chueca Guindulain, M.J.[1]; Urriza Ripa, I.[1]; Arbizu Lostao, J.[2].

[1]Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España; [2]Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España.

Introducción
El hiperinsulinismo congénito es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en la infancia

por disregulación entre la glucemia y la secreción de insulina. En el 50% de los casos puede identificarse una causa genética, siendo una de las mutaciones más frecuentes la alteración en el gen ABCC8, como sucede en el caso que se presenta a continuación.

Descripción del caso
Neonata a término sin antecedentes perinatales de interés ingresada en UCIN tras objetivar a las 3 horas de vida glucemia capilar 13 mg/dl refractario a toma de leche y gel de glucosa. Madre sin antecedentes de diabetes gestacional.

Inicialmente, presenta hipoglucemias con mala respuesta a aportes orales, parenterales e incluso a administración de corticoides. Además, presenta estatus convulsivo que cede tras administración de bolo de glucosado 10% (a 2 ml/kg) y bolo de fenobarbital (20 mg/kg).

El estudio analítico muestra cetonemia negativa, insulina elevada 29.5 mU/L (VN 2-17), péptido C 1449 pmol/l (VN 260-1730), cortisol normal 8.2 ug/dl (VN 3.5-19.5), GH no descendida 20.5 ug/l (0-8), amonio normal, gasometría sin acidosis metabólica hiperlactacidémica, tóxicos en orina negativos y punción lumbar normal. La ecografía abdominal sin visceromegalias.

Durante los primeros días de vida, precisa aportes muy altos de glucosa (máximo 24 mg/kg/min). Ante la posibilidad de hiperinsulinismo congénito, se inicia diazóxido hasta dosis máxima (15-20 mg/kg/día), asociando hidroclorotiazida (dosis máxima 4 mg/kg/día). Ante la imposibilidad de descender aportes de glucosa, a los 9 días se suspende diazóxido e hidroclorotiazida iniciando octeótrido (5 mgc/kg/día cada 8 horas intravenoso) con mejor respuesta. Sin embargo, tras 6 días de tratamiento se objetiva nuevamente glucemia 50 mg/dl obligando a aumentar aportes de glucosa hasta 23 mg/kg/min y de octeótrido a 12 mcg/kg/día cada 6 horas intravenoso. A pesar de glucemias adecuadas bajo tratamiento con octeótrido, presenta nueva convulsión clínica, por lo que se solicita RM craneal compatible con trombosis de senos venosos.

Con 7 días de vida, se solicita estudio genético objetivándose variante patogénica en heterozigosis en la zona de splice del exón 33 del gen ABCC8 c.3992-9G>A. Además, a los 11 días de vida realizado PET-TAC 18F-Fluoro-L-DOPA donde se detecta lesión hipercaptante focal en cabeza pancreática compatible con una forma focal de hiperinsulinismo congénito.

Dada el fracaso del tratamiento farmacológico, al mes de vida se realiza cirugía pancreática en centro de referencia con extirpación inicial de nódulo en cabeza pancreática, sin respuesta clínica posterior que obliga a pancreatectomía cefálica, realización de Y de Roux y colocación de gastrostomía. Actualmente y tras la cirugía, se encuentra asintomática, sin medicación y con niveles estables de glucemias.

Conclusiones
- Ante un neonato con hipoglucemia hiperinsulínica deben descartarse en primer lugar causas transitorias como la macrosomía fetal, diabetes gestacional, dismorfia, estrés perinatal, etc. Una vez descartadas, es necesario realizar estudio molecular.
- Ante la sospecha de hiperinsulinismo congénito el diazóxido es el tratamiento de elección; en caso de fracaso, el octreótido será el tratamiento de segunda línea.
- El 18F-Fluoro-L-DOPA PET-TAC es útil para discriminar formas focales y difusas que permitan orientar la resección quirúrgica.
- En los hiperinsulinismos focales la cirugía puede resultar curativa.

SP2/d2d3-190 *Diabetes - Páncreas endocrino*
AUMENTO DE TIEMPO EN SUSPENSIÓN Y MEJOR DISTRIBUCIÓN DE INSULINA EN MODO AUTOMÁTICO EN PACIENTES DIABÉTICOS QUE INICIAN TRATAMIENTO CON SISTEMA HÍBRIDO DE ASA CERRADA
Morales Pérez, C.; Domínguez Riscart, J.; García Zarzuela, A.; Rodríguez Barrios, C.; Camacho Halcón, M.; Lechuga Sancho, A.M..

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.

Introducción
Los sistemas híbridos de infusión continua de insulina de asa cerrada se caracterizan por infusión de insulina automatizada en base a un algoritmo PID (proporcional, integral y derivado), en combinación con administración de bolos manuales al comer. El algoritmo permite ajustar la infusión de insulina basal según la monitorización continua de glucosa, aportada por el sensor cada 5 minutos. El algoritmo PID precisa un tiempo de aprendizaje que es habitualmente de dos semanas, que será el tiempo en que la bomba funcione en el modo manual (Mman), para posteriormente hacerlo en el modo automático (Mau).

Durante la noche, las necesidades de insulina no se ven influenciadas por factores externos como actividad física o ingesta de alimentos, por lo que este periodo es ideal para el análisis de datos. Nos proponemos en este estudio analizar las diferencias en cuanto a tiempo en suspensión y dosis de insulina total que programamos en el Mman y la que la bomba administra cuando se encuentra en el Mau.

Material y métodos
Incluimos 23 pacientes con DM1, que utilizan la terapia de infusión de insulina subcutánea con el sistema híbrido de asa cerrada (11 de ellos con MinimedTM 670G® y 12 con MinimedTM 780G®). De ellos, un 39 % (7), son varones y el resto mujeres. Las edades están comprendidas entre los 2,9 y 20 años. Registramos los datos de control glucémico desde la plataforma de gestión de datos del sistema. La insulina nocturna es aquella que se administra entre las 00:00h y las 08:00h. Se utilizó el test de Wilcolson para muestras pareadas.

Resultados
La dosis total de insulina diaria media de los niños en Mau resultó de 0,76 +/- 0,04 UI/kg/día, y la media de Mau es 0,84 +/- 0,04, con una p< 0,0001. La dosis total media de insulina nocturna en Mau fue de 2,26 +/- 0,16 UI/kg y en el Mman 2,01 +/- 0,21, p=0,23. El tiempo en suspensión nocturno en Mman de media fue de 88,39 +/- 15,3 minutos/noche, y en Mau 317,9 +/- 24,98, p< 0,0001. El tiempo en rango aumenta de forma significativa en el Mau, p < 0,0001, aumentando de una media de 56,26 +/- 3,08 minutos en Mman a 69,09 +/- 2,05 en Mau. El porcentaje de tiempo en hipoglucemia no varía, 3,04 +/- 0,56 % en Mman vs 3,43 +/- 0,56 % en Mau.

Comentario
Los sistemas híbridos de infusión continua de insulina de asa cerrada funcionando en Mau, mejoran el tiempo en rango, sin disminuir el tiempo en hipoglucemia, aumentando la dosis total de insulina, con mayores periodos de suspensión, lo que nos indica una mejor distribución de la administración de la insulina.

SP2/d2d3-191 *Diabetes - Páncreas endocrino*
VARIOS CASOS DE HIPERINSULNISMO CONGÉNITO EN UNA MISMA FAMILIA
Román Villaizán, M.L.; Lázaro Rodríguez, I.; Garzón Lorenzo, L.; Pérez De La Fuente, R.; Recio Arcauz, D.; Cruz Rojo, J..

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción
El hiperinsulinismo es la secreción inapropiada y excesiva de insulina, independientemente de los niveles de glucosa en plasma. El diagnóstico se establece ante la presencia de niveles elevados de insulina o péptido C durante un episodio de hipoglucemia, con cuerpos cetónicos negativos.

El hiperinsulinismo congénito es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en la infancia. Es una enfermedad muy heterogénea desde el punto de vista genético, clínico y funcional.

Aproximadamente solo en el 50% de los casos puede identificarse una base genética. En la actualidad, se han descrito al menos 15 genes implicados en la secreción de insulina. Las mutaciones más frecuentes son las que alteran a las subunidades del canal de potasio dependiente de ATP.

Caso clínico
Se presentan los casos de dos pacientes, primos hermanos, de 11 y 9 años en la actualidad, pertenecientes a una familia con alto componente de consanguinidad. Ambos se encuentran en seguimiento en la consulta de endocrino infantil desde la época de lactante por diagnóstico de hiperinsulinismo congénito. El diagnostico se realizó a los 5 y 6 meses respectivamente, en base a episodios de hipoglucemias graves de repetición. En el estudio los cuerpos cetónicos fueron negativos y las cifras de insulina y péptido C fueron inapropiadamente elevadas. El resto del estudio hormonal fue normal. El amonio, los ácidos orgánicos y las acilcarnitinas también fueron normales.

Ambos pacientes iniciaron tratamiento con Diazoxido e Hidroclorotiazida al diagnóstico. Han tenido una buena respuesta, sin volver a presentar nuevos episodios de hipoglucemias graves. El desarrollo psicomotor ha sido normal.

Durante el seguimiento en consulta, la familia refiere que se han diagnosticado de hiperinsulnismo congénito dos miembros más de la familia, en otros centros hospitalarios.

Ante la presencia de varios miembros afectados se solicita un exoma dirigido a hiperinsulinismo congénito a uno de los casos de la consulta. En el estudio se identifica una variante de cambio de sentido en homocigosis c.562A>G, p.(Met188Val), en el gen HADH (hidroxi-acil Coenzima A deshidrogenasa), en el cromosoma 4. Se trata de una variante que ha sido descrita en bases de datos poblacionales como patogénica. Las variantes en homocigosis en el gen HADH se asocian a hiperinsulinismo congénito debido a un déficit de 3-hidroxi-acil Coa Deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD). Esta enzima está implicada en la secreción de insulina y en la beta oxidación de los ácidos grasos.

Se ha realizado un estudio de segregación a los padres y ambos son portadores heterocigotos.

Se ha solicitado a su vez el estudio genético a su primo, identificándose en él la misma variante en homocigosis. Sus padres también son portadores heterocigotos.

Conclusiones
El hiperinsulinismo debido a un déficit de SCHAD es una causa muy infrecuente de hiperinsulinismo

congénito en la infancia, descrita en <1% de los casos.

Tiene una herencia autosómica recesiva y lo más frecuente es que debuten en el primer año de vida. Clínicamente se caracteriza por hipoglucemias recurrentes, inducidas por períodos de ayuno prolongado y dietas con alto contenido proteico. Las hipoglucemias no se acompañan de hiperamoniemia. Responden bien al tratamiento con Diazóxido.

La mayoría de los pacientes afectos presentan un estudio del metabolismo de los ácidos grasos normal. Sin embargo, algunos pueden presentar una elevación de 3 hidroxiglutarato urinario y 3 hidroxibutirilcarnitina en sangre.

SP2/d2d3-192 *Diabetes - Páncreas endocrino*
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 AL DEBUT EN MENORES DE 15 AÑOS EN NUESTRA ÁREA SANITARIA

Sánchez- Dehesa Sáez, R.M.; Gómez Manchón, M.; Fuentes Muñoz, I.; García- Quijada Gómez, M.; Sánchez Trujillo, L.; Ramirez Fernández, J..

Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España.

Introducción
La diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en la edad pediátrica. La tasa de incidencia media anual en la Comunidad de Madrid en el año 2016 fue de 20,5 casos por 100.000 habitantes.

Objetivos
Describir las características clínicas y epidemiológicas de nuestros pacientes diabéticos. Conocer la incidencia de DM 1 en nuestra área sanitaria.

Material y método
Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo de todos los niños menores de 15 años diagnosticados de debut diabético entre el 1 de enero 2010 y el 31 de diciembre de 2021.

Se revisaron todas las historias clínicas recogiendo en cada caso: sexo, edad, año y mes de diagnóstico, presentación clínica, tiempo de evolución de los síntomas, cetoacidosis diabética (CAD), patología autoinmune asociada, necesidades máximas de insulina. En cuanto a los valores de laboratorio: hemoglobina glicosilada (HbA1c), anticuerpos antiislote (ICA), anti-decarboxilasa de ácido glutámico (GAD), anti-proteína tirosina fosfatasa (IA2), anticuerpos antitransglutaminasa IgA, función tiroidea y anticuerpos antitiroideos.

Procesamos los datos con SPSS versión-24.

Resultados
Se recogieron 105 pacientes. 44 % mujeres y 56 % varones. La media de edad fue 7,9 ± 3,8 años.

La media anual de debuts fue de 8,7 ± 3,5. Tasa de incidencia media anual de 30,5 casos/100.000. El número máximo de casos se registró en el año 2020 con 17 pacientes (16,2 %). (Figura 1).

Dividimos los casos por grupos de edad: 19 pacientes de 0-4 años (18%), 38 de 5-9 años (36.2%) y 48 de 10-15 años (45.8%).

Existe un predominio estacional en los meses de primavera (38%), siendo menos frecuente en esta muestra el debut en los meses de julio y agosto (12%).
El motivo de consulta predominante fue la poliuria (81% pacientes), seguido de la pérdida de peso (61%), con una media de 4,1 ± 2,6 Kg. La mediana de días de clínica antes de consultar fue de 15 días. Debutaron en cetoacidosis 47 pacientes (44,8%), en 14 de ellos fue grave (13,3% del total). No se constató tendencia descendente en la incidencia de cetoacidosis al debut a lo largo de los años (p=0,8), ni en la presentación como CAD moderada o grave (p=0,6).

Al comparar por grupos etarios, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tiempo de evolución (p=0,3) ni presencia de CAD al debut (p=0,7).

Media de HbA1c fue 11,3 ± 2 %. Requerimientos máximos de insulina al debut 0,95 ± 0,2 UI/kg/día. Referente a patología autoinmune asociada, el 17 % presentaron tiroiditis eutiroidea y el 3,8 % enfermedad celiaca.

El 85,7% presentaron autoinmunidad pancreática positiva: 61% IA2 positivos, 47% GAD y el 29% ICA.

Conclusiones
1. Se mantiene constante en el tiempo la edad media de debut en nuestros pacientes y el tiempo de clínica previo al diagnóstico.
2. A lo largo de los años no encontramos diferencias en cuanto a la presencia de CAD al debut, ni en cuanto a la presentación como CAD moderada o grave. Debemos aumentar la formación sobre la enfermedad para intentar disminuir la incidencia de CAD al debut.
3. El pico de incidencia anual de debuts se observó en el año 2020, en probable relación a pandemia Covid 19.
4. En nuestra área sanitaria, la incidencia de DM tipo 1 es superior a la encontrada en los últimos registros publicados.

SP2/d2d3-193 *Diabetes - Páncreas endocrino*
ALTERACIONES GLUCÉMICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FIBROSIS QUÍSTICA, ESTUDIO TRANSVERSAL EN HOSPITAL TERCIARIO

Medina Pérez, L.[1]; Barreda Bonis, A.C.[1]; Buceta Cuellar, L.[1]; Devesa Jover, P.[2]; Carcavilla Urquí, A.[1]; González Casado, I.[1].

[1]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [2]Hospital Lluís Alcanyís, Xátiva, España.

Introducción
La diabetes relacionada con la fibrosis quística (DRFQ) aumenta su prevalencia con la edad, siendo un 9% entre 5 y 9 años y llegando a un 50% hacia los 30 años. Los estadios iniciales, la alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG) y la alteración indeterminada de la glucosa (AIG), son importantes predictores de desarrollo de DRFQ y de mala evolución de la FQ con detrimento de la función pulmonar.

Objetivos
Describir las alteraciones glucémicas, su tratamiento y el estado nutricional de pacientes con FQ remitidos a la unidad de Diabetes Infantil de un hospital terciario.

Material. métodos
Estudio descriptivo transversal. Se incluyeron pacientes con alteraciones glucémicas: ATG, AIG, alteración de la glucemia en ayunas (AGA), DRFQ con hiperglucemia en ayunas y DRFQ sin hiperglucemia en ayunas. Se recogieron las variables de sexo, edad, antecedentes de DM, insuficiencia pancreática exocrina, variables nutricionales (DE Peso, DE IMC, % masa grasa/magra), HbA1c e intervención terapéutica (dieta exenta refinados, dieta racionada, insulina).

Resultados
De los 67 pacientes con FQ, 23 presentaron alteraciones glucémicas (34%), y 2 hiperinsulinismo aislado (3%). La mediana de edad fue de 15,15 años RIC(13,14-16,97), con predominio de mujeres (60%). La mediana de edad de detección de la alteración glucémica fue de 11,53 años RIC(10,89-12,42).

La variante delta F508 en homocigosis fue detectada en el 39,1% de los casos, 43,4% presentaron delta F508 en heterocigosis y 17,3% tenían otros genotipos.

En cuanto a las alteraciones glucémicas, 5 pacientes (21,7%) presentaron AIG, 11 (47,6%) ATG, 4 (17,4%) AGA, 3 (13%) DRFQ sin hiperglucemia en ayunas y 4 (17,4%) DRFQ con hiperglucemia en ayunas. La mediana de HbA1c fue de 5,7% RIC(5,45-6). La mayoría de pacientes presentaron insuficiencia pancreática exocrina: 22 pacientes (95,6%).

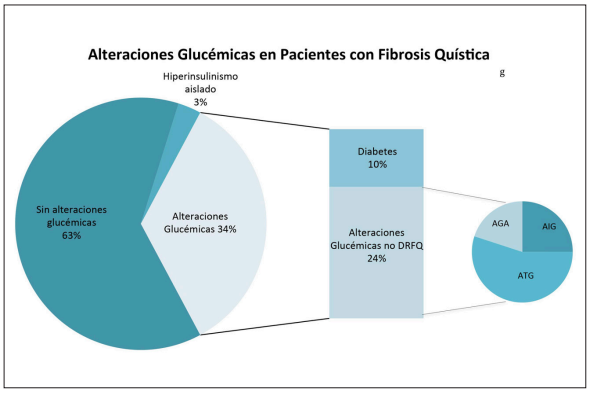
Todos siguieron una dieta exenta de refinados, adecuada en raciones para aquellos con DRFQ y 1 paciente con ATG. De los 7 pacientes diabéticos, 5 (71%) recibieron tratamiento con insulina, 4 (57%) en múltiples dosis. Recibió insulinoterapia (basal) 1 paciente con AGA y ATG por estancamiento ponderal, empeoramiento de FEV1 y aumento de HbA1c hasta 5,9%. 3 pacientes diabéticos fueron portadores de sensor de medición continua de glucosa, con una mediana de tiempo en rango y de coeficiente de variabilidad de 68% y 30,9% respectivamente.

En cuanto a antropometría la mediana de DE de peso fue de -0,8 RIC(-1,55 a -0,56), y la mediana de DE de IMC fue de -0,8 RIC(-1,3 a -0,3). Se realizó impedanciometría a 10 pacientes, la mediana de masa grasa fue de 24,26% RIC(21-26,4) y de masa magra de 75,6% RIC(73,6-79).

Conclusiones
En la muestra de 67 pacientes con FQ, el 34% presentó alteraciones glucémicas y el 10,4% DRFQ. Entre los que presentaron alteraciones glucémicas, el 67,6% presentó prediabetes y el 30,4% DRFQ, cifras concordantes con la literatura, con edades de detección que oscilaron entre los 5 y los 14 años. Estos datos, quizás obliguen a replantear la edad de screening mediante SOG; dado que un 26% precisaron insulina.

Acorde a lo publicado, el sexo femenino, la variante delta F508 y la insuficiencia pancreática exocrina fueron prevalentes en nuestra serie.

Son necesarios estudios más amplios en población pediátrica que definan marcadores de riesgo para la detección temprana de alteraciones en el metabolismo glucídico en FQ, de cara a intervenir en estadios más precoces y preservar la reserva pancreática.



SP2/d2d3-194 *Diabetes - Páncreas endocrino*
¿MEJORA EL SUEÑO PARENTAL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES TIPO 1 TRAS INICIO DE SISTEMA INTEGRADO DE ASA CERRADA MINIMED-780G?

Dominguez Riscart, J.[1]; Buero Fernandez, N.[2]; Garcia Zarzuela, A.[1]; Ruiz Ocaña, P.[3]; Morales Perez, C.[1]; Lechuga Sancho, A.M.[1].

[1]Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España; [2]Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real, España; [3]Hospital del S.A.S. de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera, España.

Introducción
La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica común que requiere un manejo intensivo para lograr un buen control metabólico, por ello los padres asumen una gran responsabilidad en el cuidado médico de sus hijos, incluyendo la atención nocturna.

Esto puede llevar a la pérdida de la calidad del sueño, que puede impactar en la calidad de vida. Los sistemas híbridos de terapia insulínica de asa cerrada, combinan la administración automatizada de insulina a través de algoritmos en función de la información proporcionada por el monitor continuo de glucosa. Esto reduce la toma de decisiones de los padres en el control metabólico incluso de noche.

Objetivo
Pretendemos comprobar si tras instaurar estos sistemas mejoran la calidad del sueño de estos padres.

Metodologia
Estudio observacional y prospectivo con análisis antes-después. Se incluyeron a todos los cuidadores principales de pacientes con DM1 que van a empezar terapia con Minimed-780G seguidos en tres centros hospitalarios diferentes, que aceptaron participar y firmaron consentimiento informado. Se utiliza la encuesta validada Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) antes y a los 3 meses tras el inicio con minimed-780. Además se recogen datos clínicos y de control metabólico de pacientes en ambos tiempos. Se realizó t-Student aparados o Chi-cuadrado para determinar diferencias estadísticas, siendo significativo un valor-p<0,05.

Resultados
Reclutamos 39 cuidadores, 34(87%) mujeres, con media de edad de 44.1±5.3. 23(59%) de los pacientes tienen sexo femenino, con media de edad 12.5±2.64, con duracion media de la diabetes de 5.4±3.6 y 24(61%) provienen de multiples dosis de insulina. Tras la instauración de los sistemas, el score global de PSQI mejoró considerablemente (de 9.7±4.2 a 4.2±2.5; p<;0,001), mejorando la percepción subjetiva del sueño, reducción en la latencia del sueño y reducción en los despertares nocturnos [Tabla 1]. De forma paralela, lo pacientes presentaron una mejoría en los parámetros de control metabólico, con reducción de Hb1A capilar (de 7.54±0.97, a 7.07±0.74; p<0.001), aumento del tiempo en rango (de 55.4±15.5 a 72.5±9.7; p<0.001) sin aumentar los eventos de hipoglucemia (2.7(±2.8) a 2.36(±1.98); p=0.125).

Conclusiones
En nuestro grupo de pacientes observamos una mejoría en la calidad del sueño de los cuidadores tras iniciar terapia con Minimed-780g, acompañado de mejoria en los parámetros de control metabólico.

Tabla 1. Análisis descriptivo de las características de los pacientes y el principal cuidador

N	39		
Parámetro clínico del paciente		Parámetro del cuidador principal	
Sexo (Femenino)¶	23 (59)	Edad†	44.1 (5.3)
Edad (años)†	12.5 (2.64)	Sexo (femenino)¶	34 (87.2)
IMC (Kg/m2)†	22.6 (4.4)	Cualificación profesional¶	
IMC (z-score)†	0.75 (1.06)	Desempleados	3 (7.7)
Obesidad¶	4 (10.3)	Responsables del hogar	10 (25.6)
TAS (DE)†	0,1 (0.58)	Trabajadores no cualificados	18 (46.2)
TAD (DE)†	0,58 (0.7)	Trabajadores cualificados	7 (17.9)
Estadío Tanner¶		Jubilados	1 (2.6)
I	10 (25.6)	Problemas de salud¶	11 (28.2)
V	21 (53.8)	Diabetes tipo 1	2 (5.1)
Duración diabetes (años)†	5.4 (3.6)	Hipotiroidismo	4 (10.3)
Terapia previa con insulina¶		Hipertensión	2 (5.1)
MDI¶	24 (61.5)	Cáncer de mama	1 (2.6)
ISCI¶	15 (38.5)	Problemas reumatoides	2 (5.1)

Los valores se expresan como Media (Desviaciones estándar)†, o como Número (Porcentaje)¶.
IMC: Índice de Masa Corporal; TAS: Tensión Arterial Sistólica; TAD: Tensión Arterial Diastólica; MDI: Múltiples Dosis de Insulina; ISCI: Infusión Subcutánea Continua de Insulina.

SP2/d2d3-195 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*
HEPATOTOXICIDAD COMO EFECTO SECUNDARIO DEL CALCITRIOL EN PACIENTE AFECTO DE DÉFICIT DE 1-ALFA-HIDROXILASA

Martos Lirio, M.F.; Ríos Segura, S.; Muñoz-Cruzado Rosete, A.; Leiva Gea, I.; Tapia Ceballos, L.; López Siguero, J.P..

Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España.

Introducción
La deficiencia nutricional de vitamina D es la causa más común de raquitismo a nivel mundial. No obstante, hasta un 13% de pacientes puede presentar un trastorno genético como responsable. Es frecuente el retraso diagnóstico y terapéutico en estas entidades siendo fundamental sospecharlo en ausencia de respuesta al tratamiento con vitamina D y/o atendiendo a hallazgos analíticos para instaurar terapia de forma precoz.

Descripción del caso/evolución
Varón de 5 meses, derivado a nuestro hospital desde Atención Primaria tras detectar craneotabes en revisión rutinaria. Entre sus antecedentes personales presentaba bajo peso al nacimiento (-2.5 SDS)

y longitud en el límite bajo de la normalidad (-1.96 SDS). El embarazo fue suplementado con vitamina D. Recibió lactancia artificial desde el nacimiento, administrándose profilaxis con vitamina D durante los dos primeros meses de vida. El desarrollo psicomotor era normal para la edad. Presentaba fontanela anterior amplia de bordes blandos, craneotabes y rosario costal. En el estudio bioquímico se detectó hipocalcemia (calcio total 5.9 mg/dL, corregido 5.66 mg/dL, iónico 0.84 mmol/L), fósforo en el límite bajo de la normalidad (4,4 mEq/L), aumento de PTH (698 pg/mL), hiperfosfatasemia (974 UI/L) y niveles de 25OHD3 (69.1 ng/mL) discretamente elevados. El resto del ionograma, equilibrio ácido-base y estudio de función renal fueron normales. En el estudio radiológico destacaban alteraciones compatibles con desmineralización ósea como engrosamiento/desflecamiento de las uniones condrocostales y deformidad de la epífisis de los huesos largos "en copa de champán" (Figura 1). La normalidad en los niveles de 25OHD3 descartó raquitismo carencial, esto último asociado al hallazgo de niveles de 1,25(OH)2D3 indetectables (<7 pg/ml) orientaba a trastorno de la hidroxilación. El estudio genético realizado mediante el análisis de mutaciones puntuales en el gen CYP27B1 confirmó el diagnóstico de raquitismo por déficit de 1-α-hidroxilasa variante c.1136 + 1 G>T.

Se inició tratamiento oral con calcitriol a dosis de 0.11 mcg/Kg/día. En analítica de control 24 horas tras inicio de calcitriol se detecta hipertransaminasemia leve (GOT 227 U/l, GPT 191 U/l, GGT 48 U/L) con normalización tras suspensión del fármaco. Se sustituyó por alfacalcidiol con dosis inicial de 0.15 mcg/kg/día con aumento progresivo de dosis hasta conseguir normalizar los marcadores de remodelado óseo a los 2 meses de tratamiento y los hallazgos clínicos y radiográficos a los cuatro meses.

Actualmente, con 4 años, continúa tratamiento oral con alfacalcidiol (0.10 mcg/kg/día), disminuido por hipercalciuria autolimitada, y carbonato cálcico a 30 mg/Kg/día sin presentar deformidades óseas.

Conclusiones
El raquitismo dependiente de la vitamina D tipo 1 es una enfermedad rara, autosómica recesiva, causada por una mutación en el gen que codifica la enzima 25-hidroxivitamina-D-1-α-hidroxilasa (CYP27B1), que lleva a una incapacidad para sintetizar 1,25(OH)2D3 a partir de 25OHD3 en el túbulo proximal renal.

La utilización más extendida del calcitriol es en el hipoparatiroidismo precisando dosis inferiores (0.04-0.08 mcg/Kg/día) a las requeridas en raquitismo vitamina D dependiente tipo 1A (0.01-0.4 mcg/Kg/día). La administración de calcitriol a dosis elevadas puede conducir a la aparición de reacciones adversas, principalmente hipercalcemia, hipercalciuria y nefrocalcinosis. Sin embargo, otras reacciones importantes, menos frecuentes, deben considerarse, destacando la aparición de hipertransaminasemia en nuestro paciente con resolución tras suspensión del fármaco. El objetivo terapéutico será alcanzar la menor dosis efectiva que evite la aparición de reacciones adversas. Para ello, será necesario realizar una monitorización que incluya no solo determinaciones de metabolismo fosfocálcico sino también valoración del perfil hepático.

SP2/d2d3-196 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*
ADENOMA PARATIROIDEO COMO CAUSA DE HIPERCALCEMIA ASINTOMÁTICA
Bahíllo Curieses, M.P.; Rodríguez Del Rosario, S.; Gutiérrez Zamorano, M.; Benito-Sendín Plaar, K.; Alonso Rodríguez, M.; Sainz Esteban, A..

Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España.

Introducción
El mantenimiento de la homeostasis del calcio depende de la actividad de la hormona paratiroidea (PTH) y de la vitamina D. El adenoma paratiroideo constituye la causa más frecuente de hiperparatiroidismo primario, el cual cursa con hipercalcemia, hipercalciuria y PTH elevada.

Descripción del caso/evolución
Caso 1
Niña de 13 años 9 meses en seguimiento por autoinmunidad tiroidea positiva. Antecedentes familiares: padre linfoma a los 27 años, hermanos trillizos autoinmunidad tiroidea positiva, abuelo materno hipotiroidismo primario autoinmune, tía materna nódulo tiroideo benigno. No otros antecedentes familiares. Antecedentes personales: Prematuridad de 35 semanas, con somatometría normal al nacimiento (2º trillizo), episodios de dolor abdominal recurrente con exploraciones complementarias normales. Menarquia a los 13 años, ciclos regulares. A los 13 años y 9 meses, estando asintomática, en analítica de control presenta calcio 11,2 mg/dl (v.n.8,5-10,5), comprobado en varias determinaciones. Exploración física: Normal. Peso 37,3 kg, talla 156,5 cm (-0,52 DE), IMC 15,23 kg/m2 (-1,65 DE), Tanner 5. Exploraciones complementarias: calcio total 10,7 mg/dl , calcio iónico 5,63 mg/dl (v.n 4,3-5,2.), PTH 136 pg/ml (v.n.15-65), 25 OH vitamina D 21 ng/ml. Analítica de orina: cociente calcio/creatinina 0,27 mg/mg , calciuria 5,6 mg/kg/día, resto normal. Analíticas de sangre y orina de padres y hermanos normales. Ante sospecha de hiperparatiroidismo primario, se realiza ecografía cervical (normal) y gammagrafía paratiroidea con administración de 99mTc-MIBI observándose imagen nodular, de morfología ovalada (1,3 x 1,1 cm) con densidad de partes blandas, localizada caudal y posterior al polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo, sugestiva de adenoma paratiroi-

deo. Estudio genético MEN1 y MEN2a negativos. Pendiente de intervención quirúrgica.

Caso 2
Niña de 11 años 7 meses en seguimiento por mutación en p.Leu419Pro en gen MEN1 diagnosticada en contexto de estudio familiar. Antecedentes familiares: MEN tipo 1 en múltiples miembros de rama materna (Madre; prolactinoma, adenoma paratiroideo y neoplasia pancreática). Antecedentes personales: Alergia a huevo frutos, secos y ambiental. Hipercolesterolemia en tratamiento dietético, angiofibroma nasal. Clínicamente asintomática. Exploración física: Peso 29,6 kg, talla 147,3 cm (-0,42 DE), IMC 13,64 kg/m2 (-1,73 DE), S2P2A1, exploración normal. Analítica de control: Calcio total 11,1 mg/dl, calcio iónico 5,48 mg/dl, PTH 70,5 pg/ml (constatados en varias ocasiones). Ecografía cervical: lesión sólida de morfología ovalada (6,2x15,2 mm) de localización paratraqueal izquierda con centro ecogénico y marcada vascularización periférica compatible con adenoma paratiroideo. Ante dicha sospecha, se realiza gammagrafía de paratiroides con 99 mTc-MIBI donde visualizan imagen nodular, de morfología ovalada (<1cm) con densidad de partes blandas y localización caudal y posterior al polo inferior de lóbulo tiroideo izquierdo, compatible con adenoma paratiroideo inferior izquierdo. Se realiza exéresis quirúrgica presentando normalización de valores de calcio y PTH tras cirugía.

Conclusiones
La hipercalcemia es menos frecuente que la hipocalcemia en pediatría. La mayor parte de las veces, la sintomatología es leve o inexistente y se descubre de forma casual. El hiperparatiroidismo primario y el adenoma paratiroideo son entidades poco prevalentes en la edad pediátrica y siempre que aparecen hay que descartar entidades genéticas asociadas. El tratamiento a utilizar depende de la elevación de la calcemia, de la existencia de síntomas y del origen de la misma.

SP2/d2d3-197 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*
UNA FRACTURA DE MECANISMO INCIERTO
Recio Arcauz, D.[1]; Gimeno Sánchez, I.[1]; Román Villaizán, M.L.[1]; Pérez Mohand, P.P.[1]; Gómez Cano, M.Á.[1]; Lázaro Rodríguez, I.[2].

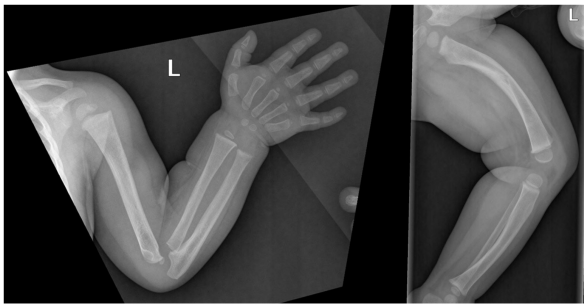
[1]Hospital 12 Octubre, Madrid, España; [2]Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción
En los últimos años estamos asistiendo a un incremento en la prevalencia de raquitismo carencial sobre todo en determinados grupos de riesgo como lactantes amamantados con lactancia materna exclusiva y grupos étnicos de piel oscura y con escasa exposición solar.

Caso clínico
Se presenta el caso de una lactante de 6 meses que presenta fractura transversa de diáfisis de fémur izquierdo tras caída desde 1 metro de altura. Ingresa para estudio por sospecha de traumatismo no accidental y para tratamiento. Se solicita un fondo de ojo (sin hemorragias retinianas) y una serie ósea en la que se observa un dudoso ensanchamiento de las metáfisis distales de cúbito y radio que se considera que pudieran estar asociadas a fracturas metafisarias de origen traumático (mecanismo de sacudida / zarandeo). La paciente no recibía profilaxis de raquitismo con vitamina D de manera rutinaria por lo que se reinicia. Durante el seguimiento posterior se solicita analítica en la que se objetivan niveles de fósforo, calcio y PTH normales. Vitamina D (25-OH) 23.2 ng/mL, con fosfatasa alcalina elevada (883 U/L) y anemia ferropénica. Se repite la serie ósea en la que se aprecia osteopenia generalizada y se mantiene la alteración de la morfología metafisaria en cubito y radio de forma bilateral, apreciándose también a nivel bilateral en fémur distal así como zonas proximales y distales de tibia y peroné, sugerentes de raquitismo.

Remitida en ese momento a consulta de Endocrinología, se trata de una madre procedente de Ginea Conakri, que presentó calcio en límite bajo en los dos años previos y durante el embarazo de la paciente tuvo hipocalcemia (8.3 mg/dL) sin determinación de PTH ni vitamina D en ese periodo. A la exploración, la paciente presenta talla y peso dentro de la normalidad, aspecto armónico y fenotipo facial normal, como únicos hallazgos metáfisis de muñecas algo ensanchadas, pero cráneo normal, sin rosario costal, con tobillos y rodillas si alteraciones. Se repite analítica de sangre y orina, sin hipercalciuria, RTP, calcemia, fosforemia y PTH normales, vitamina D (25-OH) 43.9 ng/ mL, 1,25-OH vit D 291 ng/L.

A lo largo del seguimiento a los 12 y 16 meses de vida presenta buena evolución con mejoría radiológica de la afectación metafisaria, con menor remodelación “en copa” e incremento de la formación ósea respecto a estudios previos, sin deformidad de extremidades, aunque persiste leve osteopenia generalizada.



Conclusiones
De esta manera, un caso inicialmente sugestivo de maltrato, finalmente se ha revelado como un raquitismo carencial, debido a un lactante alimentado con lactancia materna exclusiva, (sin adecuada profilaxis con vitamina D) de una madre con probable hipovitaminosis previa y que ha respondido bien a suplementos orales de vitamina D.

SP2/d2d3-198 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*
ELEVADA DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN UNA COHORTE EN EL NORTE DE ESPAÑA
Rodríguez-Dehli, A.C.[1]; Fernández-Somoano, A.[2]; Riaño, I.[3]; Venta, R.[1]; Tardon, A.[2].

[1]Hospital Universitario San Agustín, Avilés, España; [2]Universidad de Medicina, Oviedo, España; [3]Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Introducción
La vitamina D es esencial en el mantenimiento de la homeostasis del calcio y el fósforo. El déficit de vitamina D constituye un problema mundial de salud en población general, no sólo en ancianos sino también jóvenes.

Objetivo
Evaluar los niveles de vitamina plasmática (25OHD) desde la gestación a los 12 años.

Material y métodos
La muestra está constituida por las 485 gestantes de la cohorte prospectiva de Asturias, dentro del proyecto multicéntrico INMA. Los niveles maternos de 25OHD se analizaron a las 12 semanas de gestación y en la infancia a los 4, 8 y 12 años, así como la edad materna, las semanas de gestación, el sexo, la estacionalidad y la ingesta de vitamina D.

Resultados
La edad materna media fue de 32 años (rango 18-42). El 94,1% de los recién nacidos eran a término y 47,6% niñas. La mediana de 25OHD en la gestación fue 27,40 ng/ml (rango 6,4-66,9), a los 4 años 20,90 ng/ml (rango 2,77-49,80), a los 8 años 25,25 ng/ml (rango 8,56-53) y a los 12 años 23,00 ng/ml (rango 11,00-67,00), siendo más bajos en invierno y primavera, con niveles normales de calcio y fósforo en todos ellos.

Los porcentajes en cada una de las edades según los grupos de niveles de 25OHD en plasma (Deficiencia < 20 ng/ml; Insuficiencia: 20-29,9 ng/ml; Suficiencia ≥30 ng/ml) se muestran en la tabla 1. Se encontró relación estadísticamente significativa entre la 25OHD en la gestación y a los 12 años (rPearson 0,182). La mediana de ingesta de vitamina D en la dieta ajustada por calorías en la gestación fue

	n	Deficiencia de 25OHD (< 20 ng/ml)	Insuficiencia de 25OHD (20-29,9 ng/ml)	Suficiencia de 25OHD (≥30 ng/ml)
12 semanas de gestación	453	27,4	35,3	37,3
4 años	283	52,7	38,5	8,8
8 años	254	24,0	45,3	30,7
12 años	170	29,4	48,8	21,8

Tabla 1. Porcentajes según los grupos de niveles plasmáticos de vitamina D (25OHD

5,02 µg/día (rango 1,57-20,95), a los 4 años 2,60 (rango 0,96-9,94) y a los 8 años 5,13 (rango 2,06-12,22).

Conclusiones
Se detectó una elevada frecuencia de niveles deficientes e insuficientes de 25OHD tanto en las gestantes como durante toda la infancia. Son necesarias medidas para mejorar esta situación actual, especialmente dar recomendaciones nutricionales para un aporte adecuado de vitamina D en la infancia.

SP2/d2d3-199 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*
LITIASIS RENAL E HIPERCALCEMIA EN ADOLESCENTE: BUSCANDO EL ORIGEN
Miñones Suárez, L.; Ortez Toro, J.J.; Juan Belloc, S.; Troyas Fernández De Garayalde, L.; Sánchez Malo, M.J.; Mayo Artuch, N..

Hospital Reina Sofía, Tudela, España.

Introducción
La incidencia de litiasis renal infantil se ha incrementado durante los últimos años, en probable relación con el cambio en los hábitos nutricionales. La litiasis que se presenta en edad pediátrica suele recurrir, por lo que debe realizarse un estudio en todos los casos. Dicha valoración debe incluir la determinación del metabolismo fosfocálcico y un estudio metabólico que incluya los factores promotores e inhibidores de la cristalización a nivel renal.

Caso clínico
Adolescente de 13 años 7 meses remitida para estudio tras presentar dos cólicos renales y litiasis por precipitación de cristales de oxalato cálcico. No encontramos ningún dato relevante entre los antecedentes personales. Una tía por rama materna había presentado cólicos renales repetidos, sin que se hubiese completado el estudio etiológico. En la primera evaluación realizada, su peso era 59 kg (0,56 SDS), talla 163 cms (0,54 SDS), IMC: 22,21 kg/m^2 (0,37 SDS). TA: 112/65 mmHg. La exploración física no mostraba alteraciones y su desarrollo puberal correspondía al estadio IV de Tanner. La analítica sérica mostró calcemia de 10,5 mg/dL (VN: 8,4-10,2), fósforo: 3 mg/dL (VN: 2,9-5,1), magnesio 2 mg/dL (VN: 1,6-2,6 mg/dL), urea y creatinina normales. El estudio urinario incluyó el cociente calcio/creatinina: 0,19 mg/mg (VN: 0-0,2) y el calcio/citrato: 0,38. (VN<0,33). La ecografía renal no mostró

anomalías morfológicas. Se confirmaron dichos hallazgos, se inició intervención dietética y tratamiento con citrato potásico oral 1,5 mEq/kg/día en 3 dosis, tras establecerse el diagnóstico de hipocitraturia. Pasado un mes, fue hospitalizada por un nuevo cólico nefrítico. Persistía hipercalcemia (calcio: 10,6 mg/dL) sin otras anomalías en el ionograma. Los cocientes calcio/creatinina y calcio/citrato fueron normales (0,18 y 0,43 mg/mg respectivamente). Se amplió el estudio, que mostró función tiroidea normal, hormona paratiroidea (PTH) de 184 pg/mL (VN:14-80), calcidiol: 12 ng/dL (VN:20-60), cortisol: 13,4 mcg/dL (VN:3,5-19,5) y ACTH: 28 ng/L (VN:10-46), calcitonina: < 2 ng/L (VN: 0-11,5). Se solicitó una gammagrafía tras Tc99 que confirmó la presencia de un adenoma paratiroideo inferior derecho y se programó intervención quirúrgica. En espera de dicha intervención, fue de nuevo hospitalizada por litiasis renal y cólico nefrítico, constatándose una calcemia de 12,1 mg/dL. Se inició rehidratación y furosemida intravenosas con buena respuesta. Se colocó un catéter doble J en el sistema derecho y se realizó litrotricia láser bajo sedación para eliminar el cálculo. Finalmente se extirpó el adenoma paratiroideo derecho sin complicaciones un mes más tarde. Ha mantenido calcemia normal tras la intervención y se ha solicitado estudio molecular del gen MEN1.

Conclusiones

Los adenomas paratiroideos son una causa infrecuente de hipercalcemia en la edad pediátrica. El abordaje de estos pacientes incluye la participación de un equipo multidisciplinar y un seguimiento a largo plazo. Con frecuencia, el adenoma paratiroideo es la primera manifestación clínica del la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1). Disponer de un estudio molecular del gen MEN1 es mandatorio en estos pacientes y sus familiares, de forma que permite la detección de miembros afectados antes de que se produzcan las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

SP2/d2d3-200 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*
TRATAMIENTO CON HORMONA PARATIROIDEA RECOMBINANTE HUMANA (RHPTH) 1-34 EN UN NIÑO DE 11 AÑOS CON HIPOCALCEMIA HIPERCALCIÚRICA FAMILIAR

Mercado Santis, E.; Campos, A.; Ariceta Iraola, G.; Fernandez, P.; Yeste, D.; Clemente León, M..

Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona, España.

Introducción

La hipocalcemia hipercalciúrica autosómica dominante es una forma hereditaria de hipoparatiroidismo causada por mutaciones activadoras en el receptor sensible al calcio (CaSR). El tratamiento de primera línea consiste en aportes de calcio oral y análogos de vitamina D; sin embargo, este manejo puede potenciar el riesgo de nefrocalcinosis y eventual insuficiencia renal secundario a la hipercalciuria persistente. El tratamiento con rhPTH podría ser una alternativa terapéutica, aunque aún no se ha aprobado en niños, se han publicado series de pacientes tratados a largo plazo con buenos resultados.

Descripción del paciente y evolución

Paciente masculino remitido a los 7 meses de edad por episodios convulsivos recurrentes asociados a fiebre iniciados a los 4 meses. Nació a término, sin complicaciones, peso y longitud adecuada. Padres no consanguíneos, sanos. La historia clínica y la exploración física no sugirieron signos de infección aguda o déficits neurológicos, fenotipo normal. Las exploraciones complementarias destacan hipocalcemia (5.2mg/dL), hiperfosfatemia (7.6mg/dL) e hipomagnesemia (1.3mg/dL) con niveles de PTH indetectables, vitamina D normal y calciuria aumentada 5.6mg/kg/día(normal<4mg/kg/día). Se considera diagnóstico de hipocalcemia secundario a hipoparatiroidismo de base genética. El estudio molecular confirma mutación activadora en el gen *CASR*:c.392G>A(p.Cys131Tyr) en el exón 3 en heterocigosis. Variante genética patogénica de hipocalcemia hipercalciúrica familiar.

En su evolución precisa suplementos de calcio y vitamina D a dosis altas con ajustes según los controles analíticos (Tabla1). A pesar de la terapia con calcio oral, calcitriol, vitamina D3 y magnesio, la calciuria permaneció fuera del rango objetivo (mediana relación calciuria/creatinuria 0,38mg/mg [rango 0,14-0,84][normal<0.2]) y continuaba presentando episodios la hipocalcemia oscilando los valores de calcio en los últimos controles entre 7,1-7,6mg/dL. Las ecografías renales mostraban nefrocalcinosis de forma bilateral desde los 18 meses de vida, que se ha mantenido estable con una función renal conservada. En estas circunstancias se decide iniciar tratamiento con rhPTH(1-34) que fue aprobado por el comité institucional. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres.

Tabla 1. Electrolitos séricos, calciuria y tratamiento

Antes de rhPTH(1-34)					Posterior a inicio de rhPTH(1-34)				
Edad	Calcio mg/dL (8.8-10.8)	Fosforo mg/dL (3.7-5.6)	Magnesio mg/dL (1.8-2.6)	CaU/CrU* HiperCaUr >0.2	Tiempo transcurrido	Calcio mg/dL (8.8-10.8)	Fosforo mg/dL (3.7-5.6)	Magnesio mg/dL (1.8-2.6)	CaU/CrU* HiperCaU >0.2
7 meses (diagnóstico)	5,2	7,6	1,3	1,2	1 día	9,3			
1 año	9,7	6,8	1,55	1,04	2 días	9,4	5	2	
2 años	10,3	6,4		0,46	3 días	9,9	5,6	2	
4 años	7,1	8,8		0,23	6 semanas	9,7	5,9	1,7	0,24
6 años	8,7	6,7	1,5	0,35	16 semanas	9,6	6,1	1,6	0,33
8 años	8,4	5,5		0,36					
9 años	8,1	6,5	1,7	0,29					
10 años	7,6	8,4	1,5	0,14					

Tratamiento		
Medicamento	Dosis Antes de inicio de rhPTH1-34	Dosis 16 semanas después de inicio rhPTH1-34
Citrato de potasio	40 mEq/día	20 mEq/día
Aporte de Ca elemento mEq/kg/día	0.41	-
Vitamina D3 UI/día	4000	2000
Calcitriol mcg/día	Dosis máxima 1,25	0,25
Magnesio mg/kg/día	3,4	6.1

*CaU/CrU: Relación CaU/CrU

Inicia rhPTH(1–34) a los 11 años de edad con dosis de 5mcg cada 12 horas (0.22mcg/kg/día). Antes del tratamiento concentración de calcio total de 8.3mg/dL, Ca2+ 4.59mg/dL y calciuria/creatinuria 0.37mg/mg. Se realizaron ionogramas seriados cada 8 horas que muestran Ca2+ dentro de la normalidad, analíticas sanguíneas cada 24 horas sin alteraciones remarcables y calcemias totales normales, la calciuria/creatinuria se mantiene estable (0.37mg/mg). Permite disminuir progresivamente las dosis de calcitriol, vitamina D3 y suspender los aportes de calcio oral. El paciente fue revisado 2, 4 y 6 semanas después del alta y posteriormente mensualmente. La dosis de rhPTH(1–34) se aumentó a 7.5 mcg cada 12 horas a las 11 semanas. A las 16 semanas de tratamiento, el paciente ha mostrado mejoría clínica con disminución de los calambres y mejor tolerancia a la actividad física. La calcemia total se mantiene por encima de 9mg/dL (excepto en un período en el que se suspendió el calcitriol) y la relación CaU/CrU varió entre 0,24-0,35mg/mg(mediana 0,29). El magnesio bajó y requirió aumento de las dosis. Hasta la fecha, la vigilancia ecográfica renal no ha mostrado avance de la nefrocalcinosis. En general, el tratamiento ha sido bien tolerado sin observarse reacciones en el lugar de la inyección.

Conclusión
El tratamiento con rhPTH(1–34) se ha mostrado eficaz y seguro hasta el momento y puede suponer una opción terapéutica en casos de hipoparatiroidismo refractarios al tratamiento convencional.

SP2/d2d3-201 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*
HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO POR ADENOMA PARATIROIDEO AISLADO EN PACIENTE PEDIÁTRICO: DIAGNÓSTICO Y MANEJO
Gelabert Fernández, C.A.; Ventura Espejo, L.; Moratalla Jareño, E.; Espinosa De Los Monteros Aliaga Cano, N.; Marhuenda Irastorza, C.; Caimari Jaume, M..

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España.

Introducción
El hiperparatiroidismo primario es una patología endocrinológica que produce hipercalcemia por hipersecreción de paratohormona (PTH). En pediatría la incidencia estimada es 2-5 casos/100.000. La forma más común es el adenoma paratiroideo aislado, siendo la primera causa de hipercalcemia infantil.

Descripción del caso / evolución
Presentamos el caso de un varón de 7 años en seguimiento por patología nefrourológica. En contexto de estenosis pieloureteral izquierda asociada a pérdida de función renal se realiza pieloplastia con aparición secundaria de coágulos calcificados en pelvis renal, iniciándose tratamiento con hidroclorotiazida. Durante el seguimiento se objetiva tendencia a hipercalcemia con hipercalciuria y normocitratraturia. Inicialmente se asocia a tratamiento diurético, que se suspende, persistiendo hipercalcemia. En estudio inicial de metabolismo cálcico presenta PTH normal, elevándose en controles posteriores hasta 128 pg/ml (15-65), junto con aumento de calcio 12,3mg/dL (9,2-10,5), 1-25-OH-vitamina D 125pg/mL (19,9-79,3), calcio/creatinina urinario 0,33 (<0,21) y fosfato/creatinina a 1,74 (0,32-0,97); hipofosfatemia de 3,1 mg/dL (4,1-6mg/dL) con fosfatasa alcalina y 25-OH-Vitamina D normales. Ante sospecha de hiperparatiroidismo primario se amplía estudio con PTHrp, radiografía de tórax, serie ósea, electrocardiograma, estudio marcadores tumorales, gastrina, insulina, glucagón, cromogranina A, calcitonina y estudio molecular de neoplasia endocrina múltiple, con resultados normales y densitometría con Z score -1.9. Se realiza ecografía tiroidea observando nódulo retrotiroideo de 8 mm compatible con adenoma paratiroideo sin captación en gammagrafía ni SPECT-TAC. Ante elevada sospecha clínica de adenoma paratiroideo se realiza paratiroidectomía selectiva inferior izquierda. Anatomía patológica intraoperatoria compatible con adenoma paratiroideo, que posteriormente se confirmaría en informe definitivo. En determinación de PTHi intraoperatoria se objetiva descenso >50% (basal 112 pg/ml - 5 minutos 18 pg/ml -10 minutos 14 pg/ml). Se monitoriza calcio iónico (Cai) cada 8 horas, observando descenso de 5,2 mg/dL a 4,7mg/dL (4,4 -5,2) en las primeras 24 horas, por lo que se inicia tratamiento con carbonato cálcico a 500mg cada 8 horas. A las 48h es dado de alta bajo tratamiento de mantenimiento para prevención de hipocalcemia grave en relación a síndrome de hueso hambriento.

Se realizan controles de calcio semanales manteniendo el mismo tratamiento y calcemias normales, iniciando en la tercera semana postoperatoria descenso progresivo de aportes hasta su suspensión en la quinta semana con una analítica de control con calcio corregido de 10,51 mg/dl, fosfatasa alcalina 258 U/L, PTHi 33,6 pg/ml, 1-25-OH vitamina D 77 pg/ml.

Conclusiones
1. La urolitiasis o nefrocalcinosis puede ser la manifestación inicial del hiperparatiroidismo primario
2. Se estima que la ecografía tiroidea permite localizar hasta el 78% de los adenomas paratiroideos.
3. SPECT/TAC (Tc99m-Sestamibi) puede presentar falsos negativos en adenomas paratiroideos pequeños (PTHi < 90-100 pg/mL) y en formas multiglandulares.

4. La paratiroidectomía mínimamente invasiva en adenoma paratiroideo aislado ha ganado importancia. Ésta se completa con la determinación de PTHi intraoperatoria, descensos superiores al 50% (criterios de Miami) en los minutos siguientes a la resección son indicativos de éxito.
5. La hipocalcemia es frecuente tras la paratiroidectomía.
6. El grado de hipocalcemia es proporcional a la extensión de la enfermedad ósea, siendo generalmente transitoria en casos leves.
7. Pese a la escasa literatura en población pediátrica, consideramos que la monitorización y el tratamiento precoz con calcio en los casos necesarios es esencial para evitar la hipocalcemia y el Síndrome de hueso hambriento tras la cirugía.

SP2/d2d3-202 *Paratiroides - Metabolismo Óseo*
MORFOLOGÍA VERTEBRAL TÍPICA DE PACIENTES CON ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

Álvarez Cabrerizo, A.; Areal Hidalgo, M.P.; Gómez Cano, M.Á.; Román Villaizán, M.L.; Garzón Lorenzo, L.; Cruz Rojo, J.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción
La enfermedad de células falciformes (ECF) es una enfermedad genética autosómica recesiva definida por la presencia de hemoglobina S en el hematíe, responsable de su típica forma en hoz, la cual puede ocasionar oclusión de la microcirculación vascular y hemólisis. Estos pacientes tienen mayor incidencia de patología ósea, tanto aguda como crónica, motivo por el que deben establecerse medidas de prevención y tratamiento para optimizar la salud ósea. Existen alteraciones de la morfología vertebral que aparecen con relativa frecuencia en la ECF, siendo importante su diagnóstico diferencial con otros hallazgos óseos patológicos que puedan requerir un tratamiento específico.

Descripción de los casos / Evolución
Caso 1
Adolescente mujer de 13 años, diagnosticada de ECF a los 7 años, con regular control de su enfermedad, habiendo presentado múltiples episodios de infartos óseos en diferentes localizaciones, secuestro esplénico y síndrome torácico agudo. Mala adherencia al tratamiento, encontrándose desde el último año en régimen hipertransfusional. Ingreso por dolor dorso-lumbar de una semana de evolución, de características mecánicas, con mal control con analgesia habitual, sin desencadenante ni otra clínica asociada. Radiografía de columna en la que se evidencian varias vértebras (D11-L2) con pérdida de altura del platillo vertebral central con morfología en H, sin hallazgos sugerentes de fracturas por aplastamiento. Mediante RMN no se evidencian hallazgos sugerentes de infarto óseo. Densitometría ósea (DMO) con Z-score femoral 1.3 DE y lumbar 0.7 DE. Metabolismo fosfocálcico normal. Se decide manejo conservador con analgesia vía oral y corsé durante varias semanas, con evolución favorable. Se mantiene profilaxis con vitamina D sin cambios.

Caso 2
Adolescente mujer de 18 años con diagnóstico de ECF en período neonatal. Ha precisado régimen hipertransfusional como proflaxis de accidente cerebrovascular durante varios años, encontrándose en la actualidad en tratamiento con hidroxiurea. A los 12 años, DMO compatible con disminución de la densidad mineral ósea sin criterios de osteoporosis (Z-score femoral -2.4 DE y lumbar -2.9 DE), con hipovitaminosis D severa y radiografía de columna con leve hundimiento de varias vértebras dorsales (D8-D9). Se optimiza tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D, manteniéndose durante su seguimiento densidad mineral ósea disminuida pero sin hallazgos compatibles con fracturas vertebrales por aplastamiento, únicamente afectación más extensa de vértebras en H (D8-L5).

Conclusiones
El hundimiento a nivel central de varias vértebras consecutivas, conocido como “vértebras en forma de H” o “vértebras en boca de pez”, es relativamente frecuente encontrarlo en pacientes con ECF aunque no es específico de esta enfermedad, habiendo sido descrito también en pacientes con enfermedad de Gaucher. Parecen estar ocasionadas por infartos en la zona central de los platillos vertebrales por oclusión microvascular, lo que conlleva a la deformidad vertebral, respetándose la periferia debido a circulación colateral. Es importante conocer su existencia y establecer un correcto diagnóstico diferencial con fracturas vertebrales por aplastamiento para lo que es de gran ayuda la clínica del paciente, la imagen mediante radiografía y otros estudios complementarios como la DMO y el estudio del metabolismo fosfo-cálcico.

SP2/d2d3-203 *Tiroides*
HIPOTIROIDISMO NEONATAL CONGÉNITO. TRANSITORIO. NO TODO ES SIEMPRE LO QUE PARECE

Arroyo Ruiz, R.[1]; Yayhaoui, R.[2]; Leiva Gea, I.[2]; Martinez Aedo, M.J.[2]; Lopez Siguero, J.P.[2].

[1]Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España; [2]Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España.

Introducción
El hipotiroidismo transitorio, por paso transplacentario anticuerpos (Ac) frente al receptor de TSH de tipo bloqueante (TRAb) es una causa muy infrecuente de hipotiroidismo congénito, siendo bastante discutida el momento de su determinación. Presentamos el caso de tres hermanos con dicha entidad, que ayuda a plantear el diagnostico de dicha patología.

Casos clínicos
Paciente varón de 6 días de vida meses, primero de tres hermanos, derivado con sospecha de hipotiroidismo congénito tras haber detectado en screening metabólico, TSH 80 µUI/ml en papel de filtro. Tras confirmación analítica (TSH >150 .00 µUI/mL y T4L 5.07 pmol/L) se inicia tratamiento sustitutivo con Levotiroxina oral a dosis de 15 µg/kg/día vía oral. Se solicita gammagrafía tiroidea compatible con ausencia de tejido tiroideo. Control de la función tiroidea y desarrollo normales en el seguimiento. Se reevalúa a los 3 años, manteniendo función tiroidea normalizada.

Antecedentes: Embarazo normal. Cesárea por sospecha de pérdida de bienestar fetal a las 40+3 semanas. PRN: 3.610 gr. Longitud RN 51 cm. Padre de 26 años sano. Madre de 26 años en tratamiento con hipotiroidismo primario autoinmune.

Durante la reevaluación del primer hermano se deriva a la unidad al segundo hermano, paciente de 6 días de vida quien en screening metabólico se han detectado valores de TSH > 200 µUI/ml. Como antecedentes personales presenta un parto por cesárea por no progresión a las 41+4 semanas. PRN: 3820 g. LRN: 51 cm. Apgar 9/10. Se solicita analítica de conformación en la que se evidencia TSH >200.00 µUI/mL, T4L 3.37 pmol/L, Tiroglobulina 27.77 ng/mL Ya que su hermano mayor finalmente se diagnosticó de hipotiroidismo autoinmune transitorio se obtiene analítica con autoinmunidad con el siguiente resultado: Ac. anti Tiroglobulina <20 UI/mL Ac. anti Peroxidasa <28.00 UI/mL Ac. anti Receptor TSH 40.00 UI/mL. Se realiza también gammagrafía tiroidea compatible con ausencia de tejido tiroideo y se inicia tratamiento con Levotiroxina.

En vista de la historia familiar se realiza estudio de autoinmunidad tiroidea materna en laboratorio externo encontrando Ac. frente al receptor de TSH de tipo bloqueante (TRAb) a un título de 77% (%inhibición normal <34%).

Con dichos resultados se diagnostica a ambos hermanos de Hipotiroidismo neonatal transitorio por Ac bloqueantes del tiroides y con un año de vida el paciente suspende tratamiento presentando cifras de control a los dos meses de TSH: 5.460 µUI/mL T4L: 14.98 pmol/L.

Tras dicho diagnóstico dos años después se deriva un tercer hermano con 16 días de vida en el que se evidencia cifras de TSH 311 µUI/mL, T4L 0.54 pmol/L el cual presenta actualmente seis meses de vida siendo retirado el tratamiento con Levotiroxina con normalización de la función tiroidea.

En la tabla 1 se expresan los valores de TSH y T4 de seguimiento y diagnóstico de los casos 1 y 2.

	CASO 1	CASO 2
TSH / T4 AL DIGNOSTICO	>150 .00 µUI/mL 5.07 pmol/L	>200.00 µUI/mL 3.37 pmol/L,
TSH / T4 TRAS INICIO DEL TRATAMIENTO	1.70 µUI/mL 19.8 pmol/L	0.12 µUI/mL 24.46 pmol/L.
TSH/T4 PREVIO A LA RETIRADA DEL TRATAMIENTO	1.39 µUI/Ml 21.62 pmol/L	0.02 µUI/mL 24.72 pmol/L
TSH/T4 TRAS 1 MES DE SUSPENSION DEL TRATAMIENTO	6.39 µUI/mL 15.79 pmol/L	5.460 µUI/mL 14.98 pmol/L

Tabla 1. Valores analíticos de Tirotropina y tiroxina.

Conclusiones
Es importante recordar que los anticuerpos contra el receptor de TSH no solo son estimuladores, sino que también pueden ser inhibidores. El diagnostico de hipotiroidismo congénito autoinmune debe ser considerado siempre a pesar de su infrecuencia, sobre en todo en aquellas familias donde un hermano previo presentó hipotiroidismo congénito y ausencia de captación isotópica. Además, es muy importante el seguimiento tiroideo de la embarazada por las implicaciones que puede tener sobre el feto y recién nacido.

SP2/d2d3-204 *Tiroides*
SÍNDROME DE EUTIROIDEO ENFERMO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CRÍTICOS

Carreras Ugarte, L.[1]; Rey Galán, C.[2]; Avello Llano, N.[2]; Iglesias Rodríguez, J.[2]; Carnicero Ramos, S.[3]; Riaño Galán, I.[2].

[1]Centro de Salud El Cristo (Oviedo), Oviedo, España; [2]Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España; [3]Hospital Público Comarcal de Jarrio (Asturias), Oviedo, España.

Introducción
El síndrome del eutiroideo enfermo (SEE), descrito en enfermedad crítica en niños, se define como el descenso de T3L junto con un valor normal o disminuido de TSH y T4L, con elevación de T3r y el consecuente descenso del índice T3L/T3r.Actualmente hay escasa evidencia acerca de la asociación del SEE con la gravedad o con el pronóstico de la enfermedad en niños.

Objetivos
Analizar la evolución de las hormonas tiroideas durante la enfermedad aguda en niños críticamente enfermos.

Valorar la relación del SEE y los niveles hormonales con las escalas de gravedad y los reactantes de fase aguda.

Material y métodos
Estudio piloto prospectivo observacional en pacientes de una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP).

Se analizó la evolución de TSH, T4L, T3L y T3r en 3 momentos: t1 (<24 horas de ingreso), t2 (24-48 horas) y t3 (72-120 horas). Se clasificaron como SEE aquellos que tuviesen una T3L baja para su edad.

Resultados
Se incluyeron 13 pacientes (10 niñas) con media de edad 5,8 (+-5,6) años, índice triponderal 19,07 (+-5,88) kg/m3 y de estancia en UCIP 7,15 (+-3,21) días. Todos menos uno eran sanos previamente, y 3 tenían tratamientos crónicos previos.

Las patologías que motivaron el ingreso fueron respiratoria (5), multisistémica (4), postquirúrgica (3) y del sistema nervioso (1). La media + de las escalas de gravedad al ingreso (PRISM-III y TIS-28) fueron 7,31(+- 7,83) y 23,92 (+- 10,80) puntos respectivamente. No hubo ningún éxitus.

Se etiquetó de SEE un 76,9% (10/13), de los cuales 9 asociaban también T4L baja en algún momento del estudio. En la tabla 1 se muestran los valores hormonales y de reactantes de fase aguda.

	t1	t2	t3
T3L (pg/mL)	**1,96** (+-0,76)	**1,75** (+-0,85)	**2,42** (+-1,29)
TSH (mUI/L)	**1,12** (+-0,86)	**1,64** (+-1,54)	**3,17** (+-3,00)
T4L (ng/dL)	**1,07** (+-0,26)	**1,00** (+-0,36)	**1,13** (+-0,49)
T3r/T3L	**4,43** (+-4,55)	**4,30** (+-4,49)	**6,54** (+-3,89)
PCR (mg/dl)	**6,55** (+-8,71)	**6,37** (+-8,69)	**3,94** (+-7,65)
Procalcitonina (ng/ml)	**7,77** (+-9,70)	**8,00** (+-11,91)	**2,46** (+-4,96)

Tabla 1. Media y desviación típica de T3L, TSH, T4L, índice T3r/T3L, PCR y procalcitonina en los 3 momentos del estudio.

El valor T3r/T3L tiene tendencia a ser mayor ent3 respecto a t2 sin alcanzar significación estadística (p=0,1). La comparación de T3L, T4L y TSH entre los 3 momentos no mostró diferencias significativas. Tampoco se halló correlación entre el SEE y la T3L con las escalas de gravedad.

Se correlacionó el SEE con los reactantes de fase aguda siendo en t1 la media de PCR y procalcitonina respectivamente de 8,11 mg/dl y 10,01 ng/ml en los que tienen SEE, frente a 1,37 mg/dl y 1,04 ng/ml en los que no tienen SEE (p=0,107 y 0,032 respectivamente). Además, había relación entre el descenso de T3L y la elevación de los reactantes en t1, con un coeficiente de correlación de -0,617 para PCR (p=0,025) y de -0,629 para procalcitonina (p=0,032). A mayor descenso de T3L mayor elevación de los reactantes, lo cual podría apoyar la asociación de la intensidad del SEE con el síndrome inflamatorio.

Conclusiones
En nuestra experiencia preliminar hemos constatado que el SEE es relativamente frecuente en niños ingresados en UCIP. Existe una tendencia hacia una elevación más alta de marcadores inflamatorios en los pacientes con SEE.

SP2/d2d3-205 *Tiroides*
ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW RECURRENTE EN PACIENTE CON ANTECEDENTE DE AGRANULOCITOSIS POR TIONAMIDAS

Garzón Lorenzo, L.; Gomez Cano, M.D.L.Á.; Román Villaizan, M.L.; Recio Arcauz, D.; Álvarez Cabrerizo, A.; Sánchez Del Pozo, J..

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción
La agranulocitosis inducida por tionamidas es un efecto secundario poco frecuente con una incidencia del 0,2%. Cuando esta complicación ocurre es obligada la suspensión permanente del tratamiento con tionamidas, debiendo realizar un tratamiento definitivo del hipertiroidismo. El tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Graves-Basedow consiste en la realización de una tiroidectomía total, habiéndose desestimado la tiroidectomía subtotal dado que se estima la recidiva del hipertiroidismo en un 6 - 10%. La morbilidad recurrencial y paratiroidea es similar a la tiroidectomía total, sin evitar la recidiva.

Caso clínico
Adolescente de 18 años diagnosticada a los 15 años de hipertiroidismo por enfermedad de Graves. Inicia tratamiento con Propranolol y Metimazol 20 mg/día presentando 27 días después cuadro de fiebre y agranulocitosis. Persiste hipertiroidismo por lo que se suspende Metimazol e inicia tratamiento con Lugol 5% y Litio con lo que se consigue mejoría del perfil tiroideo permitiendo realizar una tiroidectomía subtotal días después. Buena evolución posterior en tratamiento con Levotiroxina con negativización de los TSI y en general buen control del hipotiroidismo postquirúrgico. Tres años después de la cirugía se evidencia nódulo palpable en región cervical anterior izquierda por lo que se realiza ecografía de cuello que sugiere recidiva de bocio mutinodular (estructura de partes blandas de 3 x 2 x 1,5 cm con apariencia nodular, destacando un nódulo delimitado de 19 mm sólido, de aspecto ecográfico probablemente benigno). Analítica con hipertiroidismo subclínico (en tratamiento con Levotiroxina 75 mcg/

día) y TSI de nuevo positivos: 22 U/l (VN < 1,7 U/L). Ac. Antiperoxidasa y antitiroglobulina también positivos. Se completa el estudio con gammagrafía de tiroides con Tc99 que confirma la presencia de una zona hipercaptadora en lecho tiroideo izquierdo. Ante recidiva del bocio se ajusta tratamiento con levotiroxina hasta conseguir estado de eutiroidismo con 50 mcg/día, planteando la administración de yodo radiactivo en caso de evolución a recidiva del hipertiroidismo.

Discusión
En los pacientes con antecedente de enfermedad de Graves y tratamiento definitivo se debe sospechar la existencia de una recidiva cuando existe disminución de las necesidades de levotiroxina y tendencia al hipertiroidismo analítico, especialmente en aquellos pacientes en los que se ha realizado una tiroidectomía subtotal. En el caso de esta paciente, en la que está contraindicado reiniciar tratamiento con tionamidas, se debe vigilar estrechamente la tendencia al hipertiroidismo para plantear tratamiento con yodo radiactivo en el caso de que así ocurra.

Conclusiones
En la enfermedad de Graves-Basedow la tiroidectomía total es más eficaz que la subtotal para prevenir la recurrencia del hipertiroidismo (0,8% frente a 6-10%) sin que se asocie necesariamente a mayor tasa de complicaciones. El yodo radiactivo es el tratamiento indicado ante recidiva de hipertiroidismo tras una cirugía incompleta.

SP2/d2d3-206 *Tiroides*
SÍNDROME TUMORAL HAMARTOMATOSO. CASO CLÍNICO

Lázaro Rodríguez, I.; Roman Villaizan, M.L.; Lezana Rosales, J.M.; Alvarez Cabrerizo, A.; Jimenez Moreno, B.S.; Moreno García, M..

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción
El síndrome tumoral hamartomatoso engloba diferentes entidades causadas por mutaciones germinales en el gen supresor de tumores PTEN (localizado en el cromosoma 10). Las variantes de pérdida de función en este gen generan un incremento de la fosforilación celular con el desarrollo de lesiones hamartomatosas y tumores. Dentro de este síndrome podemos diferenciar: Cowden, Bannayan-Riley- Ruvalcaba, Lhermitte-Duclos y Proteus-like. Además de la macrocefalia y las alteraciones mucocutáneas (triquilemomas, queratosis acral, neuromas mucocutáneos o papilomas orales) los pacientes con este síndrome tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, endometrio y tiroides. El riesgo de desarrollar carcinoma folicular o papilar de tiroides se encuentra incrementado con respecto a la población general pero también existe incremento de la patología benigna del tiroides como el bocio nodular y la patología autoinmune lo que complica la valoración de estos pacientes.

Descripción del caso
Niño de 8 años y 8 meses sin antecedentes familiares ni personales de interés derivado desde digestivo por macrocefalia, retraso psicomotor y anemia ferropénica persistente con detección de ganglioneuromas intestinales múltiples en la colonoscopia. A la exploración además de la macrocefalia en +5.6DE destacan varias máculas hiperpigmentadas en glande por lo que se solicita secuenciación masiva del exoma completo dirigido al gen PTEN detectándose una variante patogénica de novo c.629dup (p.Cys211LeufsTer32) en heterocigosis, compatible con el diagnóstico de síndrome de Cowden tipo 1 o síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (MIM# 158350).

Además, en la primera consulta aporta una ecografía tiroidea donde se observan 3 imágenes nodulares en lóbulo tiroideo derecho, la de mayor tamaño (8mm) hiperecogénica con halo hipoecoico periférico y otras 2 de tamaño subcentimétrico hipoecoicas junto con ganglios laterocervicales bilaterales, no sospechosos. Se realiza control ecográfico manteniéndose los nódulos tiroideos estables pero con aparición en los ganglios de focos ecogénicos milimétricos en la cortical en nivel III, no específicos y sin cumplir criterios de microcalcificaciones. Se decide realizar punción con aguja fina con muestra no satisfactoria para diagnóstico y se continua con control ecográfico observándose posteriormente un nódulo hiperecogénico homogéneo en polo superior de 8.9x7.1x6mm (estable) de bordes bien definidos e hipervascularizado. Además, existe una imagen pseudonodular hipoecogénica avascular en unión de tercio medio e inferior de 6.6x4.4mm y persisten los focos ecogénicos en ganglios, categorizando los radiólogos las lesiones radiológicas de TIRADS 4.

Se realiza una nueva punción con aguja fina en la que se cataloga de lesión folicular indeterminada (FLUS) por lo que se decide realizar tiroidectomía que cursa sin incidencias, con diagnostico anatomopatológico de adenomas foliculares de 1 y 0,4 cm respectivamente y múltiples nódulos adenomatoides en el contexto de hiperplasia multinodular adenomatosa.

Conclusiones
Es importante tener en cuenta los ganglioneuromas intestinales y las máculas hiperpigmentadas en glande como criterios del síndrome tumoral hamartomatoso asociado a PTEN. Ante sospecha de este

síndrome esta indicado realizar estudio genético dirigido. En cuanto al seguimiento desde el punto de vista tiroideo de los pacientes con variantes patogénicas en PTEN existen diferencias según las guías que se consulten tanto en la edad de inicio (al diagnóstico, a los 10 años, a los 18 años) como en la prueba idónea (ecografía tiroidea, palpación cuello) ya que la mayor prevalencia de patología nodular benigna, complica interpretación de la ecografía.

SP2/d2d3-207 *Tiroides*
SÍNDROME DE PREDISPOSICIÓN TUMORAL FAMILIAR DICER 1 Y GLÁNDULA TIRODEA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Mora Sitja, M.[1]; Sanz Fernández, M.[2]; González Roca, I.[1]; López-Herce Arteta, E.[2]; Carrascón González-Pinto, L.[2]; Rodríguez Sánchez, A.[1].

[1]Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; [2]Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madid, España.

Introducción
El síndrome de predisposición tumoral familiar conocido como DICER1-blastoma pleuropulmonar (PPB) o síndrome de predisposición tumoral DICER1 se describió por primera vez en 2009 e implica un mayor riesgo en la aparición de varios tumores, como nefroma quístico, blastoma pleuropulmonar, tumores del estroma ovárico y neoplasia de la glándula tiroides (bocio multinodular, adenoma y cáncer diferenciado de tiroides). Presentamos una niña diagnosticada de mutación del gen DICER1 con nódulos tiroideos.

Caso Clínico
Niña de 2 años remitida a nuestro hospital por su pediatra para valoración de masa abdominal en hipocondrio izquierdo siendo diagnosticada de nefroma multiquístico. La tomografía computarizada (TC) torácico-abdominal mostró 2 lesiones quísticas en el pulmón: una de 8-9 mm de diámetro en el lóbulo superior derecho y otra de 3 cm de diámetro en el lóbulo inferior derecho. Se resecó el quiste en el segmento posterosuperior del pulmón y se extirpó todo el lóbulo inferior derecho. El diagnóstico de malformación congénita de las vías respiratorias pulmonares (CPAM) fue confirmado por histopatología. Seis años después, se realizó análisis del gen DICER1 mediante secuenciación masiva en la masa tumoral y muestra de sangre periférica del paciente y de ambos padres, confirmándose una mutación heterocigota en el exón 21 del gen DICER1 (NM_001271282.1: c.3540C>G; p .Y1180) en la niña y su madre.

A los 11 años se palpa en consultas externas de endocrinología pediátrica aumento de tamaño tiorideo con palpación de nódulo tiroideo en lóbulo tiroideo derecho por lo que se solicita ecografía tirodidea que muestra discreto aumento homogéneo de la glándula tiroidea , objetivando tres lesiones focales. Dos en el LTD de 10 mm y 6 mm respectivamete, que se muestran bien definidas, principalmente isoecoicas, rodeadas de halo hipoecoico, parcialmente quística la de mayor tamaño aunque predominantemente sólida y con vascularización periférica, y sólida con vascularización periférica e intranodal la de menor tamaño El tercer nódulo presenta 0,2 x 0,3 mm , es hipoecoico, mal definido y presenta una calcificación lineal en su interior sin vascularización definida. No se muestran adenopatías laterocervicales de tamaño patológico. Concluyen lesiones nodulares tiroideas de sospecha intermedia. Función tiroidea normal y calcitonina normales.

Dado la mutación conocida y los datos ecográficos se presenta en comité de patología tumoral recomendándose tiroidectomía. Se procede a tiroidetomía total sin incidencias, con anatomía patológica de la glándula que no detecta signos histológicos de malignidad diagnósticandolo de hiperplasia nodular. Actualmente, con 16 años de edad, sigue controles ambulatorios ambulatorios a nivel multidisciplinar y recibe tratamiento con levotiroxina sustitutiva.

Conclusiones
El síndrome de predisposición tumoral familiar DICER 1 puede producir patología tiroidea, siendo el bocio multinodular la más común. Pacientes con esta mutación pueden presentar asimismo cáncer diferenciado de tiroides.

A pesar que no existen guías establecidas de evaluación en este síndrome, se recomienda la palpación de cuello anterior en pacientes con dicha mutación, como mínimo una vez al año, valorando estudio ecográfico independientemente de la exploración física.

SP2/d2d3-208 *Ética*
TOMA DE DECISIONES JUNTO A LOS PADRES EN UN CASO DE LEUCODISTROFIA 4H. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Dorta Luis, I.J.[1]; Riaño Galán, I.[2]; Megido Armada, A.[3]; Málaga Diéguez, I.[2]; Blanco Lago, R.[2].

[1]Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España; [2]Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España; [3]Hospital Valle del Nalón, Riaño (Langreo), España.

Introducción
La leucodistrofia 4H, también conocida como síndrome 4H o leucodistrofia asociada a POL-3, se caracteriza por hipomielinización, hipodoncia e

hipogonadismo hipogonadotrópico. Los primeros síntomas suelen presentarse en la infancia con disfunción neurológica y anomalías dentales y el diagnóstico se realiza en base al patrón hipomielinizante en la RM craneal, confirmando mediante estudio genético (exoma o panel de genes dirigido a leucodistrofias/hipomielinización). El hipogonadismo hipogonadotrópico se manifiesta en la adolescencia no iniciando el desarrollo puberal.

Se asocia con mutaciones en los genes POLR3A, POLR3B y POLR1C, responsables de codificar las dos subunidades más grandes de la ARN polimerasa III (Pol III) y su herencia es autosómica recesiva, siendo considerada una enfermedad rara (prevalencia 1/1.000.000).

Exposición del caso clínico
Presentamos una mujer de 16 años, seguida en consultas de neuropediatría y endocrinología infantil. Fue diagnosticada tras realizar estudio genético por presentar retraso psicomotor y temblor durante los primeros años de vida. Se confirmó la mutación en el gen POL3RA en homocigosis (c.2542 T>C.p.Phe. 848Leu).

Durante su seguimiento se han solapado múltiples signos y síntomas propios de su enfermedad (espasticidad, distonía, coreoatetosis, temblor, ataxia, disartria, disfagia, agitación) que dificultan su vida diaria. Estos problemas generan necesidades especiales y hacen que precise cuidados directos y constantes por parte de sus progenitores.

En las revisiones endocrinológicas, se ha constatado la ausencia de inicio de desarrollo puberal espontáneo, presentando en la actualidad un Tanner I (S1P3A3), por lo que se ha planteado a los padres tratamiento con estrógenos para inducción puberal. Una vez informados, deciden no iniciar la misma debido al temor a los cambios conductuales que pueda desarrollar la paciente durante el tratamiento, acordando esperar.

Discusión y conclusiones
En el caso que planteamos, surge la controversia entre la actitud terapéutica para la inducción puberal, y la decisión de los progenitores que lo rechazan, siendo los objetivos de la inducción puberal la equiparación con sus iguales, y la mejoría de la salud ósea. Siempre habrá que tener en cuenta, en cada individuo, el margen de estos beneficios, y no olvidar, que la terapia estrogénica conlleva efectos secundarios como el aumento del riesgo tromboembólico, insomnio o irritabilidad, entre otros.

En la mayor cohorte publicada hasta el momento, Pelletier et al revisaron la evolución de 150 pacientes diagnosticados de leucodistrofia 4H, evidenciando que la alteración endocrina más frecuente fue el retraso o ausencia de pubertad, así como talla baja. El retraso puberal en mujeres ocurrió en el 89%, concordantes con déficit de gonadotropinas. En el estudio, entre las mujeres que recibieron tratamiento inductor de la pubertad, menos de la mitad presentó menarquía, y entre las que no tuvo éxito, se reportaron efectos adversos en algunas de ellas.

Estos resultados ponen de manifiesto, la necesidad actual, ante la escasez de evidencia científica, de individualizar la indicación de tratamiento, balanceando posibles riesgos y beneficios, no solo teniendo en cuenta las condiciones clínicas, sino también las condiciones del entorno familiar y social. En el caso que presentamos, se decidió, de manera conjunta con los padres, retrasar este tratamiento.

La toma de decisiones compartidas debe ser incluida en el día a día, más si cabe, cuando existen distintas alternativas para el cuidado o tratamiento de una condición. En pediatría se debe abordar en conjunto con los padres, y en función del grado de madurez del menor, incluirlo en el proceso.

SP2/d2d3-209 *Misceláneas*
EDUCACIÓN DIABETOLÓGICA EN TIEMPOS DE PANDEMIA.
Garcia Bermejo, A.; Muñoz Perez, S.; Alvarez Gil, N.; Escobar Pirela, H..

Hospital Universitario Torrejon, Madrid, España.

Introducción
Preescolar de 5 años traída al Servicio de Urgencias por clínica cardinal de diabetes (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) junto con mal estado general. Glucemia capilar de 329 mg/dl, cetonemia de 5.9 mmol/L y gasometría venosa con acidosis moderada-grave. Ante la sospecha de debut diabético en forma de cetoacidosis moderada-grave se realiza expansión con SSF y se inicia fluidoterapia insulínica. Una vez corregidas las alteraciones metabólicas, negativizado la cetonemia y comprobado la ingesta oral se pasa a pauta basal-bolus con insulina subcutánea y se ingresa para ajuste de pauta y realización de educación diabetológica. Previo ingreso en planta de hospitalización se realiza PCR de SARS-COV2 por protocolo. Madre diagnosticada de infección por SARS -COV2 en las 72 horas previas.

Descripción del caso/ evolución
Al ingreso, la paciente comienza a presentar picos febriles acompañados de síntomas catarrales leves y aumentan las necesidades de insulina subcutánea (dosis máxima de 1.8 UI/kg/día). A las 12 horas del ingreso llega el resultado de la PCR de SARS-COV-2: positiva. En ese momento, la paciente pasa

a estar acompañada por la madre quien también tiene infección activa por COVID y el padre con antígenos seriados de SARS-COV-2 negativos se va al domicilio familiar.

En nuestro hospital, la educación diabetológica es realizada por pediatras con especialización y dedicación a endocrinología infantil. Consta de clases de 1-1.5 horas diarias durante 5 de los 7 días de ingreso (durante el fin de semana no se imparten clases). Realizar la educación diabetológica en su habitación (con alta carga viral) o en otro espacio (común) suponía un riesgo aumentado para el personal sanitario de contraer infección por SARS-COV-2.

Surge la idea de hacer la educación a través de medios telemáticos. De esta forma estaría presente tanto la madre (aislada con la paciente en la planta de pediatría) y el padre en el domicilio. Con mediación de jefe de servicio e intervención del servicio de informática de nuestro hospital se crea una reunión diaria (programada el día anterior en función de la actividad asistencial de las endocrinólogas infantiles) entre éstas y ambos padres a través de la plataforma Teams.

En estas conexiones pudimos usar nuestro material didáctico y mantener una comunicación fluida. Obtuvimos un feedback positivo por parte de la familia. Por contraposición, el hecho de no poder establecer permisos de paseo para que la paciente merendase en casa durante la hospitalización y, no dar así la autonomía de forma gradual, dio lugar a más inseguridad por parte de los padres y a errores (no de gravedad) a la hora de contabilizar raciones de hidratos de carbono una vez dada de alta.

Discusión
Una adecuada educación diabetológica es de vital importante para el manejo posterior de la diabetes por parte de los padres y los pacientes.

Dada la situación actual de pandemia por SARS-COv-2 hemos tenido que idear otros métodos de impartirla, evitando así la prolongación de los ingresos y resultando una experiencia muy positiva tanto para la familia como para el personal sanitario.

SP2/d2d3-210 *Misceláneas*
PATOLOGIA ENDOCRINOLÓGICA EN NIÑO CON INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA
Pérez Mohand, P.P.; González Granado, L.I.; Lázaro Rodríguez, I.; Gómez Cano, M.A.; Jimenez Moreno, B.S.; Cruz Rojo, J..

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introcucción
Presentamos un paciente de 15 años con inmunodeficiencia primaria, hipocrecimiento, retraso puberal, hipotiroidismo primario y diabetes mellitus tipo 1.

Descripción del caso
A los 4 meses de edad comienza con diarrea crónica y desnutrición severa, dependiente de nutrición parenteral intermitente entre el año y 7 años y medio de edad debido a múltiples infecciones asociadas al catéter central, con retirada definitiva a los 10 años.

A los 9 años de vida se identifica hipogammaglobulinemia (IgG 359mg/dL, IgA <6.67mg/dL e IgM 6mg/dL, con determinaciones previas normales) con disminución de linfocitos B de memoria (0.3% VN>4%) y ausencia de plasmablastos y respuestas vacunales. Presenta una variante patogénica en homocigosis en el gen LRBA lo que confirma el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable con disregulación inmune (MIM #614700) por deficiencia de LRBA. Existe consanguinidad en la familia y ambos padres son portadores de la variante.

A los 3 años y 2 meses de edad se diagnostica diabetes mellitus tipo 1 con autoinmunidad pancreática positiva (positividad anticuerpos anti GAD y anti IAD). Se inicia terapia con múltiples dosis de insulina subcutánea (detemir y análogo de acción rápida manejado según la evolución de los cambios en la dieta oral y la nutrición parenteral). La dosis actual total de insulina es 30 unidades/día (1unidad/kg/día, 73% lenta). Mal control de la diabetes y pobre adherencia a la dieta y el tratamiento, particularmente a partir de los 12 años.

Se diagnostica a los 7 años de tiroiditis linfocitaria crónica (imagen ecográfica compatible e inmunidad tiroidea positiva). Inicialmente la función tiroidea era normal, con desarrollo de hipotiroidismo primario que requiere tratamiento sustitutivo a partir de los 12 años. Actualmente la dosis está en aumento y nunca se ha conseguido un control óptimo del hipotiroidismo, debido a incumplimiento terapéutico.

El paciente, desde los primeros meses de vida presentó malnutrición importante con peso y talla baja. Pero desde el diagnostico de inmunodeficiencia ha presentado desaceleración progresiva de la velocidad de crecimiento, pasando de talla -2.5DE antes de los 7 años a -3.6 entre los 7 y 11 años y empeoramiento a partir de los 12 años. Actualmente tiene 15 años, peso -2.8DE, talla -4.5 DE, velocidad de crecimiento -2DE y testículos de 8 cc. Inició la pubertad a los 14 años y medio, no ha acelerado la velocidad de crecimiento. La edad ósea está retrasada y los niveles de IGF1 y BP3 son bajos. Por

estos motivos se ha realizado test de estímulo con respuesta normal de la hormona de crecimiento.

Conclusión
La proteína LRBA (lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor protein) es esencial en la recirculación intracitoplasmática de CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) que es un inmunorreceptor inhibitorio, y por lo tanto las mutaciones por pérdida de función en homocigosis del gen LRBA causan autoinmunidad multiple y linfoproliferación por defecto funcional en células T reguladoras con presencia de infecciones recurrentes, enteropatía (diarrea crónica), poliendocrinopatía y neumopatía (enfermedad granulomatosa intersticial pulmonar–GLILD-). En cuanto a las manifestaciones endocrinas, pueden presentar patología endocrina autoinmune (diabetes mellitus, tiroiditis, insuficiencia suprarrenal), retraso en el crecimiento y pubertad.
La deficiencia de LRBA constituye un síndrome multisistémico donde las manifestaciones endocrinas aisladas explican parcialmente la complejidad del fenotipo clínico. Presenta diabetes e hipotiroidismo mal controlados por mala adherencia al tratamiento, lo que tiene un papel importante en el hipocrecimiento.

SP2/d2d3-211 *Metabolismo y Nutrición*
LA VARIABILIDAD GLUCÉMICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS SE CORRELACIONA CON OTROS MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR?

Devesa Jover, P.[1]; Pons Fernández, N.[1]; Rico Boscá, A.[1]; García Lledó, N.[1]; Moriano Gutiérrez, A.[1]; Codoñer Franch, P.[2].

[1]Hospital Lluís Alcanyís, Xátiva, España; [2]Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España.

Introducción
Estudios en adultos obesos demuestran alteración en la variabilidad glucémica (VG) previa al diagnóstico de diabetes. La VG en adultos y niños afectos de diabetes aumenta el riesgo cardiovascular y reduce los años de vida sin enfermedad.

Diferentes indicadores de riesgo cardiovascular han mostrado alteraciones precoces en niños obesos como la monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA), grosor íntima media carotídea (GIMc) y rigidez arterial, alteraciones lipídicas, marcadores inflamatorios, perfil adipocinas o moléculas de adhesión endotelial.

Objetivos
- Correlacionar la VG en niños y adolescentes obesos con el grado de adiposidad.
- Correlacionar la VG con otros factores de riesgo cardiovascular: alteraciones de MAPA en niños obesos, GIMc, moléculas adhesión endotelial, perfil lipídico, hepático, marcadores proinflamatorios y adipocinas.

Material y métodos
Estudio analítico, transversal. Muestra de niños obesos (IMC > p97), con obesidad no secundaria a síndrome, trastorno genético o endocrinopatía y grupo de controles sanos. Se recogen antecedentes, variables antropométricas, estadio puberal, presión arterial (PA), MAPA, masa grasa (bioimpedanciometría) y visceral (Tanita), variables analíticas y medición continua de glucosa (MCG) durante 7 días para cálculo índices clásicos de VG, análisis de fluctuación sin tendencias (DFA) y Poincaré. Uso programa EasyGV y otro diseñado en Universidad Valencia para DFA y Poincaré. Análisis estadístico SPSS 24 y software de libre distribución R versión 4.0.3.

Resultados
Se incluyen 96 obesos con edad media de 11,4 años (4,1-15,6), ratio varones/mujeres: 52,1%/ 47,9 %. Prepúberes: 36,4% y con pubertad completa: 34,4%. En obesos el IMC guarda relación moderadamente débil y positiva con algunos de los parámetros relacionados con la glucemia: MCG, desviación estándar (DE), coeficiente de variación (CV), amplitud media de las excursiones glucémicas (MAGE), media diferencias interdías (MODD), rango promedio de riesgo diario (ADRR), eje mayor (SD2) en Poincaré y DFA, mientras que es inversa con tiempo en rango (TIR) (ver tabla). El índice de tejido graso medido por bioimpedanciometría muestra las mismas asociaciones, no así el estimado por pliegues. No se observa correlación del

CORRELACIONES VG EN OBESOS Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

R/ p-valor	Media	DE	CV	MAGE	MODD	ADRR	SD1	SD2	DFA	TIR 70-140
IMC	0,30 *	0,38 **	0,27 *	0,27 *	0,44 **	0,27 *	0,06 0,53	0,35 **	0,31 *	-0,42 **
Perímetro Cintura	0,30 *	0,28 *	0,15 0,13	0,07 0,49	0,31 *	0,19 0,06	-0,19 0,06	0,28 *	0,25 0,015	-0,34 **
ICC	-0,09 0,39	-0,016 0,89	0,015 0,89	-0,21 0,04	-0,21 0,04	-0,14 0,18	-0,12 0,22	0,01 0,95	-0,08 0,41	0,09 0,34
% grasa pliegue	-0,09 0,35	-0,09 0,35	-0,029 0,78	-0,07 0,51	-0,09 0,35	-0,12 0,25	-0,04 0,68	-0,10 0,32	-0,12 0,22	0,14 0,16
FTI BIA	0,25 0,02	0,26 0,012	0,19 0,07	0,26 0,013	0,40 **	0,21 0,05	-0,04 0,70	0,24 0,02	0,26 0,011	-0,29 *
% grasa central	0,26 *	0,16 0,11	0,07 0,52	0,17 0,09	0,21 0,04	0,24 0,02	0,07 0,51	0,14 0,17	0,18 0,08	-0,22 0,03
% grasa visceral	0,13 0,20	0,14 0,18	0,09 0,34	-0,05 0,61	0,10 0,33	0,02 0,85	-0,22 0,03	0,16 0,13	0,06 0,56	-0,19 0,06
cLDL	-0,15 0,06	-0,18 0,02	-0,11 0,17	-0,05 0,55	-0,17 0,04	-0,14 0,08	-0,15 0,06	-0,18 0,03	-0,12 0,14	0,18 0,02
cHDL	-0,13 0,09	-0,09 0,28	-0,03 0,69	0,11 0,16	-0,02 0,83	-0,02 0,81	0,39 **	-0,06 0,48	-0,06 0,46	0,20 0,013
TG	0,07 0,37	0,12 0,13	0,06 0,42	-0,07 0,38	0,03 0,72	-0,02 0,78	-0,33 **	0,09 0,23	0,01 0,92	-0,14 0,08
PAS clínica	0,19 *	0,11 0,15	0,04 0,57	-0,03 0,73	0,04 0,60	0,05 0,56	-0,07 0,36	0,11 0,16	0,06 0,45	-0,26 **
PAD clínica	0,11 0,17	0,05 0,49	-0,01 0,89	0,05 0,51	0,05 0,53	0,02 0,80	-0,07 0,39	0,05 0,52	0,01 0,90	-0,11 0,15
PAS MAPA 24 horas	0,23 *	0,162 0,06	0,06 0,49	0,06 0,97	0,07 0,39	0,02 0,79	-0,12 0,16	0,16 0,07	0,131 0,13	-0,25 *
PAS MAPA actividad	0,175 0,035	0,147 0,079	0,066 0,431	0,07 0,37	0,03 0,74	-0,002 0,978	-0,06 0,465	0,133 0,112	0,095 0,260	-0,203 0,015
PAS MAPA descanso	0,097 0,271	0,144 0,102	0,101 0,251	0,005 0,95	0,09 0,31	0,020 0,825	-0,07 0,422	0,145 0,100	0,120 0,174	-0,175 0,046
PAD MAPA 24 horas	0,202 0,020	-0,054 0,535	-0,148 0,089	-0,11 0,19	0,03 0,71	-0,033 0,74	-0,31 **	-0,061 0,487	-0,099 0,259	-0,140 0,107
PAD MAPA actividad	0,136 0,103	-0,077 0,359	-0,145 0,084	-0,14 0,08	0,012 0,89	-0,089 0,295	-0,27 **	-0,085 0,312	-0,133 0,111	-0,074 0,379
PAD MAPA descanso	0,106 0,228	0,115 0,192	0,053 0,547	-0,09 0,30	0,05 0,58	0,053 0,555	-0,18 0,042	0,106 0,231	0,108 0,223	-0,168 0,056
GIM carotídea	-0,01 0,92	0,12 0,16	0,12 0,15	0,05 0,58	0,12 0,18	-0,04 0,67	-0,39 **	0,13 0,14	0,08 0,37	-0,20 0,04
IL 6	0,08 0,342	-0,070 0,405	-0,154 0,065	-0,025 0,765	-0,046 0,590	-0,398 **	-0,04 0,59	-0,071 0,401	-0,077 0,358	0,080 0,342
PCR	0,01 0,908	0,045 0,582	-0,154 0,059	-0,022 0,789	-0,077 0,351	-0,373 **	0,031 0,708	0,009 0,917	-0,067 0,412	0,009 0,908
Adiponectina	0,043 0,592	0,010 0,900	0,110 0,169	0,159 0,047	0,098 0,224	0,223 *	0,051 0,526	0,012 0,881	-0,044 0,581	0,043 0,592
Resistina	-0,082 0,306	0,176 0,027	0,143 0,072	0,026 0,747	0,016 0,839	0,047 0,559	0,101 0,207	0,111 0,164	-0,059 0,457	-0,082 0,306

índice cintura cadera con ningún parámetro de VG. El % de grasa central y visceral se correlacionan de forma débil con algunos parámetros (ver tabla). Realizando ANOVA de dos vías teniendo en cuenta la resistencia insulínica (RI) se observa como los obesos con mayor adiposidad también presentan mayor RI y mayor VG. La RI actúa por tanto como variable de confusión o interacción entre adiposidad y VG. Al valorar la relación entre perfil lipídico y hepático y VG objetivamos algunas correlaciones débiles, pero no se observan al controlar por la existencia de RI. La PA clínica es mayor en obesos que en normopeso. Detectamos mayor número de niños obesos con HTA enmascarada, HTA e HTA grave. Sin embargo, no hay diferencias en la VG entre los grupos. No se obtiene correlación entre la VG y el GIMc (ver tabla). Apenas se observan correlaciones entre la VG y marcadores inflamatorios y adipocinas. Solo ADRR se asocia de forma negativa con marcadores inflamatorios y leptina y de forma positiva con adiponectina.

Conclusiones
El grado de adiposidad no se correlaciona con la VG. Algunos obesos con RI sí muestran mayor VG, tanto en parámetros clásicos como DFA y Poincaré. La ausencia de correlaciones en la VG entre obesos y el perfil lipídico, PA, GIMc y estado proinflamatorio, nos lleva a pensar que es un factor de riesgo independiente.

SP2/d2d3-212 *Metabolismo y Nutrición*
HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA EN NIÑOS CON SOBREPESO Y OBESIDAD Y SU RELACIÓN CON BIOMARCADORES DE RIESGO METABÓLICO

Rodicio Garcia, M.M.[1]; Estany, A.[2]; Gil-Campos, M.[3]; Aguilera, C.[4]; Couce, M.L.[5]; Leis, R.[6].

[1]Hospital Público da Mariña. IDIS, Burela (Lugo), España; [2]Unidad de Apoyo Metodológico. FIDIS, Santiago de Compostela, España; [3]Hospital Clínico Universitario Reina Sofía. CIBEROBN, Córdoba, España; [4]Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Granada. CIBEROBN, Granada, España; [5]Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. IDIS, Santiago de Compostela, España; [6]Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. IDIS. CIBEROBN, Santiago de Compostela, España.

Introducción
Un IMC elevado se asocia a cambios en la estructura cardiaca y se ha visto un aumento de la prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en niños y adolescentes con obesidad. La relación entre la obesidad y la estructura y función cardiaca en los niños está peor documentada que en adultos. Alteraciones metabólicas, como la insulinorresistencia, y un estado inflamatorio persistente pueden estar detrás de este proceso.

Objetivo
Estudiar la prevalencia de HVI en un grupo de niños con normopeso, sobrepeso y obesidad y su relación con ciertas alteraciones metabólicas.

Material y método
Se han estudiado 93 niños atendidos en un hospital terciario, estratificándolos por IMC según Cole. Se descartaron los que tenían enfermedades con repercusión metabólica, distintas de la obesidad, y procesos inflamatorios.

Se recogieron edad, sexo, estadio puberal, IMC, biomarcadores de riesgo metabólico (tensión arterial, colesterol total_CT, LDL-c, HDL-c, triglicéridos, glucosa, insulina, HOMA, ácido úrico, proteína C reactiva ultrasensible_PCRus) y parámetros ecocardiográficos (masa ventricular izquierda_MVI y MVI/$T^{2.7}$). Se define la HVI según percentiles de Khoury para MVI/$T^{2.7}$.

Se analizaron las diferencias en función del IMC. Mediante regresión logística multivariante ajustada por IMC, se cuantifica la influencia sobre la HVI de los biomarcadores de riesgo metabólico que resultaron significativos en la regresión bivariante y las variables clínicamente relevantes. Se presenta como medida de riesgo el odds ratio (OR) y su intervalo de confianza al 95%. Se considera significativo un valor de $p<0,05$. Software estadístico SPSS v19.0.

Resultados
Los biomarcadores de riesgo metabolico estudiados, salvo glucemia y CT, y los parámetros ecocardiograficos son significativamente mayores en niños con obesidad, mientras que el HDLc es significativamente menor. Además, presentan, mayor prevalencia de HVI (Tabla 1).

Los niveles de triglicéridos son significativamente mayores en niños con HVI que en niños sin HVI (81 (63-106) vs 59.5 (46.7-79.2); p-valor 0.002), así como los de glucemia (89.4 ± 6.4 vs 84.5 ± 5.2; p-valor <0.001), insulina (14.2 (9.9-24.5) vs 7.1 (4.6-11.8); p-valor <0.001), HOMA (3.1 (2.2-5.6) vs 1.55 (0.98-2.6); p-valor <0.001), PCRus (0.15 (0.09-0.27) vs 0.09 (0.05-0.16); p-valor 0.007) y ácido úrico (4.86 ± 0.77 vs 3.95 ± 0.98; p-valor <0.001). Los niveles de HDLc son significativamente más bajos (56.7 ± 12.2 vs 66.7 ± 16.3; p-valor 0.004) No hay diferencias en CT y LDLc.

La presencia de triglicéridos P90 según percentiles del LRCPPS (Lipid Research Clinic Pediatric Prevalence Study) es significativamente superior en los

niños que presentan HVI (41.9% vs 16.1%; p-valor 0.008) así como HOMA 3 (54.8% vs 22.6%; p-valor 0.002).

En el estudio multivariante, ajustando por IMC, se observa un riesgo significativamente mayor de HVI en aquellos con niveles más elevados de glucemia (OR 1.171 (1.048-1.309)), insulina (OR 1.095 (1.005-1.194)), HOMA (OR 1.527 (1.042-2.238)) y ácido úrico (2.053 (1.060-3.977)). Para los demás parámetros, se pierde la relación.
Parte de estos resultados han sido publicados

Tabla 1. Descripción de la muestra

		Normopeso N=28 (31.1%)	Sobrepeso N=27 (29.0%)	Obesidad N=38 (40.9%)	Total N=93 (100%)	p-valor
Edad (años)		10.00 ± 2.64	11.76 ± 2.57	10.91 ± 2.46	10.88 ± 2.61	0.042
Sexo	Varón	15 (34.9%)	15 (34.9%)	13 (30.2%)	43 (45.8%)	0.153
	Mujer	13 (26%)	12 (24%)	25 (50%)	50 (54.2%)	
Estadio puberal	Prepuber	18 (38.3%)	11 (23.4%)	18 (38.3%)	47 (50.5%)	0.191
	Púber	10 (21.7%)	16 (34.8%)	20 (43.5%)	46 (49.5%)	
Altura (m)		1.41 ± 0.14	1.50 ± 0.15	1.49 ± 0.13	1.47 ± 0.14	0.038
Peso (kg)		36.1 ± 10.8	55.1 ± 15.5	67.3 ± 22.1	54.4 ± 21.6	<0.001
IMC (kg/m^2)		17.6±2.0	23.8±3.0	29.5±5.3	24.3 ± 6.3	<0.001
TAS (mmHg)		107 ± 7.1	111.4 ± 10.4	113.9 ± 9.8	111.1 ± 9.6	0.014
TAD (mmHg)		60.7 ± 7	64.7 ± 6.5	66.8 ± 9.7	64.4 ± 8.4	0.012
TIVD (mm)		6.6±1.2	8.3±1.8	9.1±2	8.1±2	<0.001
VID (mm)		38.2±3.1	40.7±3.6	41.5±4.4	40.3±4	0.003
PPD (mm)		7.7±1	8.7±1.4	10±2	9±1.9	<0.001
IMVI (g/m$^{2.7}$)		29.94 (26.81-32.41)	33.9 (30.87-39.13)	41.33 (36.93-49.32)	34.99 (30.69-41.11)	<0.001
HVI (%)		0 (0%)	6 (22.2%)	25 (65.8%)	31 (33.3%)	<0.001
Colesterol total (mg/dL)		163.5±20.8	170.7±37.4	169.9±27.3	168.2±28.8	0.593
HDL-C (mg/dL)		73.4±16.6	65.4±12.1	54.4±12.2	63.4±15.7	<0.001
LDL-C (mg/dL)		79.8±22.2	96±32.3	99.8±26.6	92.6±28.3	0.012
Triglicéridos (mg/dL)		51 (42-63.2)	67 (47-77)	98 (69.5-122)	67 (49-88)	<0.001
Glucosa (mg/dL)		85±5,1	85±5.9	87.8±6.6	86.1±6.1	0.094
Insulina (µU/mL)		6.7±3.9	10.6±5.1	16±8.4	11.6±7.4	<0.001
HOMA-IR		1.15 (0.80-2)	1.9 (1.4-3.1)	3.1 (1.95-5.22)	2.1 (1.25-3.3)	<0.001
Ác. Úrico (mg/dL)		3.6±0.8	4.3±0.8	4.7±1	4.3±1	<0.001
PCRus (mg/dL)		0.05 (0.04-0.10)	0.12 (0.07-0.17)	0.16 (0.10-0.27)	0.11 (0.06-0.19)	<0.001

TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TIVD: grosor del tabique interventricular en

Conclusiones
1. Los niños y adolescentes con obesidad tienen biomarcadores de riesgo metabólico mas elevados y mayor prevalencia de HVI
2. Los niños y adolescentes con HVI presentan niveles de biomarcadores de riesgo metabólico más elevados, excepto CT y LDLc.
3. El riesgo de HVI parece estar más relacionado con los biomarcadores metabolismo hidrocarbonado.

SP2/d2d3-213 *Metabolismo y Nutrición*
MÁS ALLÁ DE LA HIPOGLUCEMIA
Bailen Vergara, A.; Espinosa Segui, N.; Roig Riu, M..

Hospital Vega Baja, San Bartolomé, España.

Introducción
Existe un amplio grupo de enfermedades cuyo síntoma principal es la hipoglucemia. La mayoría son situaciones comunes y puntuales como la hipoglucemia de ayuno, pero hay signos y síntomas de alarma que nos hacen ir más allá, como los casos de hipoglucemia inusualmente grave o niveles <20-25mg/dl, hipoglucemia no cetósica, necesidad de aportes >10mg/Kg/min, antecedentes familiares de muerte súbita o retraso psicomotor.

Dentro de un grupo heterogéneo de enfermedades nos encontramos con la deficiencia de fructosa-1,6 difosfatasa. Este erro congénito del metabolismo (ECM) fue descrito en 1970, su incidencia es desconocida y el diagnóstico de sospecha se basa en el cuadro clínico, niveles de glucemia y acidosis metabólica con hiperlactacidemia y episodios de taquipnea desencadenados por situaciones catabólicas como ayuno (>8-10 horas), fiebre o vómitos, encontrándose entre episodios asintomáticos. La identificación de la mutación en el gen FBP1 en homocigosis puede considerarse patogénica. Puede ser de debut neonatal o en la infancia temprana (3-4meses). El tratamiento fundamental consiste en evitar las hipoglucemias mediante la alimentación frecuente.

Descripción del caso
Preescolar marroquí de 18m de edad que acude a urgencias por vómitos, diarrea, fiebre y rechazo de la ingesta de 24 horas de evolución. A la exploración se encuentra somnoliento con regular estado general, detectándose una glucemia capilar de 23mg/dl (cetonemia 3,4mmol/L) que remonta con aportes intravenosos y ante recuperación completa, se decide alta con diagnóstico de hipoglucemia cetósica en contexto infeccioso. Un mes después acude por dos nuevos episodios similares presentando hipoglucemia cetósica, acidosis metabólica (pH 7,2, HCO3 9,6) con hiperlactacidemia (lactato 8mmol/L) e hipopotasemia. Se decide ingreso donde se repiten episodios de hipoglucemia y destaca de la anamnesis, como antecedentes familiares, que sus padres son primos hermanos y la presencia dos hermanos fallecidos en Marruecos sin etiología filiada (uno en el periodo neonatal inmediato y otro al año de vida); por lo que ante la sospecha de un posible ECM se amplía estudio, siendo diagnosticado de un defecto de la gluconeogénesis, déficit de fructosa-1,6 difosfatasa (mutación en homocigosis FBP1).

Tras el diagnóstico el paciente se encuentra en tratamiento con ingesta frecuente de alimentos ricos en HC, evitar ayuno prolongado, reducción fructosa de la dieta y glucómetro capilar domiciliario para control de glucemia en los procesos infecciosos o rechazo de la alimentación y solo ha presentado nuevo episodio similar a los descritos, con adecuada resolución.

Conclusiones
La causa más frecuente de hipoglucemia depende de la edad del paciente y aunque los defectos en

la gluconeogénesis son raros, es importante hacer caso a la clínica y antecedentes, que son los mejores "chivatos" de aquellos casos que merecen un replanteamiento y estudio más exhaustivo, ya que como el caso de nuestro paciente, el diagnóstico precoz mejora considerablemente el pronóstico a largo plazo.

SP2/d2d3-214 *Metabolismo y Nutrición*
RELACIÓN ENTRE LA INSULINA EN SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA Y ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON OBESIDAD

García Zarzuela, A.; González Domínguez, Á.; Domínguez Riscart, J.; Romero Cayetano, M.D.L.N.; Morales Pérez, C.; Lechuga Sancho, A.M..

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.

Introducción
Entre los pacientes con obesidad y resistencia insulínica (RI), se ha descrito un mayor daño oxidativo y un peor perfil metabólico en aquellos que muestran un pico tardío en la secreción de insulina tras una sobrecarga oral de glucosa (SOG). No conocemos qué factores influyen en que los pacientes con RI tengan un pico de insulina precoz o tardío. La dieta mediterránea disminuye el riesgo cardiovascular y protege de enfermedades crónicas como la obesidad o DM2. Debido al estilo de vida actual, estamos perdiendo este patrón alimentario. KIDMED es un cuestionario validado para evaluar la adherencia a la dieta mediterránea en niños y adolescentes. Consta de 16 preguntas con una puntuación comprendida entre 0-12 puntos ya que algunas de las cuestiones puntúan de forma negativa (-1). Hipotetizamos que una mejor adherencia a la dieta mediterránea podría asociarse a un mejor perfil de secreción insulínica en niños obesos con RI.

Objetivos
El objetivo principal de nuestro estudio es valorar la relación entre la insulina a lo largo de la SOG y la adherencia a la dieta mediterránea en niños y adolescentes obesos, con RI.

Materiales y métodos
Se realizó un estudio transversal, observacional, y analítico. Se incluyeron a aquellos pacientes con IMC>+2DE en los que estaba indicado realizar una SOG, en seguimiento en nuestra consulta. Tras firmar el consentimiento informado, se pasó el cuestionario KIDMED antes de realizar la SOG. Posteriormente se excluyeron aquellos que no presentaban RI. Además, se recogieron variables antropométricas y otras variables de laboratorio. Se consideró una adherencia óptima si tenían una puntuación 8 y subóptima si la puntuación era < 8. Respecto a los picos de insulina en la SOG, se consideró precoz si éste se producía a los 30' o 60' y tardío si ocurría a los 90´y 120'.

Se llevó a cabo un contraste de hipótesis empleando la chi-cuadrado para comparar aquellas variables dicotómicas, expresados en números y porcentajes y la t-student para comparar una variable cuantitativa con una cualitativa expresadas en media +/- DE. Además, se realizó análisis de correlación entre variables cuantitativas. Todos los contrastes se consideraron significativos cuando p<0,05.

Resultados
Se incluyeron 48 pacientes, 25 (51,2%) varones, de una media de edad de 11,22 años, (19 de ellos (39,6%) tenían tanner I). La media de IMC de 4,41,6 kg/m2. La puntuación media en el cuestionario KIDMED fue de 6,82. 29 (61,7%) de los participantes tenían KIDMED <8. No encontramos diferencias entre el grupo de KIDMED subóptimo vs óptimo en la proporción de pacientes con pico de insulina tardío (17/29 (58,6%) vs 11/19 (57.9%); p=0,597). En el estudio de correlación entre los puntos de KIDMED y variables analíticas encontramos una correlación negativa con la Insulina basal (R:-0,444; p= 0,002), el iHOMA (R:-0,398; p=0.006), y la insulina a los 120' (R:-0,294; p=0,045) y una tendencia con el AUC de insulina (R:-0,270; valor-p:p=0,073) sin encontrarlo en los puntos intermedios de insulina ni en ninguno de glucosa.

Conclusiones
En pacientes con obesidad y resistencia insulínica, una baja adherencia a la dieta mediterránea se relaciona a mayores niveles de insulina basal y a los 120 minutos en la curva de SOG, y un mayor iHOMA, sin que hayamos encontrado una relación con la glucemia.

SP2/d2d3-215 *Metabolismo y Nutrición*
HIPERTRIGLICERIDEMIA NEONATAL COMO FORMA DE DEBUT DE UNA LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÉNITA TIPO 1

Cruz Rojo, J.; Sanchez Calvin, M.T.; Garzón Lorenzo, L.; Jimenez Moreno, B.S.; Román Villaizan, M.L.; Sánchez Del Pozo, J..

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción
La aparición de hipertrigliceridemia grave en el periodo neonatal obliga a realizar un diagnóstico diferencial entre entidades que se estudiaron en este caso clínico.

Descripción del caso
Presentamos el caso de un adolescente de 16 años, que debutó en el periodo neonatal con un

cuadro de hipertrigliceridemia grave (3,674 mg/dl) asociada a hipercolesterolemia (colesterol total 266 mg/dl,LDL 23 mg/dl, HDL 26 mg/dl,VLDL 191 mg/dl [1-30 mg/dl]). Inicialmente se sospechó un déficit de lipoproteín lipasa (MIM#238600), siendo descartado dicho diagnóstico tras comprobar la normalidad de la actividad plasmática de dicha enzima (liberada a plasma mediante heparina) y tras encontrar únicamente una variante patogénica en dicho gen (el déficit de lipoproteín lipasa es una condición clínica con patrón de herencia autosómico recesivo). Tras la instauración de dieta con MCT el perfil lipídico fue mejorando hasta su normalización a los 2 años de vida. Posteriormente fue haciéndose evidente una reducción generalizada del panículo adiposo (presenta un porcentaje corporal total de grasa medido por DEXA en -2 DE), intolerancia al frío y sensación de hambre continua. Se solicitó estudio genético de los genes relacionados con lipodistrofias encontrándose en homocigosis una variante patogénica en el gen AGPAT2 (NM_006412.3-c.514G>A (p.E172K)). Este hallazgo es compatible con el diagnóstico de Lipodistrofia Generalizada Congénita tipo 1 (MIM#608594). Esta enfermedad puede asociar (entre otros hallazgos) miocardiopatía hipertrófica (ausente en nuestro paciente), y quistes óseos (presentes en el fémur). No ha presentado acantosis nigricans ni elevaciones en los valores de insulina ni de glucemia.

Conclusiones

La lipodistrofia congénita generalizada (CGL), o síndrome de Berardinelli-Seip, es una enfermedad rara autosómica recesiva caracterizada por una ausencia casi total de tejido adiposo desde el nacimiento o la infancia temprana y resistencia severa a la insulina. Otras características clínicas incluyen acantosis nigricans, hipertrofia muscular, hepatomegalia, tolerancia alterada a la glucosa o diabetes mellitus, hipertrigliceridemia y en el 20-25% de los casos pueden presentar miocardiopatía hipertrófica. Se debe considerar el diagnóstico de esta enfermedad en cuadros de hipertrigliceridemia grave de debut precoz, aunque no existan alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, debido a que dichas alteraciones pueden aparecer en la edad adulta. El tratamiento con metreleptina (Myalept®) está autorizado y es eficaz como terapia de reemplazo para tratar las complicaciones derivadas de la deficiencia de leptina que presentan estos pacientes. Actualmente la utilidad del empleo de este fármaco en los pacientes sin complicaciones metabólicas (como es nuestro caso) está pendiente de ser establecida, aunque grupos de expertos abogan por su uso debido a su posible papel protector frente a la aparición de dichas complicaciones metabólicas.

SP2/d2d3-216 *Metabolismo y Nutrición*

CARACTERIZACIÓN DE LOS NIVELES CIRCULANTES DE BONE MORPHOGENIC PROTEIN-8B DURANTE EL PRIMER AÑO DE VIDA

Garcia-Beltran, C.[1]; Plou, C.[1]; Gavaldà-Navarro, A.[2]; Villarroya, J.[2]; Casano-Sancho, P.[1]; López-Bermejo, A.[3]; Villarroya, F.[2]; Ibáñez, L.[1].

[1]Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España; [2]Institut de Biomedicina Universitat de Barcelona, Barcelona, España; [3]Institut Investigació Biomèdica de Girona, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, España.

Introducción

El tejido adiposo marrón (TAM), es especialmente activo y abundante en los recién nacidos, pero su papel en la homeostasis metabólica durante la primera infancia es poco conocido. El TAM, además de mantener la termogénesis adaptativa, secreta moléculas con acción autocrina, paracrina y endocrina. En estudios experimentales se ha identificado BMP8B (Bone morphogenic protein-8B) como una adipoquina secretada por el TAM con capacidad de inducir la termogénesis.

Objetivo

Determinar los niveles circulantes de BMP8B durante el primer año de vida y analizar posibles asociaciones con la actividad del TAM y con variables endocrino-metabólicas y de composición corporal.

Material y métodos

El estudio incluye 50 pacientes (27 niñas, 23 niños), fruto de gestaciones a término no complicadas. De forma longitudinal se estudió la composición corporal (DXA; 15 días, 4 y 12 meses), el perfil endocrino-metabólico (glucosa, insulina, IGF-I, adiponectina de alto peso molecular, CXCL14; 4 y 12 meses), y los niveles circulantes de BMP8B (al nacer y a los 4 y 12 meses). La actividad del TAM (termografía infrarroja) se cuantificó a los 12 meses. BMP8B también se determinó en las madres de los recién nacidos en el tercer trimestre de gestación y de forma transversal en adultos sanos (15 mujeres, 11 hombres). La expresión de mRNA de BMP8B se cuantificó en TAM (N= 5), tejido adiposo blanco (TAB, N= 5) e hígado (N= 4) de neonatos.

Resultados

Durante el primer año de vida, las concentraciones circulantes de BMP8B disminuyen, son significativamente más altas al nacer y a los 4 meses que a los 12 meses (P<0.001), y se mantienen mucho más elevadas en adultos y embarazadas durante el primer año de vida. Al analizar las concentraciones de BMP8B según el sexo, los varones presentan cifras más elevadas sólo al nacimiento (P= 0.04). La disminución en las concentraciones de BMP8B durante el primer año de vida se correlacionó po-

sitivamente con el aumento de masa magra (R= 0.412; P= 0.036). Los niveles circulantes de BMP8B no se correlacionaron con la actividad del TAM; sin embargo el TAM neonatal presentó más expresión de BMP8B comparado con los otros tejidos analizados.

Conclusión
Las concentraciones circulantes de BMP8B son más elevadas durante el primer año de vida que en la edad adulta. Sin embargo, aunque el TAM neonatal expresa BMP8B, los niveles circulantes de esta adipoquina no parecen ser un biomarcador fiable de la actividad del TAM en el primer año de vida.

SP2/d2d3-217 *Metabolismo y Nutrición*
HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR. CASO CLÍNICO
Jimenez Moreno, B.S.; Lázaro Rodríguez, I.; Palma Milla, C.; Soengas Gonda, E.M.; Alvarez Cabrerizo, A.; Garzón Lorenzo, L..

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción
Se estima que al menos 1 de cada 250 personas en la población general presenta hipercolesterolemia familiar. Es importante su diagnostico precoz por el mayor riesgo de infarto de miocardio y enfermedad ateroesclerótica vascular de forma precoz. La causa mas frecuente es la presencia de variantes patogénicas en el gen que codifica el receptor de las LDL (rLDL). Al disponer de una menor cantidad de receptores, el colesterol LDL (c-LDL) aumenta en sangre. Existen además otras causas de hipercolesterolemia familiar que se expresan de forma similar. La segunda mas frecuente es la debida a variantes patogénicas en la apolipoproteína B (ApoB100) que producen una proteína con una capacidad reducida de unirse al rLDL, provocandotambién un aumento de los niveles de c-LDL.

Descripción del caso
Niño de 12 años con antecedentes de enfermedad celiaca e hipoacusia no sindrómica de herencia autosómica recesiva (variante probablemente patogénica c.23G>A (p.Arg8Gln) en homocigosis en el gen BSND) en seguimiento en consulta desde los 5 años por hipercolesterolemia. Antecedentes familiares de madre y padre con hipercolesterolemia leves y abuelo paterno con hipercolesterolemia leve e infarto agudo de miocardio a los 63 años. Desde el punto de vista dietético refiere escasa ingesta de frutas, verduras y pescados, no abusa de fritos. No hace ejercicio físico de forma regular.

En las analíticas que se realiza durante el seguimiento mantiene cifras de colesterol total en torno a 250-270mg/dl (con c-LDL en torno a 180 mg/dl y c-HDL alrededor de 70 mg/dl,) pese a instauración de medidas dietéticas y esteroles vegetales con una adherencia irregular.

En la exploración física presenta antropometría en percentiles normales. No xantomas.

Dada la evolución clínica y que, durante el seguimiento en consultas, la familia refiere que en rama paterna hay varios familiares con sospecha de lipomas/xantomas tendinosos se decide realizar exoma dirigido a genes relacionados con hipercolesterolemia detectándose variante probablemente patogénica c.644G>A (p.Arg215His) en heterocigosis en el gen PCSK9, compatible con Hipercolesterolemia familiar 3 (MIM# 603776) de herencia autosómica dominante. Pendiente de segregar variante en rama paterna.

Conclusiones
Las variantes patogénicas en PCSK9 son la tercera causa de hipercolesterolemia familiar. La PCSK9 (Proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9) es una proteína que se une a los receptores de LDL, promoviendo su degradación y, por tanto, elevando los niveles plasmáticos de c-LDL. En 2003 se comenzaron a describir variantes patogénicas a nivel de este proteína que producen un aumento en la función lo que favorece la degradación intracelular de los rLDL, disminuyendo su reciclaje hacia la membrana del hepatocito y provocando una reducción del número de receptores y, por tanto, un aumento en los niveles de c-LDL y una hipercolesterolemia severa.

Esta proteína es, desde hace unos años, una de las dianas terapéuticas para el tratamiento de la hipercolesterolemia a través de la inhibición con anticuerpos monoclonales (evolocumab y alirocumab) que evita la degradación de los receptores, permite su reciclaje y la mayor captación de c-LDL.

SP2/d2d3-218 *Metabolismo y Nutrición*
HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EN UN HOSPITAL TERCIARIO: UN RETO DIAGNÓSTICO
Del Valle Farreras, M.; Dos Santos Rodrigues, W.J.; Vivares López, A.; German Angulo, P.; Remedios Mateo, L.; Corredor Andrés, B..

Complejo Hospitalario, Toledo, España.

Introducción
La hipercolesterolemia familiar (HF) es la causa genética más frecuente de enfermedad coronaria (EC) prematura. Su mecanismo de transmisión es autosómico dominante. La prevalencia de HF heterocigota es de 1/300-500. El diagnóstico en la población pediátrica se basa en concentraciones

de c-LDL elevadas e historia familiar de hipercolesterolemia. Su diagnóstico precoz permite iniciar tratamiento precoz con estatinas reduciendo el riesgo coronario. Las dificultades diagnósticas radican en el poco conocimiento de la enfermedad en pediatría y en la falta de estudio genético, debido a que no todas las comunidades autónomas lo tienen implantado en su cartera de servicios.

Objetivos
Objetivo principal: evaluar la situación diagnóstica en pacientes pediátricos y sus familiares. Objetivo secundario: describir la edad y cifras de colesterol en primera consulta, edad de inicio de tratamiento hipolipemiante y la presencia de efecto secundarios.

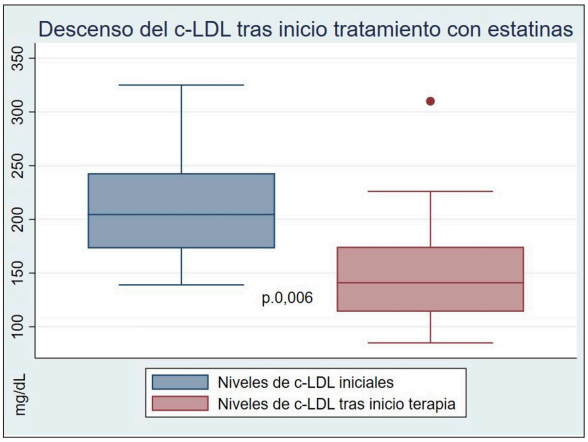
Material y métodos
Se evaluaron 44 pacientes con sospecha HF en seguimiento en las consultas de endocrinología en el año 2021 de un hospital terciario. Se confirmó la sospecha en 36 pacientes. Esta se basó en la presencia de antecedentes familiares de HF (enfermedad genética confirmada o enfermedad cardiovascular prematura o inicio a edades tempranas de estatinas y/o colesterol en uno de los progenitores ≥ 240 mg/dL) junto con colesterol c-LDL superior a 130 mg/dL confirmado, descartándose causas secundarias. Se realizó una trasformación logarítmica de los valores de colesterol para normalizar las distribuciones y así realizar pruebas paramétricas. Se uso t de Student para análisis simple bivariado para comparación de medias y uso de coeficientes de correlación lineal.

Resultados
36 pacientes presentan un diagnóstico clínico de HF, de cuales sólo una paciente tiene el diagnóstico confirmado genéticamente en gen LDLR y en 10 el progenitor tiene realizado estudio genético. Las mutaciones encontradas en estos pacientes fueron en heterocigosis: gen *LDLR* (n=6); genes *APOB* y *LDLR* (n=2), genes *APOB* y *SLCO1B1* (n=1); genes *SLCO1B1* y *LPA* (n=1).

Los pacientes fueron remitidos al servicio de endocrinología pediátrica a la edad de 6,1 años (*IQR*:4,3-9,4) con cifras de colesterol total de 276 mg/dL (*IQR*:251-332); c-LDL 204 mg/dL (*IQR*:173-243); c-HDL 56 mg/dL (*IQR*:50-62); TG 83 mg/dL *(IQR*:59-98).

Existe una correlación positiva entre los niveles de c-LDL y la confirmación de estudio genético en los progenitores p.0,028 (r:0,37). En este grupo de pacientes los niveles de c-LDL son 42 mg/dL IC95% (80-5) superior en este grupo p.0.029.

Actualmente, están en tratamiento 27 de 36 (75%). 7 pacientes no han iniciado tratamiento farmacológico por edad inferior a 7,5 años y 2 pacientes por pérdida de seguimiento. Se inició tratamiento con una mediana de 9,7 años (*IQR*:7,6-11,7). Presentan un descenso significativo de los niveles de c-LDL tras inicio de estatinas (r:0,65) p.0006 tras una media 8,5 meses. (Gráfico).



Los pacientes han sido seguidos una mediana de 4,8 años (*IQR*: 2 – 7,3), durante este tiempo sólo una paciente ha presentado parestesias secundario a tratamiento con estatinas y otra tiene dificultades en el cumplimiento terapéutico.

Conclusiones
- El estudio genético debería integrarse en una política global sanitaria de cribado de HF. Esto permite realizar el diagnóstico definitivo de la HF, facilitando el cribado en cascada familiar siendo altamente coste-efectiva.

- La derivación temprana de estos pacientes a centros de referencia hacen posible su tratamiento farmacológico precoz, ya que se ha visto recientemente que las estatinas pueden empezarse con edades superiores 6-8 años siendo altamente seguras.

SP2/d2d3-219 *Crecimiento*
TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN
Sanz Fernández, M.; López-Herce Arteta, E.; Mora Sitja, M.; Carrascón Gómez-Pinto, L.; Ezquieta Zubicaray, B.; Rodríguez Sánchez, A..

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Introducción
Los pacientes con síndrome de Noonan (SN) presentan talla baja proporcionada de inicio postnatal. El tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) puede aumentar la velocidad de crecimiento. La ganancia de talla en el primer año de tratamiento se estima entre 0.40 y 1.47

DE, que tiende a atenuarse en los siguientes años. Existen pocos datos a talla adulta.

La edad y la talla al inicio del tratamiento, la edad de inicio puberal, la respuesta al primer año de tratamiento, la duración del tratamiento y la dosis empleada son predictores de buena respuesta al tratamiento.

Objetivos
Describir la respuesta a tratamiento con rhGH de una cohorte de pacientes con SN. Se han estudiado las variables de talla, peso, edad ósea, valores de IFG1, IGFBP3, TSH y T4 libre antes del inicio del tratamiento con rhGH, al año de tratamiento, a los 2 años de tratamiento y al alcanzar la talla adulta.

Pacientes y métodos
Estudio descriptivo, mediante revisión de historias clínicas, de pacientes con SN confirmado genéticamente en tratamiento con rhGH.
Resultados
De la cohorte de 27 pacientes con SN seguidos en consultas de endocrinología infantil de un hospital terciario, 19 pacientes (70.37%) presentaron talla inferior a -2.5DE (Estudio Transversal Español de Crecimiento, 2010). De ellos, 11 pacientes han recibido tratamiento con rhGH (57.89%). Cinco eran mujeres y 6 varones. La alteración genética encontrada en 9 pacientes estaba en el gen PTPN11, en 1 paciente en el gen KRAS y en otro paciente en el gen RAF1.

Al inicio del tratamiento con rhGH la edad media fue 8.20±3.44 años. El Z score medio de la talla al inicio fue -3.35±0.41 y el del peso -1.70± 0.54. El valor medio de IGF1 al inicio del tratamiento fue 99,25±42.05µg/L, el del IGFBP3 3.03±1.14mg/L, el de TSH 2.78±1.22mUI/L y el de T4 libre 1.03±0.15ng/dl. La edad ósea fue acorde en el 55.5% y estaba retrasada respecto a su edad cronológica en el 33.33% de los pacientes.

Al año de tratamiento con rhGH, el Z score medio de la talla fue -2.17±0.65 y el del peso -1.20±0.40. Los valores medios al año de tratamiento de IGF1 fueron 184±81.50µg/L, de IGFBP3 3.23±1.04mg/L, de TSH 2.8±1.28mUI/L y de T4 libre 0.96±0.05ng/dl.

A los 2 años de tratamiento con rhGH, el Z score medio de la talla fue -1.3±0.90 y el del peso -1.20±0.63. Los valores medios a los 2 años de tratamiento de IGF1 fueron 288±130.14µg/L, de IGFBP3 4.35±1.39mg/L, de TSH 1.72±0.35mUI/L y de T4 libre 0.8±0.1ng/dl.

A talla adulta, sólo se disponen datos de 4 pacientes, el Z score medio de la talla fue -1.71±0.98 y el del peso -1.24±0.69. Los valores medios a talla adulta de IGF1 fueron 283.5±27.57µg/L, de IGFBP3 5.04±0.95mg/L, de TSH 1.89±0.42mUI/L y de T4 libre 1.00±0.14ng/dl.

Conclusiones
En nuestra serie, 11 de 19 pacientes (57.89%) con SN y talla baja han recibido tratamiento con rhGH. En la mitad de ellos, la edad ósea al inicio del tratamiento fue acorde a la edad cronológica. No se han encontrado alteraciones en la función tiroidea. Los valores de IGF1 e IGFBP3 fueron normales. Se obtuvo buena respuesta al tratamiento en el primer año, con mejoría del Z score de la talla en 1.18DE. Esta respuesta se atenúa a lo largo de los años, tal y como se describe en la literatura.

SP2/d2d3-220 *Crecimiento*
MICRODELECIÓN 22Q11.21 COMO CAUSA DE TALLA BAJA
García-Ochoa Fernández, E.; Rivero Martín, M.J.; Alcázar Villar, M.J.; Montes Bentura, D.; Víllora Morcillo, N.; Taboas Pereira, M.A..

Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, España.

Introducción
La deleción 22q11.2 es la microdeleción humana más común, con una frecuencia aproximada de 1:4000-1:8000 RN vivos. Generalmente es causado por una deleción de 3 Mb y engloba entidades como el síndrome de DiGeorge, velocardiofacial, conotruncal y cardiofacial de Cayler. Menos del 10% presentan una deleción más pequeña de 1.5 Mb y aproximadamente un 3% son debidos a otras deleciones atípicas, superpuestas, anidadas o adyacentes a la región normalmente suprimida, la mayoría de ellas de *novo*.

Los hallazgos típicos en pacientes con mutaciones clásicas incluyen: cardiopatía congénita (fundamentalmente conotruncal), anomalías palatinas, retraso psicomotor, trastornos del comportamiento, inmunodeficiencia, hipocalcemia y fenotipo característico. La variabilidad clínica es muy amplia, sin estar claramente establecida la relación genotipo-fenotipo.

Varios estudios sugieren que las deleciones distales y atípicas cursan con un espectro clínico diferente, incluyendo cardiopatías poco comunes, retraso psicomotor, patología psiquiátrica, prematuridad, restricción del crecimiento intrauterino y postnatal con talla baja, anomalías esqueléticas leves y rasgos dismórficos.

El hipocrecimiento descrito en las diferentes series se atribuye a tres posibles orígenes: talla baja «sindrómica» asociada o no a CIR, déficit de GH o retraso constitucional.

Resulta de especial interés el estudio de la relación fenotipo-genotipo, ya que podría ayudar a conocer de forma anticipada la evolución clínica y llevar a cabo un manejo personalizado.

A continuación, se presenta una serie de 4 casos con síndrome de deleción 22q11.2, en los que una de las manifestaciones principales es la talla baja.

Descripción del Caso
En la tabla 1 se describen las características más importantes de los 4 casos: todos presentan talla baja menor de -3DE, sólo uno tiene patología cardiológica (CIV restrictiva) y las alteraciones fenotípicas son muy variables.

Caso 1
Niña de 9 años 11 meses con antecedente de PEG, seguimiento por talla baja. Recibe tratamiento con GH por este motivo (al inicio del tratamiento talla -3.03 DE). No asocia patología cardiológica ni neurológica. aCHG: deleción en 22q11.21.

Caso 2
Niño de 5 años 3 meses con antecedente de CIR, sin criterios de tratamiento con GH, en seguimiento por talla baja (-3.02 DE en el momento actual). Asocia retraso psicomotor global. No patología cardiológica. aCHG: deleción 22q11.21 de 730.2 kb afectando a 31 genes.

Caso 3
Niña de 3 años con antecedente de prematuridad y PEG. Seguimiento por talla baja (-3.39 DE en el momento actual). Asocia retraso psicomotor, CIV restrictiva y fenotipo peculiar. aCHG: deleción heterocigota 22q11.21q11.22 de 1.5 Mb afectando a 50 genes.

Caso 4
Lactante de 18 meses con antecedente de PEG. En seguimiento por talla baja (-3.56 DE en el momento actual). Asocia fenotipo peculiar y laringomalacia, sin patología a nivel cardiológico ni neurológico. aCHG: deleción heterocigota en región 22q11.21 de 3.1 Mb que afecta a 96 genes.

Conclusiones
El síndrome de 22q11.2 presenta una variabilidad clínica muy amplia. Por ello, se requiere de una alta sospecha clínica para llegar al diagnóstico, sobre todo en aquellos casos en los que está causado por mutaciones atípicas.

Tabla 1. Características clínicas y CHG Arrays

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
CIR	No	Si	No	Si
Edad gestacional	38+3 semanas	39 semanas	35 semanas	37+1 semanas
Peso RN	2669 g (-1.07 DE)	2725 g (-1.45 DE)	1670 g(-1.92 DE)	1960 g (-2.14 DE)
Longitud RN	45.5 cm (-2.11 DE)	47.5 cm (-1.48 DE)	43.5 cm (-1.17 DE)	43.5 cm (-2.65 DE)
Edad actual	9 años y 11 meses	5 años y 3 meses	3 años	18 meses
Edad ósea	8 años y 10 meses	4 años y 6 meses	No	1 año
Talla actual	123.6 cm (-2.79 DE)*	99 cm (-3.02 DE)	83 cm (-3.39 DE)	65.3 cm (-3.56 DE)
Cardiopatía	No	No	CIV restrictiva	No
Retraso psicomotor	No	Si	Si	No
Fenotipo	Normal	Normal	Ojos almendrados Cara redonda Frente abombada Raíz nasal ancha Hipoplasia orbicular Labio en v invertida Retrognatia	Pabellones auriculares pequeños, de implantación baja Paladar ojival
Otras alteraciones	Quiste tirogloso Hernia de Spiegel Hernia umbilical Cataratas congénitas	No	No	Braquicefalia Laringomalacia
Genética	Deleción 22q11.21	Deleción 22q11.21 de 730.2 Kb que afecta a 31 genes (20733495_21463730)	Deleción heterocigota 22q11.21q11.22 de 1.5 Mb que afecta a 50 genes (21463730_22971768)	Deleción heterocigota en región 22q11.21 de 3.1 Mb que afecta a 96 genes (18886915)

*Niña en tratamiento con HC (al inicio de tratamiento: -3.03 DE)

Aunque la cardiopatía constituye la anomalía más relevante y una de las más frecuentes, en los casos de mutaciones distales y atípicas puede no estar presente. Estos pacientes pueden incluso cursar con talla baja de manera aislada como en el caso 1.

Es necesario realizar más estudios para determinar la posible rentabilidad diagnóstica de solicitud de aCHG en pacientes con talla baja idiopática.

SP2/d2d3-221 *Crecimiento*

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES PEG EN TRATAMIENTO CON GH. ESTUDIO LONGITUDINAL UNICÉNTRICO A TALLA ADULTA.

Arroyo Ruiz, R.[1]; Ballesteros Pérez, A.[2]; Leiva Gea, I.[2]; Martínez Aedo, M.J.[2]; López Siguero, J.P.[2].

[1]Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España; [2]Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España.

Introducción y objetivo

El término pequeño para la edad gestacional (PEG) se refiere a los recién nacidos con una longitud o peso al nacer 2 o más desviaciones estándar por debajo de la media de su edad gestacional y sexo. Se sabe que aproximadamente el 10% de estos niños no muestran este crecimiento de recuperación entre los 2 y 3 años de vida, obteniendo finalmente una talla adulta baja. Nuestro objetivo fue analizar la eficacia del tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) en niños nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) sin recuperación del crecimiento tratados antes del inicio de la pubertad, con seguimiento hasta la talla adulta.

Pacientes y métodos

Estudio observacional longitudinal prospectivo realizado en un hospital terciario, con pacientes PEG que iniciaron tratamiento con rhGH desde octubre de 2003 que actualmente continúa en desarrollo. Se realiza un análisis del total de pacientes incluidos en el estudio (n=96) que han alcanzado la talla adulta, analizando los posibles predictores de respuesta mediante análisis de regresión múltiple. Durante el estudio, se registraron las siguientes variables iniciales: fecha de nacimiento, sexo, edad gestacional, peso en desviación estándar (DS) y longitud (DS) del recién nacido, talla de los padres, talla diana (DS) y distancia a la media parenteral (DS). Las variables puberales consideradas fueron: edad de inicio de la pubertad, altura al inicio de la pubertad (cm y DS), ganancia puberal total (cm). El crecimiento hasta la pubertad se calculó como la diferencia de altura al inicio de la pubertad y la altura al inicio del tratamiento en SDS. Finalmente, como variables resultadas se determinaron talla adulta (DS) y ganancia de talla total (DS). Para el análisis estadístico se utilizó la interfaz gráfica R Commander versión 2.7-1

Resultados

De los 96 pacientes iniciales incluidos, 61 pacientes (28 niños y 33 niñas) alcanzaron la talla adulta. La ganancia de talla total (SDS) fue 0,99 (0,8) y 1,49 (0,94) respectivamente, (p <0,05). Se alcanzó una talla adulta superior a -2 SDS en el 75% de las niñas, pero solo en el 53% de los niños. La ganancia puberal total fue de 22,6 (5,8) cm en los niños y de 18,8 (4,5) cm en las niñas. Entre las diversas variables que determinaban la ganancia de talla total se encontraron estadísticamente significativas la ganancia de talla durante el primer año (R= 0.43 p<0.01 en niños, R=0.62, p=0.001 en niñas) y la distancia a la media parental al inicio del tratamiento (R=0.41, p=0.03 en niños, R=0.54, p=0.001 en niñas). En nuestro modelo de regresión lineal encontramos que La ganancia de 1 SDS en el primer año tras el inicio del tratamiento aumenta en 0.70 SDS de media la ganancia de talla adulta (p=0.0001) y la diferencia de 1 SDS con la talla diana al inicio del tratamiento aumenta 0,34 SDS de media la ganancia de *talla adulta (p=0.09)*. La pertenencia al sexo masculino condiciona una menor ganancia de talla adulta -0,26 SDS de media (p=0.15)

Conclusiones

Los PEG son un grupo de pacientes heterogéneos siendo muy difícil generalizar cuales son los factores predisponentes en la respuesta al tratamiento. Nuestro estudio determina que la variable más importante es la ganancia de talla al primer año. También podemos ver que en la pubertad hay una pérdida de talla, más marcada en los varones, que precisa estudios posteriores

SP2/d2d3-222 *Crecimiento*

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON TALLA BAJA ASOCIADA AL SÍNDROME DE NOONAN

Suárez Ortega, L.; Ramón Krauel, M..

Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España.

Introducción

El Síndrome de Noonan (SN) es un trastorno genético causado por mutaciones en la vía RAS/MAPK. La talla baja es una manifestación característica, presente en más del 80% de los casos. En los últimos años se han realizado diversos estudios con el fin de valorar la eficacia y seguridad del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (rhGH), dirigido a la mejora de la talla. En el 2020, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanita-

rios (AEMPS) ha aprobado el tratamiento con rhGH en niños con talla baja asociada al SN.

Objetivo
Describir la respuesta al tratamiento con rhGH en niños y adolescentes con talla baja asociada al Síndrome de Noonan en vida real.

Sujetos y métodos
Estudio longitudinal de 9 sujetos con diagnóstico clínico de SN por los criterios de van der Burgt y confirmación genética con talla baja asociada (<-2.5 DE) que han cumplido el primer año de tratamiento con rhGH. Se recogen características clínicas, medidas antropométricas, edad ósea, parámetros analíticos y dosis de rhGH. Las variables se expresan como media ± desviación estándar.

Resultados
Se describen las características clínicas de 9 sujetos (5♂ / 4♀), PTPN11 (77,7 %) y RIT (22,2 %). De los 9 sujetos, 7 presentan cardiopatía congénita: estenosis pulmonar (6/9), comunicación interauricular, conducto arterioso persistente e insuficiencia mitral (2/9).

Al inicio del tratamiento con rhGH la edad es de 9,8 ± 2,8 años (5,6 – 13,6 años). Las características basales se describen en la tabla 1. Tras 12 meses de tratamiento se evidencia incremento de Talla-DE de -2,96 ± 0,54 a -2,45 ± 0,53 *(p <0,0001)*. La velocidad de crecimiento (VC) aumenta a 7,3 ± 1,8 cm/año (VC inicial 4,8 ± 0,9) *(p 0,002)*, con aumento de la VC-DE de -0,51 ± 1,40 a 2,45 ± 2,21 *(p 0,003)*. Dosis de rhGH 0,038 ± 0,002 mg/Kg/día (0,035 – 0,040 mg/kg/día). Los niveles de IGF-1 se incrementaron de -1,4 ± 1,24 a niveles de 0,21 ± 1,14, sin presentar valores por encima de +2DE. No se han reportado efectos adversos durante el primer año de tratamiento con rhGH.

Conclusiones
El tratamiento con hormona de crecimiento se asocia a una mejora significativa de la talla, con incremento en la velocidad de crecimiento y niveles de IGF-1 durante los primeros 12 meses de tratamiento. Es necesario el seguimiento clínico de un mayor número de casos hasta alcanzar la talla adulta para conocer el beneficio del tratamiento en sujetos con SN y talla baja.

	Media	DE
Edad (años)	9,8	2,8
Peso (kg)	24,2	8,08
Peso-DE	-1,63	0,38
Talla (cm)	121,7	15,01
Talla-DE	-2,96	0,54
IMC (kg/m2)	15,89	1,97
IMC-DE	-0,77	0,49
VC (cm/año)	4,8	0,9
VC-DE	-0,51	1,4
EO (años)	7,7	1,4
IGF-1 (ng/ml)	105	38,3
IGF-1 –DE	-1,4	1,24

Tabla 1. Características clínicas, antropométricas, maduración ósea y determinación de IGF-1 al inicio del tratamiento

SP2/d2d3-223 *Crecimiento*
SÍNDROME DE COFFIN-SIRIS TIPO 4. A PROPÓSITO DE DOS HERMANAS GEMELAS CON TALLA BAJA.

Gómez Cano, M.Á.; Lázaro Rodríguez, I.; Quesada Espinosa, J.F.; Pérez Mohand, P.P.; Recio Arcauz, D.; Sánchez Del Pozo, J..

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción
El síndrome de Coffin-Siris tipo 4 es una entidad autosómica dominante que se produce por alteraciones en el gen *SMARCA4*, localizado en el cromosoma 19. Entre sus características clínicas destacan retraso psicomotor y/o discapacidad intelectual de grado variable asociado a talla baja, hipertricosis e hipoplasia o ausencia de falanges terminales, tanto de manos como de pies, especialmente del quinto dedo.

Descripción de los casos
Presentamos el caso familiar de dos hermanas de 7 años, nacidas tras embarazo gemelar monocorial monoamniótico, siendo prematuras extremas (27+1 semanas) por crecimiento intrauterino retardado de ambas. Antecedentes familiares sin interés. No otros problemas maternos-obstétricos durante la gestación. Ambas nacidas pequeñas para la edad gestacional (PEG) y con problemas derivados de su prematuridad (displasia broncopulmonar, ictericia multifatorial, ductus arterioso persistente y retinopatía estadío II). Desde el nacimiento ambas han presentado importantes problemas de alimentación, precisando colocación de gastrostomía.

En el momento de su primera visita, a los 4 años, ambas presentan una talla baja patológica en torno a -4 DE con regular velocidad de crecimiento, destacando además a la exploración física hipertricosis generalizada y discreto acortamiento del 5º dedo en ambos pies. En una de ellas además destaca una escoliosis moderada evidenciándose malformaciones vertebrales múltiples (fusión de vértebras cervicales, hemivértebra en L2) y fusión de las tres primeras costillas derechas.

En el estudio de array-CGH de 60K realizado a ambas hermanas no se identificó ninguna variante en el número de copia patogénica, por lo que se amplió el estudio del exoma dirigido a los genes relacionados con displasias esqueléticas a la hermana

con las malformaciones óseas, identificándose la variante probablemente patogénica c.1567G>A, p.(E523K), en el gen *SMARCA4* (NM_001128849.1) en heterocigosis. La variante consiste en una transición de una guanina por una adenina que, presumiblemente, tiene como consecuencia el cambio de sentido de glutamato por lisina en la posición 523 del activador de la transcripción BRG1, proteína que participa en la activación e inhibición de la transcripción de diferentes genes mediante la remodelación de la cromatina. Aunque esta variante no ha sido descrita en la literatura como causante de síndrome de Coffin-Siris, sí que hay publicada en la literatura una variante de *novo* en el mismo dominio funcional (HSA), identificada en un paciente con este síndrome. El estudio de segregación de la variante reveló su ausencia en progenitores y presencia en su hermana afecta, confirmándose que se trata de una variante de *novo*.

Conclusiones
Presentamos un caso familiar de talla baja patológica asociado a retraso psicomotor y rasgos dismórficos, identificándose mediante técnicas de secuenciación masiva una variante en heterocigosis probablemente patogénica en el gen *SMARCA4*, responsable del síndrome de Coffin-Siris tipo 4. El avance de las técnicas genómicas de los últimos años está contribuyendo al aumento en el rendimiento diagnóstico de los pacientes con talla baja y otras anomalías asociadas de etiología genética.

SP2/d2d3-224 *Crecimiento*
GEN SHOX EN ESTUDIO DE TALLA BAJA IDIOPÁTICA: ¿CUÁNDO NOS LO PLANTEAMOS?
Muñoz Perez, S.; Garcia Bermejo, A.; Alvarez Gil, N..

Hospital Universitario Torrejon, Madrid, España.

Introducción
En el estudio de un paciente con talla baja debemos sospechar la existencia de una anomalía en el gen SHOX / PAR1 cuando tengamos datos en la historia clínica como talla baja familiar, alteración del gen SHOX ya conocida o deformidad de Madelung en mujeres de la familia y en la exploración física como talla baja desproporcionada con hipocrecimiento mesomélico.

No obstante, en ocasiones, el estudio molecular del gen SHOX puede no tener indicaciones tan claras ya que el fenotipo asociado con la deficiencia de SHOX es muy amplio (incluyendo talla baja idiopática).

Es muy importante saber que las alteraciones moleculares del gen SHOX constituyen la causa más frecuente de hipocrecimiento de origen monogénico ya que su sospecha diagnóstica y su posterior estudio pueden suponer la financiación del tratamiento con rGH para un paciente con talla baja mejorando así su talla final.

Descripción del caso
Escolar varón de 7 años y 10 meses derivado a la consulta de Endocrinología por talla baja. En seguimiento en centro de referencia por el mismo motivo y solicitada segunda opinión en centro privado. Aportan pruebas complementarias (analíticas con estudio de primer nivel y RM cerebral): normales. Como antecedente personal relevante se trata de un crecimiento intrauterino retardado. Por este motivo se solicita desde su centro de origen financiación de tratamiento con rGH que es denegado por recuperación parcial de la talla y adecuada velocidad de crecimiento. La talla diana se sitúa en un percentil 18. No otros antecedentes familiares de interés.

Durante su seguimiento se realizan dos test de estimulación de GH: el primero de ellos con clonidina que resulta patológico y el segundo con propanolol y ejercicio no compatible con déficit de GH.

Ante un descenso de la velocidad de crecimiento en los últimos dos años de seguimiento, inicialmente atribuido a una probable depresión prepuberal, se solicita estudio molecular de gen SHOX/PAR1 en el que se objetiva una duplicación en heterocigosis que abarca desde la sonda L19678 hasta la sonda L15055, ambas inclusive, en región PAR1 en el extremo 3' del gen SHOX y no identificada como patogénica actualmente. Ante el infausto pronóstico de talla adulta de nuestro paciente y el hallazgo de esta mutación no descrita como patológica en el momento actual pero situada en el extremo distal del gen SHOX, se solicita al comité tratamiento con rGH que es aprobado. Inicia tratamiento a los 13 años 11 meses con talla de 139 cm (p<1, -3 DE).

Discusión
Nos encontramos ante un paciente con talla baja proporcionada sin antecedentes de talla baja familiar. Ante la normalidad de las pruebas complementarias se atribuye su talla baja a un origen multifactorial: antecedente CIR y retraso constitucional del desarrollo y la pubertad retrasando así el estudio molecular del gen SHOX/PAR1.

En el estudio del gen SHOX/PAR1 se objetiva una duplicación en heterocigosis hasta ahora no descrita como patogénica. Iniciado tratamiento con rGH pendiente de valorar respuesta.

A colación de este caso nos planteamos en qué punto del estudio de un paciente con talla baja hemos de plantearnos el estudio molecular del gen SHOX aun cuando no existan hallazgos que lo sugieran. ¿Deberemos incluir el estudio del Gen SHOX como prueba complementaria de primer nivel?

SP2/d2d3-225 *Crecimiento*

SÍNDROME DE NOONAN Y OTRAS RASOPATÍAS: CARACTERIZACIÓN MOLECULAR Y ANÁLISIS DEL CRECIMIENTO EN NIÑOS EN TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO. NUESTRA EXPERIENCIA

Castro-Feijóo, L.[1]; Cabanas Rodríguez, P.[1]; Heredia Ramírez, C.E.[2]; Martínez Soto, I.[3]; Fernández González, I.[4]; Barros Angueira, F.[5]; Barreiro Conde, J.[1].

[1]Unidad de Endocrinología Pediátrica. Dpto de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. USC. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela., Santiago de Compostela, España; [2]Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela., Santiago de Compostela, España; [3]Unidad de Cardiología Pediátrica. Dpto de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela., Santiago de Compostela, España; [4]Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela., Santiago de Compostela, España; [5]Fundación Publica Galega de Medicina Xenómica, Santiago de Compostela, España.

Las RASopatías son un conjunto de síndromes, entre ellos el síndrome de Noonan, con características fenotípicas superpuestas causadas por mutaciones en genes implicados en la vía RAS/MAPK. Un factor clave para el diagnóstico y orientación clínica es el estudio molecular y a nivel terapéutico la reciente aprobación del uso de hormona de crecimiento (GH) en el S. Noonan se muestra como una alternativa eficaz y segura para mejorar la talla baja que presentan.

Objetivos

1)Identificación de alteraciones moleculares en pacientes con sospecha clínica de síndrome de Noonan y otras RASopatías.

2)Evaluación del crecimiento y respuesta terapéutica a GH en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Noonan.

Metodología

1. Análisis de los resultados de estudios genéticos en pacientes remitidos para estudio molecular con sospecha clínica de alteración en la vía RAS/MAPK. Se estudiaron los genes *A2ML1, BRAF, CBL, HRAS, KRAS, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, NRAS, PPP1CB, PTPN11, RAF1, RALA, RASA1, RASA2, RIT1, RRAS, RRAS2, SHOC2, SOS1, SOS2, SPRED1, NF1, NF2, SPRED1 Y WHAZ*.
2. De los pacientes diagnosticados se han seleccionado aquellos que han continuado seguimiento en nuestro centro por trastornos del crecimiento y analizado las características clínicas y auxológicas de los que han recibido tratamiento GH.

Resultados

1. *Estudio genético*
   Se han estudiado 201 casos de pacientes remitidos con sospecha clínica de S. Noonan y otras RASopatías. De ellos, el 32,8 % (66 casos), muestran alteraciones moleculares: 51 patogénicas. 8 probablemente patogénicas y 7 variantes de significado incierto. 28 pacientes presentaron mutaciones en el gen *PTPN11*; siendo en este grupo la mutación más frecuente (25 %) la NM_0028343 (PTPN11): c922A>G (pAsn308Asp) . 8 pacientes presentaron muta-

Caso	1	2	3
Sexo	Varón	Mujer	Mujer
Fenotipo Sugerente	+	+	+
Estudio genético Noonan Inicial	- (2003)	-	- (2006)
Solicitud TTO /Indicación	SI: PEG (2006)	SI: DGH (2003)	SI :DGH (2007)
LRN SDS	-3,74	-	+ 0,27
PRN SDS	-1,96	+0,59	+ 1,15
Talla Diana	164,6 cm	165,4 cm	163,8 cm
SDS Talla Diana	-2,17	+ 0,74	+ 0,45
EC: Inicio de TTo con GH	**8 a 3 m**	**9 a 6 m**	**12 a 4m**
Talla Inicio de TTO con GH	110,8 cm	121,6	133, 4 cm
SDS Talla Inicio de TTO con GH	-3,4	-2, 14	-2,5
EO inicio de tratamiento	5 a	6 a 3m	8 a
Tanner	P1 G1 (1 mL)	M1 P1	M1 P1
Talla Final	158 cm	158,5 cm	153,3 cm
SDS Talla final	-1,51	-0, 99	-1,31
Efectos colaterales tto	No	No	No
IGF1///// IGFBP3 inicio de tratamiento	87 ng/mL///2,8 mcrg/mL	74 ng/mL//// 1,2 mcg/mL	55 ng/mL//// 2,7 mcg/mL
Pruebas estimulación GH (pico)	----------	Propranolol+ejer: 3,6 ng/mL Clonidina: 3,7 ng/mL	Clonidina: 8,2 ng/mL L Dopa: 2,8 ng/mL
IGF1/////IGFBP3 en tratamiento	En rangos de normalidad	En rangos de normalidad	En rangos de normalidad
Fenotipo Noonan	+ Criptorquidia	+ (pectus excavatum)	+ fascie , cubitus valgus, serie ósea normal
Estudio Cardiológico	Estenosis valvular pulmonar severa que requirió valvuloplastia con buen resultado	Insuficiencia valvular leve. Hemibloqueo anterior Izdo	Estenosis valvular pulmonar leve moderada. Dilatación tronco pulmonar
Estudio Genético Noonan	**PTPN11** (2013)	**PTPN11** (2009)	**SOS1** (2008)
Mutación	NM_0028343(PTPN11):c188A>G (pTyr63Cys)	p. Gly503Arg	NM_0056333(SOS1):c1654A>G (pArg552Gly)

ciones en *SOS1*, 5 en *NF1*, 4 en *BRAF*, 3 en *RAF1*, 3 en *RASA1*, 2 en *RIT1*, 2 en *LZTR1*, 2 en *MAP2K2*, 2 en AZML1 y 1 en *GRIN2A*, *A2ML1*, *SHOC2*, *KRAS*, *CBL* y *SOS2* respectivamente.

2. *Crecimiento y tratamiento con hormona de crecimiento*
   Hasta Diciembre de 2021, siete de estos pacientes seguidos en nuestro centro por talla baja han recibido tratamiento con GH. De ellos, tres, 1 varón y dos mujeres habían iniciado tratamiento con GH en otras indicaciones: PEG y deficiencia de GH. El estudio genético posterior confirmó la sospecha clínica, presentando mutaciones en *PTPN11* y *SOS1*. Los tres han alcanzado la talla adulta con buena respuesta al tratamiento: el varón (mutación en *PTPN11*) con una ganancia de SDS de talla de + 1,89 y las dos niñas: una con mutación en *PTPN11* y la otra en *SOS1* presentaron una ganancia de talla de +1,15 y +1,19 respectivamente (tabla).

Los otros cuatro casos son niñas e iniciaron tratamiento en el último año al cumplir los criterios para el uso de GH en síndrome de Noonan. Los SDS de talla al inicio del tratamiento son inferiores a -2,5 SDS. Dos de ellas, con mutación en *PTPN11*, han cumplido 6 meses de tratamiento observándose cambios positivos el SDS de talla.

Conclusión:

- En nuestra serie se confirmó genéticamente la sospecha clínica de síndrome de Noonan y otras RASopatías en el 32,8% de los casos remitidos para estudio.
- Los pacientes con diagnóstico de síndrome de Noonan y con tratamiento con GH muestran buena respuesta terapéutica.
- Los análisis genéticos moleculares son una herramienta útil para confirmación diagnóstica y orientación clínica y terapéutica del paciente con sospecha de alteraciones en la vía RAS/MAPK.

ÍNDICE DE AUTORES

Autores	Código (ver Índice)
A	
Abad López, A.	O2/d2d3-010
Aguayo, A.	PP1/d2-038, PP1/d2-036
Aguilar Gómez-Cárdenas, F.J.	SP2/d2d3-100
Aguilar Gómez, V.	SP2/d2d3-068, SP2/d2d3-157
Aguilar Riera, C.	SP2/d2d3-164
Aguilera, C.	SP2/d2d3-212, PP1/d2-035, SP2/d2d3-051
Aguirre Lopez, L.	SP2/d2d3-163
Alcalde, A.D.	SP2/d2d3-107
Alcázar Villar, M.J.	O2/d2d3-025, SP2/d2d3-220, SP2/d2d3-186
Alfaro Iznaola, C.M.	SP2/d2d3-126
Alkadi Fernández, K.	SP2/d2d3-120
Almeda Luna, C.	SP2/d2d3-100, SP2/d2d3-079
Alonso Coto, M.	E2/d3-001
Alonso Diez, C.	SP2/d2d3-181, SP2/d2d3-188, SP2/d2d3-187
Alonso Ortega, S.	SP2/d2d3-180
Alonso Rodríguez, M.	SP2/d2d3-196
Alonso Rubio, P.	SP2/d2d3-098, SP2/d2d3-057, SP2/d2d3-122, SP2/d2d3-154
Alonso-Gamo Lopez De La Cámara, L.	SP2/d2d3-047
Alvarez Cabrerizo, A.	SP2/d2d3-206, SP2/d2d3-217, SP2/d2d3-202, SP2/d2d3-047, SP2/d2d3-205
Alvarez Escolá, C.	O2/d2d3-010
Alvarez Gil, N.	SP2/d2d3-209, SP2/d2d3-224, SP2/d2d3-224
Alvarez Juan, B.	SP2/d2d3-050, SP2/d2d3-046
Álvaro Toquero, M.E.	SP2/d2d3-145, O2/d2d3-019
Amat Bou, M.	PP1/d2-037
Amigó, N.	O2/d2d3-023
Andrade Lodeiro, F.	SP2/d2d3-182
Andrés Sesma, C.	SP2/d2d3-189, PP1/d2-040, SP2/d2d3-184
Antolín Mate, M.	O1/d2-008, SP2/d2d3-135, O2/d2d3-028, SP2/d2d3-062, SP2/d2d3-065, SP2/d2d3-061
Antomil Guerrero, B.	SP2/d2d3-105
Antúnez Fernández, C.	O1/d2-006
Aragones Gallego, A.	SP2/d2d3-095
Arango Sancho, P.	SP2/d2d3-086
Arbizu Lostao, J.	SP2/d2d3-189
Arcinegas, L.	O2/d2d3-023
Areal Hidalgo, M.P.	SP2/d2d3-202
Arenaza Oreja, M.	SP2/d2d3-189, PP1/d2-040
Argente, J.	C3/d3-001 O1/d2-007, O2/d2d3-024, SP2/d2d3-106, SP2/d2d3-187
Ariceta Iraola, G.	SP2/d2d3-200
Ariza Jimenez, A.B.	SP2/d2d3-079, SP2/d2d3-100
Armero Bujaldón, C.	SP2/d2d3-068
Arriba Domènech, M.	SP2/d2d3-092
Arroyo Díez, F.J.	SP2/d2d3-139, O2/d2d3-014, O1/d2-006
Arroyo Ruiz, R.	SP2/d2d3-203, SP2/d2d3-221, SP2/d2d3-188
Arteche López, A.R.	SP2/d2d3-047
Arteta Saenz, E.	SP2/d2d3-129, SP2/d2d3-103, SP2/d2d3-130
Ascaso Matamala, A.M.	SP2/d2d3-094
Audí Parera, L.	M1/d2-001
Avello Llano, N.	SP2/d2d3-204
Azcona San Julian, M.C.	O2/d2d3-022
B	
Bahillo Curieses, M.P.	SP2/d2d3-178, PP1/d2-036, SP2/d2d3-075, SP2/d2d3-196, O2/d2d3-014, O1/d2-006
Bailen Vergara, A.	SP2/d2d3-213, SP2/d2d3-140
Bajo Delgado, A.F.	SP2/d2d3-178, SP2/d2d3-181, SP2/d2d3-188
Ballester Herrera, M.J.	SP2/d2d3-174, O2/d2d3-021
Ballesteros Pérez, A.	SP2/d2d3-221, SP2/d2d3-221
Barasoain Millán, A.	SP2/d2d3-045
Barreda Bonis, A.C.	SP2/d2d3-146, SP2/d2d3-147, O2/d2d3-009, O2/d2d3-012, SP2/d2d3-171, SP2/d2d3-193, O2/d2d3-018, O2/d2d3-015
Barreiro Conde, J.	SP2/d2d3-225
Barrenechea García, I.	PP1/d2-040
Barrios, V.	SP2/d2d3-106
Barrios Machain, U.	O2/d2d3-029, O2/d2d3-012
Barros Angueira, F.	SP2/d2d3-225
Bartolomé Albistegui, M.J.	SP2/d2d3-103
Bassols, J.	O2/d2d3-020, PP1/d2-033, SP2/d2d3-167, SP2/d2d3-168, O2/d2d3-026, O1/d2-001
Baur, L.	SP2/d2d3-161
Baz-Redón, N.	SP2/d2d3-065, O2/d2d3-028, SP2/d2d3-061
Beinbrech, B.U.	SP2/d2d3-183

Leyenda: C = Conferencia; M = Mesa redonda; E = Encuentro con el Experto; O = Comunicación Oral; PP = Póster Premio; SP = Póster estándar. El código continúa con: nº sesión/nº día (d)-nº resumen.

Bello Fernandez, A. SP2/d2d3-136
Bellviure, R. SP2/d2d3-062
Beltrán, V. O1/d2-004
Beneito, A. PP1/d2-034
Benito Sanz, S. O2/d2d3-018, SP2/d2d3-053, SP2/d2d3-052, SP2/d2d3-054
Benito-Sendin Plaar, K. SP2/d2d3-075, SP2/d2d3-196
Berciano, N. SP2/d2d3-058
Bereket, A. SP2/d2d3-161
Bermejo Arrieta, M.D. SP2/d2d3-138
Bermúdez De La Vega, J.A. SP2/d2d3-058, SP2/d2d3-072, SP2/d2d3-152
Berrade Zubiri, S. SP2/d2d3-184, O2/d2d3-022, PP1/d2-040
Bertholt Zuber, M.L. O1/d2-002, SP2/d2d3-057, SP2/d2d3-122, SP2/d2d3-154, SP2/d2d3-098
Bezanilla López, C. SP2/d2d3-045
Bilbao Gasso, L. SP2/d2d3-097
Bin-Abbas, B. SP2/d2d3-161
Blanco, A. SP2/d2d3-155, SP2/d2d3-171
Blanco Barrio, A. SP2/d2d3-129, SP2/d2d3-103, SP2/d2d3-130
Blanco Lago, R. SP2/d2d3-158, SP2/d2d3-208
Blasco González, L. O2/d2d3-025
Bodoque Cubas, J. SP2/d2d3-068
Bolsa Ferrer, I.T. SP2/d2d3-080, SP2/d2d3-081, O2/d2d3-017, SP2/d2d3-089
Bonilla Medina, P.S. SP2/d2d3-143
Bonmatí, A. O1/d2-001
Boronat, S. SP2/d2d3-177
Borrajo Prol, R. SP2/d2d3-136
Bosch, Z. O2/d2d3-023
Bosch Muñoz, J. SP2/d2d3-121, O2/d2d3-030
Buceta Cuellar, L. SP2/d2d3-193, SP2/d2d3-123, O2/d2d3-012, SP2/d2d3-171, SP2/d2d3-175
Bueno Lozano, G. PP1/d2-035, SP2/d2d3-128, SP2/d2d3-043, SP2/d2d3-094, SP2/d2d3-051
Buero Fernandez, N. SP2/d2d3-142, SP2/d2d3-151, SP2/d2d3-194

C

C.g. Halford, J. SP2/d2d3-161
Caballero Mora, F.J. O2/d2d3-021
Cabanas Rodríguez, P. SP2/d2d3-225, O2/d2d3-030
Caicedo Payares, M.A. SP2/d2d3-153
Caimari Jaume, M. SP2/d2d3-068, SP2/d2d3-157, SP2/d2d3-179, SP2/d2d3-183, SP2/d2d3-201
Calleja Aguayo, E. SP2/d2d3-183
Callejo Barcelona, N. SP2/d2d3-097
Calvo, B. O1/d2-002
Camacho Halcón, M. SP2/d2d3-190
Camats-Tarruella, N. O2/d2d3-028, SP2/d2d3-065, SP2/d2d3-061
Campos, A. O1/d2-008, O2/d2d3-016, SP2/d2d3-078, SP2/d2d3-135, SP2/d2d3-200, O2/d2d3-028
Campos Barros, A. SP2/d2d3-082, O2/d2d3-010, O1/d2-005, O2/d2d3-009, SP2/d2d3-119
Campos Martorell, A. SP2/d2d3-066, O2/d2d3-031, SP2/d2d3-061, SP2/d2d3-065
Canestrino, G. SP2/d2d3-097
Cantos Pastor, V. SP2/d2d3-101
Carcavilla Urquí, A. SP2/d2d3-174, O2/d2d3-029, SP2/d2d3-175, SP2/d2d3-052, SP2/d2d3-193
Cardona Hernandez, R. SP2/d2d3-112, O2/d2d3-014, O1/d2-006, PP1/d2-037
Carnicero Ramos, S. SP2/d2d3-204
Carrascón González-Pinto, L. SP2/d2d3-219, SP2/d2d3-127, SP2/d2d3-090, SP2/d2d3-207
Carreras Badosa, G. O2/d2d3-026, SP2/d2d3-167, SP2/d2d3-168, PP1/d2-033, O1/d2-001, O2/d2d3-020
Carreras González, G. SP2/d2d3-177, SP2/d2d3-096
Carreras Ugarte, L. SP2/d2d3-204
Casano-Sancho, P. SP2/d2d3-216
Casas, M. PP1/d2-034
Castañares Saiz, M. SP2/d2d3-057
Castaño González, L. PP1/d2-038, O1/d2-002, PP1/d2-036, O2/d2d3-025
Castellano Martinez, A. PP1/d2-039
Castellanos, E. SP2/d2d3-131
Castiello, F. PP1/d2-034
Castilla Torre, E. SP2/d2d3-094
Castro Corral, L. SP2/d2d3-179
Castro Feijóo, L. O1/d2-003, SP2/d2d3-225
Catalán Lambán, A. O2/d2d3-022
Cebrià Fondevila, H. O2/d2d3-026
Cerdán, M. SP2/d2d3-155
Chacón, A. O1/d2-003
Chamorro Martin, J.L. SP2/d2d3-114, SP2/d2d3-148
Chen, W. SP2/d2d3-161
Chueca Guindulain, M. O2/d2d3-022, SP2/d2d3-184, O1/d2-002, PP1/d2-040, SP2/d2d3-189
Cirera Santanach, G. SP2/d2d3-183
Civitani Monzón, E. SP2/d2d3-080, SP2/d2d3-115
Claramunt Andreu, G. SP2/d2d3-134
Clemente, M. SP2/d2d3-104, SP2/d2d3-164, SP2/d2d3-135, O2/d2d3-028,

O2/d2d3-031, SP2/d2d3-048, O2/d2d3-014, SP2/d2d3-066, O1/d2-008, O2/d2d3-016, SP2/d2d3-078, SP2/d2d3-200, O1/d2-006, PP1/d2-036, SP2/d2d3-061, SP2/d2d3-062, SP2/d2d3-065

Cobb, J. O2/d2d3-018
Cobo Bonilla, P. O1/d2-008, SP2/d2d3-135
Codner, E C2/d2-001
Codoñer Franch, P. SP2/d2d3-211
Colino Alcol, E. SP2/d2d3-120
Comalrena De Sobregrau, C. O1/d2-004
Conde Barreiro, S. O2/d2d3-014, O1/d2-006
Conejo Moreno, D. SP2/d2d3-129
Cordero, E.X. SP2/d2d3-104
Corredor Andrés, B. SP2/d2d3-095, SP2/d2d3-106, SP2/d2d3-109, SP2/d2d3-218
Corripio Collado, R. O2/d2d3-019, SP2/d2d3-170, O1/d2-004
Costa Alcacer, I. SP2/d2d3-145
Cotarelo Pérez, C. SP2/d2d3-159
Couce, M.L. PP1/d2-035, SP2/d2d3-212
Cruz Rojo, J. O1/d2-003, SP2/d2d3-215, SP2/d2d3-185, SP2/d2d3-191, SP2/d2d3-202, SP2/d2d3-210
Cruz Andreu, U. SP2/d2d3-134
Cuenca-Carcelén, S. SP2/d2d3-187
Cuesta Herraiz, L. SP2/d2d3-145
Cuscó Fernández, M.J. SP2/d2d3-044

D

Dabad Moreno, M.J. SP2/d2d3-092, O2/d2d3-021
De Andrés Esteban, E. O2/d2d3-024
De Arriba Muñoz, A. O2/d2d3-015, SP2/d2d3-130, O2/d2d3-013, O2/d2d3-030, SP2/d2d3-115, SP2/d2d3-089, O2/d2d3-017, SP2/d2d3-080, SP2/d2d3-128
De Diego Suarez, M. SP2/d2d3-091
De La Camara Moraño, C. SP2/d2d3-079, SP2/d2d3-100
De La Hoz, A.B. PP1/d2-038
De La Rosa Rosa, A. SP2/d2d3-079
De La Torre, C. SP2/d2d3-146
De La Torre Monfort, G. SP2/d2d3-134
De La Torre Sanz, A.M. SP2/d2d3-153
De Manuel, C. O2/d2d3-012
De Mingo Alemany, C. SP2/d2d3-084
De Sotto Esteban, D. O2/d2d3-025
Del Fresno Navarro, M. SP2/d2d3-126
Del Pozo Mate, Á. O1/d2-005
Del Valle, R. SP2/d2d3-107
Del Valle Farreras, M. SP2/d2d3-218, SP2/d2d3-218
Delgado Pecellin, I. O2/d2d3-011
Desvaux Garcia, M. O2/d2d3-013, SP2/d2d3-115
Devesa Jover, P. SP2/d2d3-211, SP2/d2d3-211, SP2/d2d3-117, SP2/d2d3-193
Díaz Cárdenas, C. SP2/d2d3-066
Díaz García, P. SP2/d2d3-105, SP2/d2d3-158
Díaz González, F. O2/d2d3-018
Díaz Marrero, S. SP2/d2d3-077
Díaz Martín, C. SP2/d2d3-069, SP2/d2d3-083, SP2/d2d3-150, SP2/d2d3-077, SP2/d2d3-111
Diaz Roldán, F. O2/d2d3-026
Díaz Silva, M. PP1/d2-033
Díaz Soto, G. SP2/d2d3-075
Diaz Vega, M. SP2/d2d3-051
Diez, R. SP2/d2d3-155
Diez Lopez, I. SP2/d2d3-071, SP2/d2d3-162, SP2/d2d3-041, SP2/d2d3-070, O2/d2d3-030, SP2/d2d3-163
Dominguez Riscart, J. O2/d2d3-015, PP1/d2-039, SP2/d2d3-194, SP2/d2d3-142, SP2/d2d3-151, SP2/d2d3-173, SP2/d2d3-190, SP2/d2d3-214, SP2/d2d3-214
Dominguez Garcia, A. SP2/d2d3-085
Domínguez Pinilla, N. SP2/d2d3-160
Dorta Luis, I.J. SP2/d2d3-111, SP2/d2d3-208, SP2/d2d3-149, SP2/d2d3-083, SP2/d2d3-150
Dos Santos Rodrigues, W.J. SP2/d2d3-218, SP2/d2d3-218
Durán, C. O1/d2-004

E

Echevarría, L. O1/d2-002
Elcano Sarasibar, L. PP1/d2-040, SP2/d2d3-189, SP2/d2d3-184
Elola Pastor, A.I. SP2/d2d3-049, SP2/d2d3-116
Encarnacion Menendez, D. SP2/d2d3-096
Escobar Pirela, H. SP2/d2d3-209
Escolà, L. SP2/d2d3-155
Escuer Morell, M. SP2/d2d3-121
Espadas Maciá, D. O2/d2d3-021
Espina Diez, M.J. SP2/d2d3-162, SP2/d2d3-071, SP2/d2d3-070
Espinet Pedrol, M. SP2/d2d3-096
Espino Sánchez, J.R. SP2/d2d3-077
Espinosa Segui, N. SP2/d2d3-140, SP2/d2d3-213, SP2/d2d3-213
Espinosa De Los Monteros Aliaga Cano, N. SP2/d2d3-201
Estany, A. PP1/d2-035, SP2/d2d3-212
Expósito Raspeño, M. SP2/d2d3-074, O2/d2d3-027, SP2/d2d3-063
Ezquieta Zubicaray, B. SP2/d2d3-127, SP2/d2d3-174, SP2/d2d3-219, SP2/d2d3-219,

SP2/d2d3-092

F

Fàbregas Martori, A. O2/d2d3-028, SP2/d2d3-061, SP2/d2d3-062, SP2/d2d3-065
Fenollar Cortés, M.D. SP2/d2d3-110
Fenoy Rodríguez, A. SP2/d2d3-144
Fernández, E. O1/d2-002
Fernandez, M. PP1/d2-034
Fernandez, M.S. SP2/d2d3-107
Fernandez, P. O2/d2d3-016, SP2/d2d3-200
Fernández, P. SP2/d2d3-164
Fernández Barrio, B.C. SP2/d2d3-124
Fernández De Valderrama, A. SP2/d2d3-129
Fernández Fernández, A.R. SP2/d2d3-138
Fernández Fernández, T. SP2/d2d3-044
Fernández Filgueira, M. SP2/d2d3-073
Fernández González, I. SP2/d2d3-225
Fernandez Hernandez, E. O2/d2d3-030
Fernández López, A. SP2/d2d3-116
Fernández Morán, E. SP2/d2d3-116
Fernandez Quintela, A. SP2/d2d3-163
Fernández Rodríguez, A.N. SP2/d2d3-050, SP2/d2d3-076
Fernández Rosales, N. SP2/d2d3-099
Fernández Suárez, N. SP2/d2d3-122
Fernández Villar, A.M. SP2/d2d3-076
Fernández-Cancio, M. SP2/d2d3-061, O2/d2d3-028, SP2/d2d3-065
Fernández-Somoano, A. SP2/d2d3-198
Ferreiro-Mazón García-Plata, P. SP2/d2d3-088
Ferrer, M. O1/d2-002
Ferrer Duce, M.P. SP2/d2d3-081, O2/d2d3-013
Ferrer Lozano, M. O1/d2-006, O2/d2d3-017, SP2/d2d3-081, O2/d2d3-013, O2/d2d3-014, SP2/d2d3-115
Flores Méndez, B. SP2/d2d3-101
Flück, C.E. M1/d2-003
Fontenla Seco, P. SP2/d2d3-073
Fontenla Seco, Y. SP2/d2d3-073
Freire, C. SP2/d2d3-049, PP1/d2-034
Fuentes Astudillo, L. SP2/d2d3-159, SP2/d2d3-110
Fuentes Muñoz, I. SP2/d2d3-067, SP2/d2d3-119, SP2/d2d3-192

G

Galán Bueno, L. SP2/d2d3-103
Galán Gómez, E. SP2/d2d3-147
Garcia, A. PP1/d2-038
Garcia, B. SP2/d2d3-131
García, B. O1/d2-002
García Alonso, L. SP2/d2d3-073
García Arumí, H. SP2/d2d3-062
Garcia Bermejo, A. SP2/d2d3-209, SP2/d2d3-224
García Burillo, A. SP2/d2d3-062
García Calatayud, S. SP2/d2d3-122
García Castaño, A. M2/d3-002
García Castellanos, M.T. O2/d2d3-017, SP2/d2d3-089, SP2/d2d3-080, SP2/d2d3-081
García Cuartero, B. O2/d2d3-027, SP2/d2d3-063, SP2/d2d3-120
Garcia De La Santa, A. SP2/d2d3-130
García De Pablo, I. SP2/d2d3-069, SP2/d2d3-083, SP2/d2d3-077, SP2/d2d3-150, SP2/d2d3-111
García De Santiago, F.A. O1/d2-005
García García, E. O2/d2d3-011
Garcia Garcia, R. SP2/d2d3-116
García González, N. SP2/d2d3-124, SP2/d2d3-149
García Lacalle, C. SP2/d2d3-074, SP2/d2d3-063, O2/d2d3-027
García Las Heras, C. SP2/d2d3-110
García Lledó, N. SP2/d2d3-211
García Miñaur, S. SP2/d2d3-175, O1/d2-003, SP2/d2d3-174
García Miralles, L.C. SP2/d2d3-129
García Navas, D. O1/d2-003
García Navas, P. SP2/d2d3-093
Garcia Ochoa, E. SP2/d2d3-186
García Rastrilla, R. SP2/d2d3-126
García Villaescusa, L. O2/d2d3-021
Garcia Villar, A. SP2/d2d3-056
García Zarzuela, A. SP2/d2d3-194, SP2/d2d3-173, SP2/d2d3-214, SP2/d2d3-151, SP2/d2d3-190, SP2/d2d3-142
García- Quijada Gómez, M. SP2/d2d3-192
García-Arumí, E. O2/d2d3-028, SP2/d2d3-065, SP2/d2d3-061
Garcia-Beltran, C. SP2/d2d3-216
García-Ochoa Fernández, E. SP2/d2d3-220
García-Quijada Gómez-Roso, M. SP2/d2d3-067, SP2/d2d3-119
Garnier Rodríguez, M.B. O2/d2d3-015, SP2/d2d3-180, SP2/d2d3-043
Garre, J. O2/d2d3-020
Garrido Pontnou, M. SP2/d2d3-085
Gartner, S. SP2/d2d3-078
Garza Espi, E.A. SP2/d2d3-145
Garzón Lorenzo, L. O1/d2-003, SP2/d2d3-205, SP2/d2d3-191, SP2/d2d3-215, SP2/d2d3-215, SP2/d2d3-160, SP2/d2d3-202, SP2/d2d3-217
Gavaldà-Navarro, A. SP2/d2d3-216
Gavela Pérez, T. O2/d2d3-032, SP2/d2d3-059
Gaztambide, M.S. O1/d2-002
Gea Sánchez, A. O2/d2d3-022
Gelabert Fernández, C.A. SP2/d2d3-201, SP2/d2d3-179
German Angulo, P. SP2/d2d3-218
Gil Poch, E. SP2/d2d3-139
Gil-Campos, M. SP2/d2d3-051, SP2/d2d3-212
Gilarte Herrera, C.E. SP2/d2d3-153

Gimeno Sánchez, I. SP2/d2d3-197
Giralt Arna, M. SP2/d2d3-085
Gomes Porras, M. O2/d2d3-010, SP2/d2d3-082, O2/d2d3-009
Gómez, D. O2/d2d3-015
Gómez, S. PP1/d2-038
Gómez Cano, M.A. SP2/d2d3-210, SP2/d2d3-185, SP2/d2d3-223, SP2/d2d3-202, SP2/d2d3-197, SP2/d2d3-160
Gómez Cano, M.D. SP2/d2d3-205
Gómez Díaz, D. SP2/d2d3-043, SP2/d2d3-180
Gómez Gila, A.L. O2/d2d3-011, PP1/d2-036
Gómez Llorente, J.L. SP2/d2d3-055, SP2/d2d3-099, SP2/d2d3-144
Gómez Manchón, M. SP2/d2d3-067, SP2/d2d3-192, SP2/d2d3-119
Gómez Rodríguez, M.J. SP2/d2d3-185
Gómez Sanz, A. SP2/d2d3-117
Gómez Vilarrubla, A. O2/d2d3-026, SP2/d2d3-168, SP2/d2d3-167, O2/d2d3-020, O1/d2-001
González, A. O1/d2-003
Gonzalez Alvarez, P. SP2/d2d3-172
González Arza, N. SP2/d2d3-184
González Cabaleiro, I. SP2/d2d3-114, SP2/d2d3-148, SP2/d2d3-165
González Casado, I. O2/d2d3-009, SP2/d2d3-054, O2/d2d3-012, SP2/d2d3-052, SP2/d2d3-088, SP2/d2d3-123, SP2/d2d3-146, SP2/d2d3-175, SP2/d2d3-193, SP2/d2d3-171, O1/d2-005, SP2/d2d3-147, O2/d2d3-018, SP2/d2d3-082, O2/d2d3-010, O2/d2d3-029 SP2/d2d3-147
González De Buitrago Amigo, J. SP2/d2d3-169,
González Domínguez, Á. SP2/d2d3-214 SP2/d2d3-169
González Domínguez, R. SP2/d2d3-051,
González Gayán, L. SP2/d2d3-094 SP2/d2d3-210
González Granado, L.I. O2/d2d3-021
González Jimeno, A. O2/d2d3-024
González Leal, R. SP2/d2d3-085,
González Llorens, N. SP2/d2d3-102, O2/d2d3-031, SP2/d2d3-066, SP2/d2d3-062 SP2/d2d3-145
Gonzalez Montes, N.N. O2/d2d3-031
González Morla, J. SP2/d2d3-140
González Oliva, E. SP2/d2d3-069
González Palau, A. SP2/d2d3-133,
González Roca, I. SP2/d2d3-207 SP2/d2d3-074,
González Vergaz, A. O2/d2d3-027, SP2/d2d3-063 O2/d2d3-028
Gonzalez-Llorens, N. SP2/d2d3-054
González-Peramato, P. SP2/d2d3-044
Gonzalo Pascual, H. M2/d3-002, PP1/d2-038, SP2/d2d3-182
Grau Bolado, G. SP2/d2d3-123,
Güemes Hidalgo, M. SP2/d2d3-187 O2/d2d3-010,
Guerrero Fernández, J. SP2/d2d3-054, SP2/d2d3-146, SP2/d2d3-147, SP2/d2d3-052 SP2/d2d3-120
Guijo Alonso Alonso, B. SP2/d2d3-048,
Guillen Burrieza, G. SP2/d2d3-085 SP2/d2d3-046,
Gutiérrez Alonso, S. SP2/d2d3-050, SP2/d2d3-076 SP2/d2d3-196
Gutiérrez Zamorano, M.

H

Hawkins Solis, M.M. O2/d2d3-030
Heath, K.E. E1/d2-002, SP2/d2d3-171, SP2/d2d3-146, SP2/d2d3-147, SP2/d2d3-173, O1/d2-005, O2/d2d3-018
Heine Suñer, D. SP2/d2d3-157
Heredia Ramírez, C.E. SP2/d2d3-225
Hernandez Tienza, F. SP2/d2d3-113
Herrero, A. SP2/d2d3-084
Herrero, X. SP2/d2d3-132
Herrero Espinet, J. SP2/d2d3-172
Huerta Aragonés, J. SP2/d2d3-090
Huidobro Fernández, B. SP2/d2d3-141

I

Ibáñez, L. SP2/d2d3-167, O1/d2-001, O2/d2d3-020, O2/d2d3-026, PP1/d2-033, SP2/d2d3-168, SP2/d2d3-216
Ibáñez Fernández, M.A. SP2/d2d3-124
Ibáñez Marín, S. SP2/d2d3-144, SP2/d2d3-055, SP2/d2d3-099
Ibáñez Toda, L. O2/d2d3-030, O2/d2d3-019
Ibiricu Lecumberri, A. SP2/d2d3-093
Iglesias Gonzalez, B. SP2/d2d3-107
Iglesias Rodríguez, J. SP2/d2d3-204
Illan Ramos, M. SP2/d2d3-159
Iñigo Gil, J. SP2/d2d3-058, SP2/d2d3-072, SP2/d2d3-152
Isidoro García, M. PP1/d2-038, SP2/d2d3-178
Itza Martín, N. O2/d2d3-009, O2/d2d3-029, O2/d2d3-010, SP2/d2d3-082, SP2/d2d3-123

J

Jiménez Crespo, M.B. SP2/d2d3-058, SP2/d2d3-101, SP2/d2d3-152, SP2/d2d3-072 SP2/d2d3-044
Jiménez Martinez, J. SP2/d2d3-128
Jiménez Montañés, L. SP2/d2d3-217,
Jiménez Moreno, B.S. SP2/d2d3-215, SP2/d2d3-206, SP2/d2d3-210, SP2/d2d3-185 PP1/d2-036
Jiménez Sanchis, A. SP2/d2d3-199

K

Juan Belloc, S. SP2/d2d3-134,
Kalbouza Bouziane, S. SP2/d2d3-140 SP2/d2d3-093

L

Kortabarría Elguero, M. SP2/d2d3-133,
Labarta Aizpún, J.I. O2/d2d3-017, SP2/d2d3-128, SP2/d2d3-089 SP2/d2d3-178
Lacal Romero, J. M2/d3-001
Lambert, A.S. SP2/d2d3-154
Lavín Gómez, B. SP2/d2d3-206,
Lázaro Rodríguez, I. SP2/d2d3-191, SP2/d2d3-217, SP2/d2d3-223, SP2/d2d3-210, SP2/d2d3-197 PP1/d2-039, SP2/d2d3-169,
Lechuga Sancho, A.M. SP2/d2d3-173, SP2/d2d3-142, SP2/d2d3-151, SP2/d2d3-190, SP2/d2d3-194, SP2/d2d3-214 PP1/d2-035, SP2/d2d3-212,
Leis Trabazo, R. SP2/d2d3-051 O1/d2-006, SP2/d2d3-060,
Leiva Gea, I. SP2/d2d3-203, SP2/d2d3-221, SP2/d2d3-108, SP2/d2d3-195, PP1/d2-036 SP2/d2d3-156,
Lendoiro Fuentes, M. SP2/d2d3-056 SP2/d2d3-163
Leniz Rodriguez, A. SP2/d2d3-084
León Cariñena, S. SP2/d2d3-142
Lerida Nolasco, M.M. O2/d2d3-019
Lerin Martinez, C. PP1/d2-034
Lertxundi, A. SP2/d2d3-206
Lezana Rosales, J.M. M2/d3-001
Linglart, A. SP2/d2d3-121
Llena Isla, P. SP2/d2d3-051,
Llorente Cereza, M.T. SP2/d2d3-094 SP2/d2d3-092
Llorente Martín, E. SP2/d2d3-122
Llorente Pelayo, S. E2/d3-002
Loidi Fernández de Trocóniz, I. SP2/d2d3-113,
López Andrés, N. SP2/d2d3-153, O2/d2d3-021 SP2/d2d3-167,
López Bermejo, A. O2/d2d3-030, SP2/d2d3-168, O2/d2d3-026 SP2/d2d3-044
López Capapé, M. SP2/d2d3-120
López Cardenas, C.M. SP2/d2d3-159
Lopez De Lara, D. PP1/d2-034
López Espinosa, M.J. SP2/d2d3-126
López Grondona, F. SP2/d2d3-175
López Gutiérrez, J.C. SP2/d2d3-182
Lopez Oceja, R. SP2/d2d3-203,
López Siguero, J.P. SP2/d2d3-221, SP2/d2d3-060, SP2/d2d3-195, SP2/d2d3-161 SP2/d2d3-127,
López- Herce Arteta, E. SP2/d2d3-176, SP2/d2d3-090, SP2/d2d3-219, SP2/d2d3-207 SP2/d2d3-216,
López-Bermejo, A. O1/d2-001, O2/d2d3-020 O1/d2-002
Lou, G. SP2/d2d3-137
Lozano Sánchez, G. SP2/d2d3-156,
Luaces González, J. SP2/d2d3-056 O2/d2d3-018
Lucas Castro, E. PP1/d2-038
Lumbreras, J. O1/d2-002

M

Luzuriaga, C. SP2/d2d3-118,
Macias Lopez, F. SP2/d2d3-053 PP1/d2-038
Madariaga, L. SP2/d2d3-041,
Maeso Mendez, S. SP2/d2d3-070, SP2/d2d3-071 O2/d2d3-032
Mahíllo Fernández, I. SP2/d2d3-145
Maiques Tobias, E. SP2/d2d3-208
Málaga Diéguez, I. SP2/d2d3-104
Mansó, M. O2/d2d3-021
Marbán Calzón, M. O1/d2-002
Marcelo Martín, I. SP2/d2d3-181
Marcos Vadillo, E. SP2/d2d3-137
Marfil González, M. SP2/d2d3-201
Marhuenda Irastorza, C. M2/d3-003
Marín, S SP2/d2d3-086,
Marín Del Barrio, S. O2/d2d3-025 SP2/d2d3-180
Marín Viñuales, A. SP2/d2d3-168
Maroto, A. SP2/d2d3-074
Marques Cabrero, A. O2/d2d3-022
Marti Del Moral, A. SP2/d2d3-106
Martín, A. SP2/d2d3-178, SP2/d2d3-188
Martín Alonso, M. O2/d2d3-021
Martín Campagne, E. O2/d2d3-014, O1/d2-006
Martín Frías, M. SP2/d2d3-181
Martín Martín, M.M. SP2/d2d3-049

Martín Muñiz, C. SP2/d2d3-069
Martínes Bugallo, F. SP2/d2d3-168
Martínez, C. SP2/d2d3-104
Martínez, E. PP1/d2-038
Martinez, L. SP2/d2d3-054
Martínez, L. SP2/d2d3-203,
Martínez Aedo, M.J. SP2/d2d3-221
SP2/d2d3-120
Martinez Badas, I. SP2/d2d3-076
Martínez Badas, J.P. SP2/d2d3-150
Martínez Bugallo, F. SP2/d2d3-091
Martinez Couselo, S. SP2/d2d3-159,
Martínez Del Río, C. SP2/d2d3-110
SP2/d2d3-092
Martínez Figueras, L. SP2/d2d3-157,
Martínez González, I. SP2/d2d3-179
SP2/d2d3-088
Martínez Rodríguez, E. SP2/d2d3-118, PP1/d2-036
Martínez Salazar, R. SP2/d2d3-225
Martínez Soto, I. O2/d2d3-020
Martínez-Calcerrada, J. O1/d2-001
Martínez-Flecha, I. O2/d2d3-023
Martínez-Micaelo, N. O1/d2-008, SP2/d2d3-135
Martinez-Salazar, R.
Martínez-Villanueva SP2/d2d3-042,
Fernández, J. SP2/d2d3-125
SP2/d2d3-062
Martorell Ariadna, C. SP2/d2d3-060,
Martos Lirio, M.F. SP2/d2d3-195,
SP2/d2d3-108
C3/d3-001, O1/d2-007,
Martos Moreno, G.Á. O2/d2d3-024,
SP2/d2d3-187
O2/d2d3-025
Martos Tello, J.M. SP2/d2d3-168,
Mas Parés, B. O2/d2d3-026,
SP2/d2d3-167,
O2/d2d3-020, O1/d2-001
SP2/d2d3-103
Mateos Benito, A.F. PP1/d2-038
Matteucci, T. SP2/d2d3-128
Matute Llorente, A. SP2/d2d3-199
Mayo Artuch, N. SP2/d2d3-158,
Mayoral Gonzalez, B. SP2/d2d3-105
SP2/d2d3-113,
Mazarío Martín, E. SP2/d2d3-153
SP2/d2d3-110
Medina Garcia, E. SP2/d2d3-123,
Medina Pérez, L. SP2/d2d3-193,
O2/d2d3-012,
SP2/d2d3-171
SP2/d2d3-149,
Megido Armada, A. SP2/d2d3-111,
SP2/d2d3-208,
SP2/d2d3-141
PP1/d2-037
Meis, M.L. O2/d2d3-032,
Mejorado Molano, F.J. SP2/d2d3-059
SP2/d2d3-138
Melgar Díaz, S. O2/d2d3-016,
Mercado Santis, E. SP2/d2d3-200
SP2/d2d3-169
Millán Martínez, M. O2/d2d3-014, O1/d2-006
Mingorance Delgado, A. SP2/d2d3-064,
Miñones Suárez, L. SP2/d2d3-199,
O2/d2d3-025
SP2/d2d3-121
Mitjans Rubies, N. O2/d2d3-018,
Modamio Høybjør, S. SP2/d2d3-147,
SP2/d2d3-173
SP2/d2d3-104,
Mogas Viñals, E. SP2/d2d3-078,
O2/d2d3-028,
O2/d2d3-023,
SP2/d2d3-048,
SP2/d2d3-066,
SP2/d2d3-102,
O2/d2d3-031,
SP2/d2d3-062,
SP2/d2d3-065,
O2/d2d3-025
O2/d2d3-015,
Molina Suárez, R. SP2/d2d3-043,
SP2/d2d3-180
SP2/d2d3-112
Molina Giraldo, P.X. SP2/d2d3-115,
Moliner Moron, T. O2/d2d3-013
SP2/d2d3-144,
Momblán De Cabo, J.J. SP2/d2d3-055,
SP2/d2d3-099
SP2/d2d3-183
Montalvo Ávalos, C. SP2/d2d3-138
Montero Alonso, M.D. SP2/d2d3-220,
Montes Bentura, D. SP2/d2d3-186
SP2/d2d3-117
Montes Suay, F. SP2/d2d3-087,
Montoro Sánchez, A. SP2/d2d3-166
O2/d2d3-029
Mora, C. O1/d2-003
Mora, M. SP2/d2d3-108
Mora Loro, M. SP2/d2d3-082,
Mora Palma, C. SP2/d2d3-054,
SP2/d2d3-052
SP2/d2d3-207,
Mora Sitjà, M. SP2/d2d3-090,
SP2/d2d3-127,
SP2/d2d3-219,
SP2/d2d3-133,
SP2/d2d3-176
SP2/d2d3-194,
Morales Pérez, C. SP2/d2d3-190,
SP2/d2d3-173,
SP2/d2d3-142,
SP2/d2d3-151,
SP2/d2d3-214
SP2/d2d3-130
Morante Martinez, D. SP2/d2d3-183,
Moratalla Jareño, E. SP2/d2d3-179,
SP2/d2d3-201,
SP2/d2d3-068,
SP2/d2d3-157
SP2/d2d3-068, O1/d2-003
Moreno, J.C. SP2/d2d3-051
Moreno Aznar, L.A. SP2/d2d3-088
Moreno De Guerra Beato, M.T. SP2/d2d3-206
Moreno García, M. SP2/d2d3-084

Moreno Macián, F. SP2/d2d3-167
Moreno Perdiguero, A. SP2/d2d3-211
Moriano Gutiérrez, A. SP2/d2d3-117
Morillas Ariño, C. SP2/d2d3-089,
Morte Coscolín, P. O2/d2d3-017,
SP2/d2d3-081,
SP2/d2d3-080
SP2/d2d3-224,
Muñoz Perez, S. SP2/d2d3-209
O2/d2d3-021
Muñoz Rodríguez, J.R. SP2/d2d3-195
Muñoz-Cruzado Rosete, A. SP2/d2d3-131,
Murillo Vallés, M. SP2/d2d3-132,
PP1/d2-038, SP2/d2d3-091,
SP2/d2d3-172

N

SP2/d2d3-155
Nadal, M. SP2/d2d3-098,
Naranjo González, C. SP2/d2d3-154,
SP2/d2d3-057
O1/d2-003
Natera De Benito, D. O2/d2d3-010
Nattero Chavez, M.L. SP2/d2d3-048
Navarro Jimenez, A. O2/d2d3-011
Navarro Moreno, C. SP2/d2d3-177
Navarro Romero, A. SP2/d2d3-084
Nebot Martín, R. O2/d2d3-018
Nevado, J. SP2/d2d3-075
Nieto De La Marca, M.D. O2/d2d3-015
Nóvoa, Y. SP2/d2d3-170

O

Nuñez, B. O2/d2d3-022
Ojeda Rodriguez, A. SP2/d2d3-113
Olteanu Olteanu, F.C. SP2/d2d3-083,
Ontoria Betancort, M.C. SP2/d2d3-150
O2/d2d3-016
Oriola, J. SP2/d2d3-126
Orós Milián, E. SP2/d2d3-164
Orozco Martin, M. SP2/d2d3-064,
Ortez Toro, J.J. SP2/d2d3-199
O1/d2-003
Ortigoza Escobar, J.D. SP2/d2d3-108
Ortiz Ortigosa, A. O2/d2d3-015,
Ovejero García, M.T. SP2/d2d3-043,
SP2/d2d3-180,
SP2/d2d3-077

P

Pablos Lopez, A. SP2/d2d3-188,
SP2/d2d3-181,
SP2/d2d3-178
Palenzuela Revuelta, I. SP2/d2d3-154
Pallarés Alameda, M. SP2/d2d3-058,
SP2/d2d3-152,
SP2/d2d3-072
Palma Milla, C. SP2/d2d3-217
Palomo Atance, E. O2/d2d3-021
Pangua Gomez, M. SP2/d2d3-113
Parra Rodríguez, A. O2/d2d3-032,
SP2/d2d3-059
Parron, M. SP2/d2d3-147
Pascual, M. SP2/d2d3-170
Pascual, S.I. O1/d2-003
Pastor Tudela, A.I. SP2/d2d3-098
Pérez, J. O1/d2-004, SP2/d2d3-170
Pérez De La Fuente, R. SP2/d2d3-191
Pérez De Nanclares, G. PP1/d2-038
Pérez De Nanclares Leal, G. O2/d2d3-025
Perez De Puig, M. O1/d2-001
Pérez Gordón, J. SP2/d2d3-105,
SP2/d2d3-149,
SP2/d2d3-158
Pérez Jurado, L.A. O1/d2-007
Pérez Menéndez, M.T. SP2/d2d3-141,
SP2/d2d3-049
Pérez Mohand, P.P. SP2/d2d3-210, SP2/d2d3-160,
SP2/d2d3-185, SP2/d2d3-197,
SP2/d2d3-223, SP2/d2d3-047
Pérez Pérez, A. SP2/d2d3-124
Perez Repiso, V. SP2/d2d3-120
Pérez Rodríguez, O. SP2/d2d3-159, SP2/d2d3-110
Pérez Sánchez, J. SP2/d2d3-097, O2/d2d3-014,
O1/d2-006
Plou, C. SP2/d2d3-216
Pociello Almiñana, N. SP2/d2d3-121
Pomares Bascuñena, R.A. SP2/d2d3-184
Pons Fernández, N. SP2/d2d3-117, SP2/d2d3-211
Porcel Chacón, R. SP2/d2d3-166, SP2/d2d3-087
Portal Buenaga, M. SP2/d2d3-122,
SP2/d2d3-057
Porter Almaraz, M.T. SP2/d2d3-088
Portillo Baquedano, M.P. SP2/d2d3-163
Poses Veiga, S. SP2/d2d3-058, SP2/d2d3-072,
SP2/d2d3-101, SP2/d2d3-152
Pozas Mariscal, S. SP2/d2d3-154
Pozo-Román, J. SP2/d2d3-187
Prado Carro, A.M. SP2/d2d3-136
Prats Puig, A. SP2/d2d3-168,
SP2/d2d3-167, O1/d2-001
Pretel Echaburu, C. SP2/d2d3-086, SP2/d2d3-176
Prieto Matos, P. SP2/d2d3-178, SP2/d2d3-188,
SP2/d2d3-181
Proyecto Crecemos, C.C. O2/d2d3-018
Puente Ubierna, L. SP2/d2d3-103, SP2/d2d3-129,
SP2/d2d3-130
Puerto Carranza, E. SP2/d2d3-102, O2/d2d3-026,
O2/d2d3-020
Puime Figueroa, N. SP2/d2d3-165

Q

Quesada Espinosa, J.F. SP2/d2d3-223
Quiroga González, R. SP2/d2d3-046, SP2/d2d3-050,
SP2/d2d3-076

R

Ramírez Fernández, J. O2/d2d3-010,
SP2/d2d3-192,
SP2/d2d3-119,
SP2/d2d3-067
Ramón Krauel, M. SP2/d2d3-086, O2/d2d3-019,
SP2/d2d3-112, SP2/d2d3-222,
PP1/d2-037, SP2/d2d3-176
Ramón Salguero, J.M. SP2/d2d3-137
Ramos, E. O2/d2d3-029

Ramos Fernández, J.M. SP2/d2d3-060
Ramos Rodríguez, A. SP2/d2d3-137
Rebollo Simarro, M. PP1/d2-039
Recio Arcauz, D. SP2/d2d3-047, SP2/d2d3-197, SP2/d2d3-205, SP2/d2d3-160, SP2/d2d3-185, SP2/d2d3-191, SP2/d2d3-223
Regueras Santos, L. SP2/d2d3-076, SP2/d2d3-046, SP2/d2d3-050, SP2/d2d3-178
Reinoso, T.D. SP2/d2d3-107
Remedios Mateo, L. SP2/d2d3-109, SP2/d2d3-095, SP2/d2d3-074, O2/d2d3-027, SP2/d2d3-218
Revuelta López, A. SP2/d2d3-064
Rey Cordo, L. SP2/d2d3-114, SP2/d2d3-148, SP2/d2d3-165
Rey Galán, C. SP2/d2d3-204
Riaño, I. SP2/d2d3-198
Riaño Galán, I. SP2/d2d3-111, SP2/d2d3-176, SP2/d2d3-208, SP2/d2d3-105, SP2/d2d3-124, SP2/d2d3-141, SP2/d2d3-149, SP2/d2d3-049, SP2/d2d3-116, SP2/d2d3-204, PP1/d2-034, O2/d2d3-025
Riaza, L. O2/d2d3-023
Rica Etxebarria, I. M2/d3-002, O1/d2-002, PP1/d2-036, SP2/d2d3-182
Rico Boscá, A. SP2/d2d3-211
Riera Pérez, E. O2/d2d3-026
Riera Soler, L. SP2/d2d3-085
Ríos Segura, S. SP2/d2d3-195
Ripoll Trujillo, N. SP2/d2d3-097
Rius Peris, J.M. O2/d2d3-021
Rivera Cuello, M. SP2/d2d3-137
Rivero Martín, M.J. SP2/d2d3-220, SP2/d2d3-186
Roa Prieto, M. SP2/d2d3-083
Robles Alvarez, I. SP2/d2d3-046, SP2/d2d3-050
Rodicio García, M.M. SP2/d2d3-212, PP1/d2-035
Rodriguez, A. PP1/d2-038
Rodríguez Barrios, C. SP2/d2d3-190
Rodríguez Contreras, F.J. O1/d2-005
Rodríguez Dehli, C. SP2/d2d3-141, SP2/d2d3-198
Rodríguez Del Rosario, S. SP2/d2d3-196, SP2/d2d3-075
Rodríguez Jiménez, C. O2/d2d3-010, SP2/d2d3-119
Rodríguez Sánchez, A. SP2/d2d3-127, SP2/d2d3-176, SP2/d2d3-133, SP2/d2d3-090, SP2/d2d3-207, SP2/d2d3-219
Roe Crespo, E. SP2/d2d3-096
Roig Riu, M. SP2/d2d3-213
Roldan Martin, B. SP2/d2d3-120
Román Villaizán, M.L. SP2/d2d3-206, SP2/d2d3-205, SP2/d2d3-215, SP2/d2d3-160, SP2/d2d3-191, SP2/d2d3-197, SP2/d2d3-202
Romarís Barca, R. SP2/d2d3-056
Romarís Cheda, R. SP2/d2d3-156
Romero Cayetano, M.D. SP2/d2d3-214
Romero Pérez, M.D. SP2/d2d3-072, SP2/d2d3-152
Ropero, E. SP2/d2d3-155
Ros Peña, A. SP2/d2d3-132, SP2/d2d3-131, SP2/d2d3-172
Ros Pérez, P. O1/d2-005, SP2/d2d3-120
Rosés-Noguer, F. O2/d2d3-023
Royo Gómez, M. SP2/d2d3-042, SP2/d2d3-125
Ruiz, M. SP2/d2d3-170
Ruiz Cano, R. SP2/d2d3-092, O2/d2d3-021
Ruiz Del Campo, M. SP2/d2d3-093
Ruiz Del Olmo Izuzquiza, I. SP2/d2d3-128
Ruiz García, C. SP2/d2d3-060
Ruiz Molina, A. SP2/d2d3-166
Ruiz Ocaña, P. SP2/d2d3-053, SP2/d2d3-118, SP2/d2d3-169, SP2/d2d3-151, SP2/d2d3-194
Ruiz Serrano, A. SP2/d2d3-120

S

Sabate-Rotes, A. O2/d2d3-023
Sáez Gallego, B. O2/d2d3-015, SP2/d2d3-069, SP2/d2d3-077, SP2/d2d3-150, SP2/d2d3-083, SP2/d2d3-043, SP2/d2d3-111
Sainz Esteban, A. SP2/d2d3-196
Salamanca, L. O1/d2-003
Salamanca Fresno, L. SP2/d2d3-082, SP2/d2d3-123, SP2/d2d3-146, SP2/d2d3-174, SP2/d2d3-069, O2/d2d3-030
Salcedo, M. SP2/d2d3-147
Salinas Vert, I. SP2/d2d3-091
San Martin Orayen, A. SP2/d2d3-070, SP2/d2d3-041, SP2/d2d3-071
Sanchez, M. O2/d2d3-020
Sánchez Calvín, M.T. SP2/d2d3-215
Sánchez Dehesa, R. SP2/d2d3-063
Sánchez Del Pozo, J. SP2/d2d3-205, SP2/d2d3-215, SP2/d2d3-223
Sánchez Escudero, V. SP2/d2d3-074, O2/d2d3-027, SP2/d2d3-063
Sanchez García, A.M. SP2/d2d3-136
Sánchez Malo, M.J. SP2/d2d3-064, SP2/d2d3-199
Sánchez Nuño, C. SP2/d2d3-049
Sánchez Pérez, S. SP2/d2d3-097
Sánchez Ramírez, C. SP2/d2d3-055
Sánchez Rodas, D. SP2/d2d3-169
Sánchez Ruiz, D. O2/d2d3-011
Sánchez Trujillo, L. SP2/d2d3-067, SP2/d2d3-192
Sánchez-Dehesa Sáez, R.M. SP2/d2d3-192
Santa-Marina, L. PP1/d2-034

Santisteban, P. O1/d2-003
Santos Manzanares, S. SP2/d2d3-100
Santos Mata, M.A. SP2/d2d3-053, SP2/d2d3-118
Santos Simarro, F. SP2/d2d3-171
Sanz Fernández, M. SP2/d2d3-127, SP2/d2d3-219, SP2/d2d3-207, SP2/d2d3-090, SP2/d2d3-133, SP2/d2d3-176
Sarasua Miranda, A. SP2/d2d3-041, SP2/d2d3-070, SP2/d2d3-071, SP2/d2d3-162
Sariego, A. O1/d2-003
Saso Jiménez, L. PP1/d2-036
Seep, G.P. O2/d2d3-030
Segura Martínez, E. SP2/d2d3-138
Sentchordi Montané, L. E1/d2-002, SP2/d2d3-147
Seoane Reula, E. SP2/d2d3-176
Serra, C. SP2/d2d3-177
Sevilla, J. SP2/d2d3-106
Sevilla Ramos, M.P. SP2/d2d3-153, SP2/d2d3-113, O2/d2d3-021
Silva Hernández, M. SP2/d2d3-175, SP2/d2d3-052, SP2/d2d3-067, SP2/d2d3-171
Simón, R. O1/d2-003
Siurana, J. O2/d2d3-023
Skuplik, I. O2/d2d3-018
Soengas Gonda, E.M. SP2/d2d3-217
Solanes Donet, P. SP2/d2d3-117
Soler Colomer, L. O2/d2d3-028, SP2/d2d3-062, SP2/d2d3-061, SP2/d2d3-065
Soler Garcia, A. SP2/d2d3-086
Solís López, M. O2/d2d3-010, O1/d2-005
Soriano Guillén, L. SP2/d2d3-059, O2/d2d3-032
Suarez, B. PP1/d2-034
Suárez González, M. SP2/d2d3-116
Suárez Ortega, L. SP2/d2d3-222

T

Taboas Pereira, M.A. SP2/d2d3-220
Tapia Ceballos, L. SP2/d2d3-060, SP2/d2d3-195
Tardón, A. C1/d1-001, SP2/d2d3-198, PP1/d2-034
Tarjuelo García, I. SP2/d2d3-044
Temboury, C. O1/d2-003
Tirado Capistros, M. SP2/d2d3-177, SP2/d2d3-096
Toledo Pacheco, C.C. SP2/d2d3-109
Tomassini, R. SP2/d2d3-102, SP2/d2d3-048
Torrabías Rodas, M. SP2/d2d3-170
Torrado Chouciño, A.M. SP2/d2d3-056, SP2/d2d3-156
Torre González, T. SP2/d2d3-057
Torrejón López, M. SP2/d2d3-045
Trillo Belizón, C. SP2/d2d3-137
Troyas Fernández De Garayalde, L. SP2/d2d3-064, SP2/d2d3-199

U

Urriza Ripa, I. SP2/d2d3-189
Urrutia Etxebarria, I. O1/d2-002, PP1/d2-036

V

Valdés Gallego, N. M1/d2-002
Valenzuela, I. SP2/d2d3-164
Vallespín, E. O1/d2-005
Valls, A. SP2/d2d3-131, SP2/d2d3-132
Valls Llussà, A. SP2/d2d3-091, SP2/d2d3-172
Valverde Viu, M.P. SP2/d2d3-134, SP2/d2d3-140
Vara Callau, M. O2/d2d3-013, SP2/d2d3-115, SP2/d2d3-089, SP2/d2d3-080
Vasileva, F. SP2/d2d3-167
Vázquez Méndez, E. E1/d2-001
Vela De Sojo, A. M2/d3-002, SP2/d2d3-182
Vela-Soria, F. PP1/d2-034
Velázquez De Castro De Pino, M.C. SP2/d2d3-144
Venta, R. SP2/d2d3-198
Ventura Espejo, L. SP2/d2d3-179, SP2/d2d3-157, SP2/d2d3-201
Ventura Wichner, P.S. O2/d2d3-023
Via Virgili, E. O2/d2d3-019
Vidal Lana, P. SP2/d2d3-094
Vidal Palacios, M.D. SP2/d2d3-138
Videira Martínez, A.M. SP2/d2d3-075
Vilella San Martin, L.A. SP2/d2d3-162
Villafuerte, B. O1/d2-003
Villafuerte Quispe, B. SP2/d2d3-126
Villalba Cabrera, A.M. SP2/d2d3-182
Villalba Castaño, C. SP2/d2d3-095
Villalobos, M. O1/d2-004
Villarroya, F. PP1/d2-033, SP2/d2d3-216
Villarroya, J. PP1/d2-033, SP2/d2d3-216
Villella San Martin, L.A. SP2/d2d3-041
Víllora Morcillo, N. SP2/d2d3-220
Vivares López, A. SP2/d2d3-218
Vrijheid, M. PP1/d2-034

Y

Yayhaoui, R. SP2/d2d3-203
Yebra, J. SP2/d2d3-107
Yelmo Valverde, M.R. SP2/d2d3-120
Yesquen Salcedo, P. SP2/d2d3-078
Yeste Fernández, D. SP2/d2d3-078, O1/d2-008, O2/d2d3-016, SP2/d2d3-135, SP2/d2d3-200, SP2/d2d3-104, SP2/d2d3-164, O2/d2d3-028, SP2/d2d3-085, SP2/d2d3-102, O2/d2d3-031, SP2/d2d3-048, SP2/d2d3-066, SP2/d2d3-061, SP2/d2d3-062, SP2/d2d3-065

Z

Zamorano Bonilla, L. SP2/d2d3-087, SP2/d2d3-166
Zubicaray, J. SP2/d2d3-106
Zuniga Garcia, C.J. SP2/d2d3-143