

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; Díez Lopez, I.²; Villella San Martín, L.A.¹; Maeso Mendez, S.¹; San Martín Orayen, A.¹.

¹OSI ARABA. HU Araba, Vitoria, España; ²OSI 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 prepuberale, 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 12 años. 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. Así 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 microdelección 15q24 es una cromosopatía rara caracterizada por una delección 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/m² [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 mU/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 microdelección 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 normo-configurado de 5 cm de longitud y más engrosado.

Conclusión

Presentamos a un varón afecto de una asociación muy infrecuente de cromosopatías 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.

¹Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, España; ²Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España; ³Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

Introducción

La pubertad precoz central (PPC) se define como la aparición de telarquía 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 $2,1 \pm 0,9$ 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 Martínez, 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.

¹Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, España; ²FEA 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 imprinted, 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.

¹Complejo Asistencial de León, León, España;

²Complejo 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 o 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.; Arteché 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 intrauterino 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 (testes no responden a 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 encuentra 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 normales. 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.

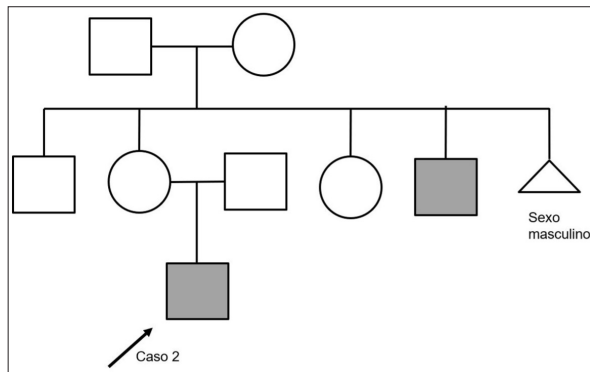
Con 14 años no ha iniciado de la pubertad, con patrón analítico de hipogonadismo hipogonadotropo. RM craneal normal y edad ósea retrasada. A los 15 años se inicia tratamiento con HCG (inicialmente 500 UI cada 48h, aumentando progresivamente la dosis hasta un máximo de 2000 UI cada 48h) y FSH, con mejor 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 hemicígosis c. 140 T>A. P Cys467* (variante sin sentido que provoca aparición de un codón 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 (tiosobrino), 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 (mutación 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- α (Gs). La síntesis mantenida de AMP-cíclico (AMPc) genera una hiperproducción de las glándulas endocrinas con señalización intracelular mediada por dicha proteína Gs. 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 Gs suelen 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) $_2$ D: 50.8 pg/mL, paratirina: 87.5 pg/mL y FGF23: 82.41 pg/mL. Balance renal: Filtrado glomerular: 94.1 mL/min/m 2 , 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, confirmando el diagnóstico de SMA. Se inicia tratamiento con un inhibidor de la aromatasa (anastrozol), 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 Muñoz, C.¹; Pérez Menéndez, M.T.²; Freire, C.³; Riaño Galán, I.¹.

¹Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España; ²Hospital Valle del Nalón, Riaño (Langreo),

España; ³Hospital 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 telarquía 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 pubarquía 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 anatómopatológico. La paciente se muestra contenta con el resultado de la cirugía y debe seguir seguimiento estrecho por riesgo de recurrencia.

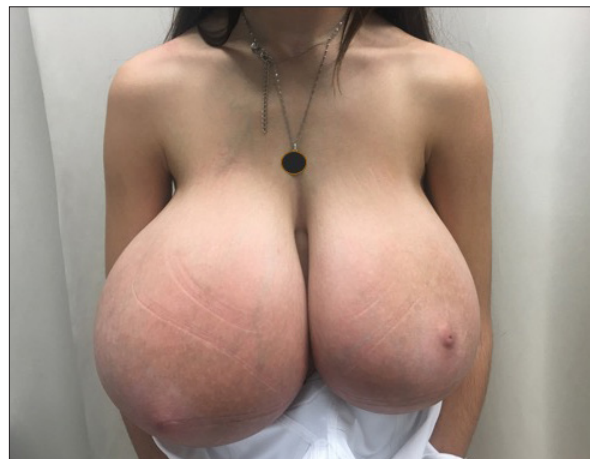
En la orina de la paciente se cuantifica la concentración de determinados disruptores endocrinos, incluyendo bisfenoles, parabenos y filtros UV, que se

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 REVISIÓN 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.

¹Complejo Asistencial de León, León, España; ²Orden 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 auxológicas, 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; Díaz Vega, M.¹; Moreno Aznar, L.A.⁵; Bueno-Lozano, G.¹.

¹Endocrinología y Ginecología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza,, Zaragoza, España; ²Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España; ³Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España; ⁴Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada., Granada, España; ⁵GENUD 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 cm³.

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.

¹Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Unidad Multidisciplinar de Desarrollo Sexual Diferente, Madrid, España; ²Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ³Instituto 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 *HS-D3B2*. 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 vaginal 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 repercusión hemodinámica. 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 tío 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 bostas (izquierdo en canal inguinal que baja a parte alta de escroto).
- *Exploraciones complementarias*:
o Análisis 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 antimülleriana 2,79 ng/mL (VN: 10-300).

- o Test de beta-hCG: pico de testosterona a las 72 horas de 2.97 ng/mL (buena respuesta).
- o 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.

¹Hospital Universitario Jerez de la Frontera, Jerez de la frontera, España; ²Instituto de Genética Médica 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 5 α -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/m² (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 hepatorenal, 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), 17 OHPregnenolona (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- reductasa 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.

¹Hospital Universitario La Paz. Unidad Multidisciplinar de Desarrollo Sexual Diferente., Madrid, España; ²Instituto 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-hidroxitesterona y 17-estradiol 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 ACMG.

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 aromatasas 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 beta-bloqueantes y anti-tiroideos.

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.; García 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 antitransglutaminasa, 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 Celíaca 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 (\leq 70 UI/ml) y Ac Anti-TPO: 97,36 UI/ml (\leq 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 adenohipofisis 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 39.6°C, 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 intravenoso (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 inter-

vencción. 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 diagnóstico 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 hemizigosis 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 DISHORMONOGENESIS 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.; Fàbregas 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
CARACTERÍSTICAS GAMMAGRÁFICAS EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO Y DISHORMONOGENESIS 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.

¹Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Unidad Investigación Crecimiento y Desarrollo-VHIR. Servicio Endocrinología Pediátrica., Barcelona, España; ²Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Servicio de Medicina Nuclear., Barcelona, España; ³Hospital 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 pertechnetato 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*, *DUOX2*, *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%)	0,01
Variantes en heterocigosis (n=8)	0 (0%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	6 (75%)	
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%)	0,01
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%)	
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 ($45,5 \pm 48,6$ mU/L) ($p < 0,001$). Los valores medios de T4 libre más elevados fueron los que presentó el grupo hipocaptante ($1,4 \pm 0,4$ ng/dL) y los más bajos los que presentó el grupo hipercaptante ($0,7 \pm 0,4$ 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 normocaptantes 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 (hipercaptante 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.

¹Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, España; ²Hospital 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 μ U/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 (μ U/ml), T4L (ng/dl), autoinmunidad tiroidea (anticuerpos anti-TPO y anti-TG), ecografía tiroidea, gammagrafía tiroidea (¹²³I) y estudio genético de dishormonogénesis tiroidea. Los genes incluidos en el panel son DUOX2, DUOX2A2, IYD, SECISBP2, SLC16A2, SLC26A4, SLC5A5, TG, THRB, TPO y TSHR.

Los criterios de exclusión fueron pacientes pretérmino, peso al nacimiento inferior a 1500g, cardiopatías, 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 enfer-

medad 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 anti-receptor 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.

¹Vall d'Hebron Institut de Recerca (HUVH), Barcelona, España; ²Área de Genética Clínica y Molecular (HUVH), Barcelona, España; ³Hospital 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 H₂O₂. 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 hipertirotoxinemia 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 radioyodo. 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.

¹Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España; ²Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

La agranulocitosis es una complicación grave e infrecuente del tratamiento con tiamidas, 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 $<0.008\mu\text{U/ml}$; 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 39°C), 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 ($1.100/\mu\text{L}$) y neutropenia severa ($10/\mu\text{L}$). Se suspendió tratamiento antitiroideo e ingresó para observación y administración de antibioterapia empírica con amoxicilina clavulánico. Perfil tiroideo al ingreso: TSH $0.92\mu\text{U/ml}$, 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 ($4.700/\mu\text{L}$) a las 24 horas de su finalización. En los sucesivos controles analíticos tuvo empeoramiento de la función tiroidea (TSH mínima 0.14mU/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 34.2pg/mL a las 24 horas. Se realizaron controles gasométricos seriados que fueron normales con calcio iónico mínimo de 1.1mmol/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 tiamidas se deberá suspender el tratamiento y no podrá ser sustituido por otro fármaco antitiroi-

deo 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; Cairnari Jaume, M.¹.

¹Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España; ²Hospital Comarcal d'Inca, Inca, España; ³Hospital 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 guía 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 ($<0.01\mu\text{UI/mL}$), T3L elevada (5.09pg/mL , valores de referencia: $2,79-4,42$) y T4L normal ($0,83\text{ng/dl}$). 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 <0.01 μ UI/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 <0.01 μ UI/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 tiroidectomía y tratamiento sustitutivo posterior con levotiroxina se encuentra recomendado en las guías de práctica 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; Martínez Bugallo, F.¹; Salamanca Fresno, L.².

¹Hospital Universitario Nuestra Señora de Candalaria, Santa Cruz de Tenerife, España; ²Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

El hiperinsulinismo congénito es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en la infancia temprana. Su etiología 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.

Ingresó en UCIP por status convulsivo secundario a hipoglucemia (22mg/dl). Crisis generalizada que cede tras bolo de midazolam (0.1mg/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 2 meses tras intervención sin complicaciones. Curación total con glucemias en rango (monitorizadas con Dexcom G6) tras 6 meses de la intervención. Desarrollo psicomotor 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; Díez Lopez, I.²; San Martín Orayen, A.¹; Maeso Mendez, S.¹; Espina Díez, M.J.¹.

¹OSI Araba - HU Araba., Vitoria, España; ²OSI 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 Statistics 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 < 4^a 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 > 4^a) están con glucagón inhalado.No hubo impedimento por Inspección médica en ninguna prescripción salvo salvo en 1 caso (pertenece 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.

¹OSI Araba - HU Araba. BIOARABA. UPV, Vitoria, España; ²OSI 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 30°C.

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 Statistics 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 %). Valoración 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.

¹Hospital de Pontevedra, Pontevedra, España;
²Centro 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 prepandemia. 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 estadísticamente 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.

¹Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, España; ²Hospital 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 (grupo 1) 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 $\pm 4,0$ (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, insulínemia 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 $\times 1,75 \pm 0,26$ en grupo pandemia versus $\times 1,98 \pm 0,34$ 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 $\pm 0,28$ frente a 0,63 UI/kg/d $\pm 0,26$) 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 SARS-COV-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

Bahillo 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.

¹Hospital 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 privación 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 ($\beta=9,628$, $p<0,05$) 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 cetoadicidosis 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.

¹Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España; ²Hospital 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 continua de insulina y la asociación de ambos. La introducción de estos dispositivos en el tratamiento de lo pacientes con DM1 ha conllevado mejoras 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 cambiando el paradigma del tratamiento de la fibrosis quística; incluye potenciadores (ivacaftor), que incrementan la conductancia del canal CFTR, y correctores (lumacaftor, tezacaftor, elexacaftor) 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 (Ipro™2-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: tezacaftor 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 >200mg/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
Días 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±3,6 años, 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±3,6 años, 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. > 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
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-Ester 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.

¹Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España; ²Hospital 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 periodo, la causa orgánica más frecuente es la au-

toimmune, 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). Ingresó 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. Análíticamente 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; positividad 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.

SÍNDROME DE CUSHING ACTH-DEPENDIENTE							
Causa	Edad	Clínica	EF	Clave diagnóstica	Tratamiento lesión/complicaciones	AP	Genética
Microadenoma hipofisario	7,5 a	- Aumento peso (3-6 meses). - Puberquia precoz.	- Fenotipo Cushing (obesidad central, cara de luna llena, giba dorsal). - Puberquia II.	- Confirmado hipercortisolismo. - ACTH: 37,7 pg/mL (no suprimida) → origen central. - RM hipofisaria: nódulo hipocaptante en la adenohipofisis. - 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	- Puberquia precoz. - HTA.	- Puberquia 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 50x30x52 mm.	Resección tumoral completa	Adenoma suprarrenal	Evoma 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 hiperocrómicas 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). - Puberquia precoz. - Astenia y escasa tolerancia al ejercicio.	- Fenotipo Cushing (obesidad central, cara de luna llena, giba dorsal). - Puberquia 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 hiper-cortisolismo y posteriormente orientando el origen del mismo.
- El diagnóstico 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.

¹Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España; ²Hospital 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 (1180%)	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 pronóstico.

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 pseudohipoaldosteronismo (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 mineralocorticoidea. 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.

¹Hospital Santa Ana de Motril, Motril, España; ²Hospital 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 adisoniana, 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 grasos 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 alacrimia 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 adisoniana 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.

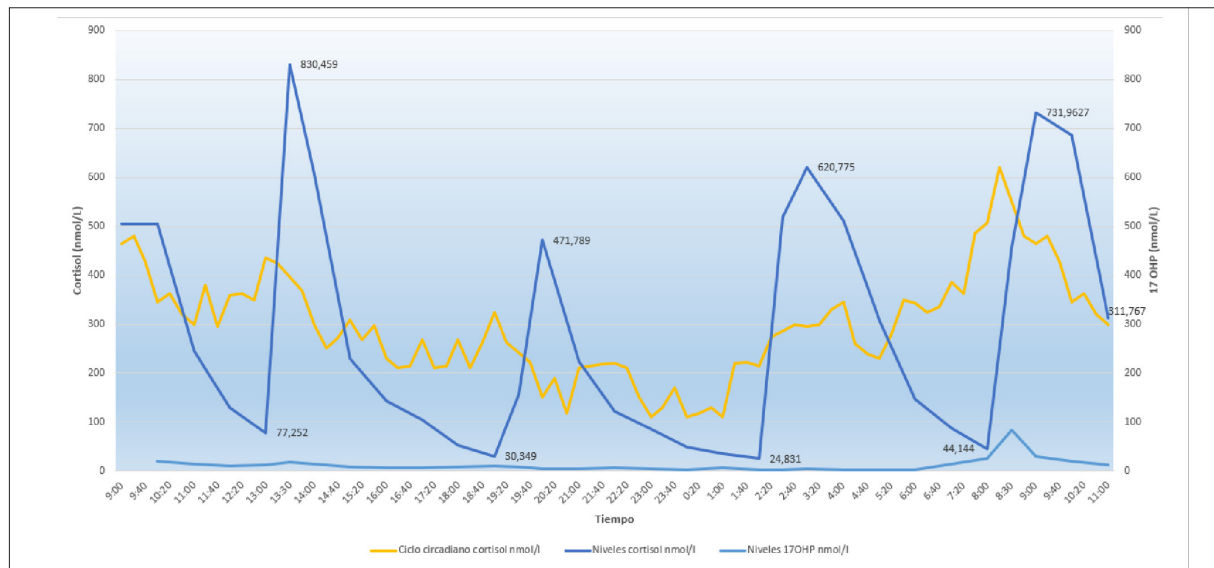
Estudios previos sugieren la realización de una titulación circadiana de cortisol y andrógenos individualizada, con el objetivo de un mejor ajuste de dosis, atendiendo a la biodisponibilidad de cada paciente de la hidrocortisona.

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 delección 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, androstenodiona, 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 afectados 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 $0,04 \pm 1,64$ DE y $-0,014 \pm 1,36$ DE, respectivamente, y las mujeres de $0,76 \pm 1,57$ DE y $0,12 \pm 0,83$ 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 $436,73 \pm 252,24$ ng/ml. Se inició tratamiento con una dosis de HC $23,28 \pm 3,96$ mg/m²/día y FC $355,32 \pm 147,6$ mcg/m²/día. El tiempo medio de normalización de la androstendiona fue de $1,71 \pm 0,91$ 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 $12,28 \pm 2,23$ 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 ($2,75\pm 0,96$ meses vs $1,3\pm 0,48$ meses, $p=0,001$) y precisaron mayores dosis de HC a los 6 meses ($20,08\pm 2,98\text{mg/m}^2/\text{día}$ vs $15,28\pm 4,0\text{mg/m}^2/\text{día}$, $p=0,02$), 2 años ($16,05\pm 5,25\text{mg/m}^2/\text{día}$ vs $10,94\pm 1,79\text{mg/m}^2/\text{día}$, $p=0,017$), 3 años ($15,12\pm 3,56\text{mg/m}^2/\text{día}$ vs $10,45\pm 1,39\text{mg/m}^2/\text{día}$, $p=0,011$), 5 años ($13,68\pm 2,62\text{mg/m}^2/\text{día}$ vs $9,9\pm 2,08\text{mg/m}^2/\text{día}$, $p=0,034$) y 6 años ($14,04\pm 2,12\text{mg/m}^2/\text{día}$ vs $9,57\pm 0,84\text{mg/m}^2/\text{día}$, $p=0,007$). Los nacidos después de 2010 presentaron una mayor talla DE a los 8 años ($1,71\pm 0,23\text{DE}$ vs $-0,58\pm 0,85\text{DE}$, $p=0,008$), 9 años ($1,63\pm 0,54\text{DE}$ vs $-0,54\pm 0,81\text{DE}$, $p=0,01$) y 10 años ($1,65\pm 0,35\text{DE}$ vs $-0,32\pm 0,79\text{DE}$, $p=0,011$) y de IMC a los 5 años ($2,07\text{DE}\pm 1,47$ vs $0,65\pm 0,65\text{DE}$, $p=0,038$). La evolución de la talla en DE del total de la muestra fue de $0,58\pm 1,19$ al debut, $-1,08\pm 1,32$ a los 6 meses ($p<0,001$), $-1,13\pm 1,03$ a los 3 años, $-0,80\pm 1,14$ a los 4 años ($p=0,004$), $-0,45\pm 1,20\text{DE}$ a los 5 años, $-0,20\pm 1,38$ a los 6 años ($p=0,048$), $0,08\pm 1,27$ a los 9 años y $0,24\pm 1,17$ 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 ($190/110\text{mmHg}$) 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 gammagrafía $^{123}\text{I-MIBG}$, 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.; Martínez Couello, 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 (hscspana@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.

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; ²Complejo 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 genotipo 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 hidrocortisona 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 delección/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 posttratamiento: 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: testostero-

na 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 homocigosis. El genotipo detectado asociaría la deficiencia 11-OHD. Padres portadores y asintomáticos. Se suspende mineralocorticoide. La paciente evoluciona de forma asintomática. Datos bioquímicos posttratamiento: 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 Le-cumberri, 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/m², 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 si-

milar, 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 foliular. Pubarquia 3-4 de Tanner. Axilarquia +. Testes de 10 cc. Pene 12 cm.

Pruebas complementarias: 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/m²/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.; Aragonés 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 pediátrica en los últimos 4 años.

Métodos

A través del sistema informático 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 kg = -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 afectados.

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.

¹ALTHAIA Xarxa Assistencial de Manresa - Fundació Privada, Manresa, España; ²Corporació Sanitari Parc Taulí, Sabadell, España.

Introducción

La deficiencia múltiple de hormonas hipofisarias asocia una presentación clínica heterogénea en función de los déficits 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 panhipopituitarismo 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 sodio y poliuria franca.

Ante diabetes insípida central (DIC) se inicia tratamiento con desmopresina intranasal diluida. Dificil 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 panhipopituitarismo 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 periodo 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 panhipopituitarismo 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

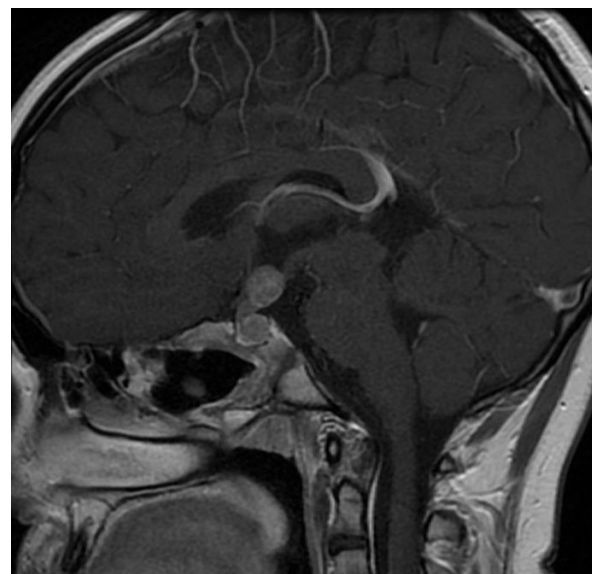
Mujer de 11 años con polidipsia y poliuria no cuantificada de inicio súbito de 6 meses de evolución. Test de deshidratación positivo: A las 12 horas, Osm p 453 mOsm/Kg y Na p 150mEq/l. Se administra desmopresina nasal con concentración urinaria. Diagnóstico de DIC. Tratamiento con Desmopresina sublingual 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 hipofisi-

tis 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 SIOF CNS GCT II y posteriormente, radioterapia sobre lecho tumoral.

Durante el seguimiento se constata déficit de GH: hipoprecimiento, 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 anti-bioterapia 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 SEPTOÓPTICA.

Se inicia HIDROCORTISONA (9 mg/m²/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 diagnóstico 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/m²/24h). 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 cabergolina 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 cabergolina 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 cabergolina 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 su 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 hipotálamo-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 polidipsia 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 producción 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.

¹Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España; ²Hospital 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. Análítica hormonal basal: sodio de 143 mEq/L, Osmolaridad plasmática (Osm_p) 298mOsm/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 (Osm_u) 309 mOsm/L. Seguidamente se efectúa el test de desmopresina obteniendo una Osm_u 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.

Ingresó para estudio de síndrome de polidipsia-poliuria de larga evolución. Peso 92,5kg (+6,5DE), Talla 163cm (+1,8DE), IMC 34,8kg/m², TA 114/62mmHg. Análítica hormonal basal: TSH 0.818 mU/L, T4 L 0.90 ng/dL, PRL 10.68 ng/mL, IGF1 378 ng/mL. Se realiza 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, Osm_p 293 mOsm/Kg y Osm_u 274 mOsm. Seguidamente, se efectúa el test de desmopresina con 20mcg obteniendo una Osm_u 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.

¹Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España; ²Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España; ³Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España; ⁴Hospital 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 caloso 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 endotropía 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 caloso, 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 caloso. 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.

¹Hospital de Tortosa Verge de la Cinta, Tortosa, España; ²Hospital 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 inmunohistoquímica 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.

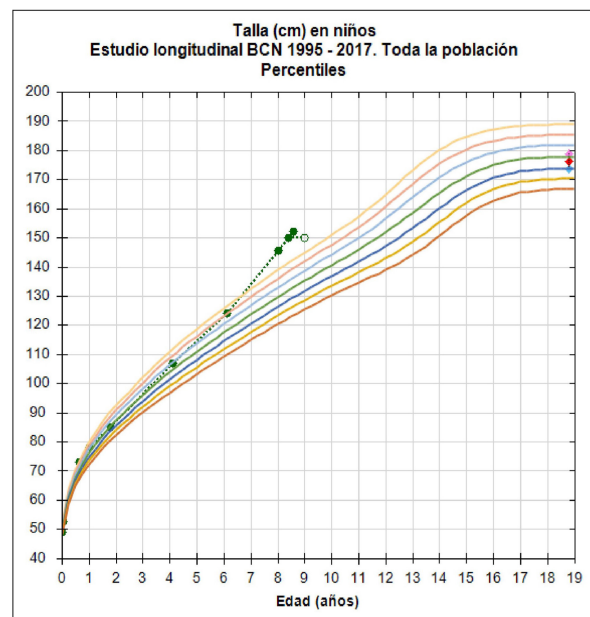
Conclusiones / Discusión

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 González, B.; Pérez 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 tirotrópico se vio afectado en todos los pacientes (Tabla 1). Solo un paciente no precisó tratamiento con hormona de crecimiento recombinante 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						Total
		TSH	GH	FSH/LH	ACTH	ADH		
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 tirotrópico y el somatotropo
- Es de vital importancia una sospecha diagnóstica 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) es una enfermedad 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 del 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 usó 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 MUJERES							
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 RIÑÓN ÚNICO E HIPOCALCEMIA, ¿CASUALIDAD?

Iglesias Gonzalez, B.; Del Valle, R.; Reinoso, T.D.J.; Fernandez, M.S.; Yebra, J.; Alcalde, A.D.

Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, España.

Paciente de 12 años en seguimiento anual en la consulta de nefrología desde los 5 días 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 nefrourológico en abuelo materno con evolución a insuficiencia renal a los 55 años y madre con sordera bilateral leve.

Desde la consulta de nefrología se realizan controles anuales con ecografía renal, análisis 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 analítica de sangre (con elevación del fósforo y PTH inadecuadamente normal, Mg normal, perfil ferrico y tiroideo normales) y orina (descarta hipercalciuria), situándonos 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, había presentado dos abortos posteriores, uno de ellos con oligoamnios y síndrome polimalformativo con riñones poliquísticos, y el abuelo una sordera no estudiada.

El Síndrome de Barakat es un trastorno genético poco frecuente, de herencia autosómica dominante, que se caracteriza por la tríada 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 manifestación suelen ser las alteraciones renales gracias a las ecografías 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 tríada. La psoriasis que presentaba nuestro paciente también está descrita como otra de las características 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, permitiéndonos 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

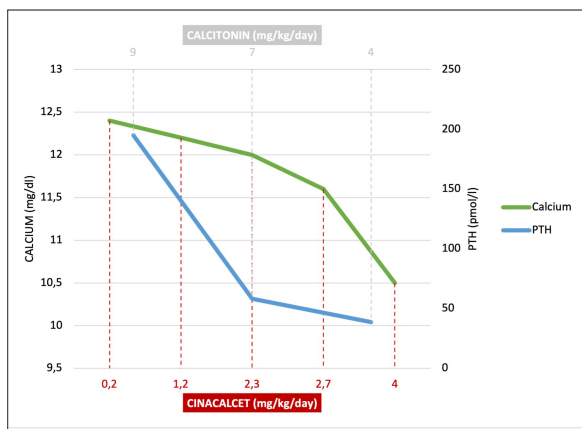
El hiperparatiroidismo neonatal severo (NSPHT) es una entidad rara, de la cual hay apenas 100 casos descritos. Es un trastorno potencialmente mortal que tiende a presentarse en las primeras semanas de vida, con clínica consistente en fallo de medio, dificultad respiratoria, hipotonía y alteraciones óseas características. Su fisiopatología se debe al aumento de los niveles séricos de parathormona (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 cartilago 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 mediofacial, 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 collagenopatías 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 más 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.

¹Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España; ²Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España; ³Hospital 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 previa-

mente 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

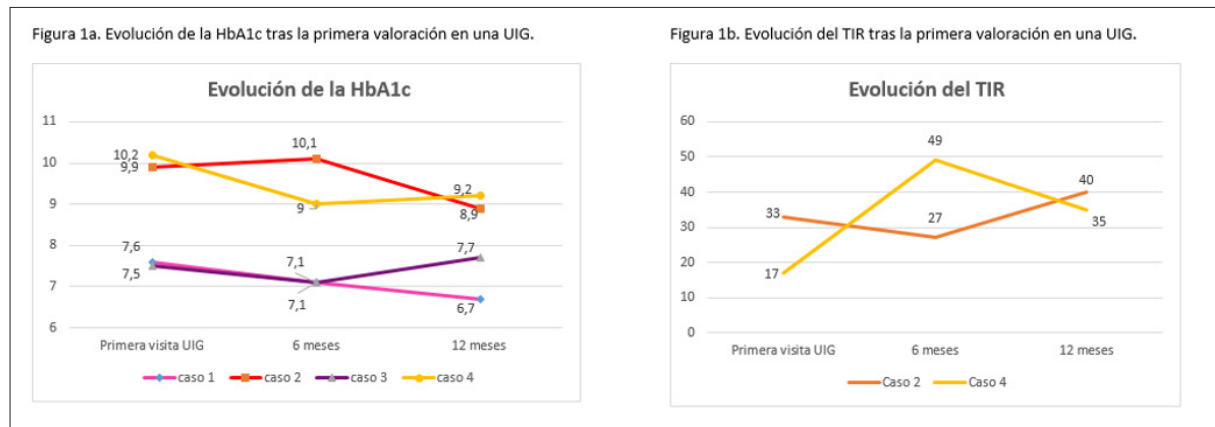
1) Conocer la prevalencia de DT1 en una población que recibe seguimiento en una Unidad de Identidad de Género (UIG) pediátrica de un hospital de tercer nivel. 2) Describir las características asociadas a la variabilidad de género y la evolución del control glucémico tras 12 meses de seguimiento en la 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



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 $14,86 \pm 1,35$ años y la duración de la DT1 $5,94 \pm 4,51$ 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 Martín, 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 χ^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)

¹No significativo, ²Cetoacidosis 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 (4 años 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 ($R=-0,495$, $p=0,005$), así como el aumento de la HbA1c estimada ($R=0,630$, $p=0,01$) 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	Sí (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

Eloia Pastor, A.I.; Fernández Morán, E.; Fernández López, A.; Suárez González, M.; García García, 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 ene-

ro 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 año.

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.

¹Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva, España; ²Departamento de Estadística e Investigación Operativa Universidad de Valencia, Valencia, España; ³Hospital 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 ges-

tión 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 α 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 insulínogénico 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; Macías Lopez, F.¹; Martínez Salazar, R.².

¹Hospital Universitario Jerez de la Frontera, Jerez de la frontera, España; ²Laboratorio 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 ABCC8.

Descripción casos

Presentamos cuatro casos con diabetes neonatal y su evolución clínica

Caso 1: Varón con hiperglucemia >250mg/dl desde 3º día 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) , insulino terapia: 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). Desarrollo 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 ABCC8(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 insulino terapia a dosis 0,5UI/kg/d .Genética: Unidiosomia 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. Insulino terapia: 0,35 UI/kg/d . Ge-

nética: 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 glucémico ,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 Insulino terapia a 0,5UI/kg/d. El caso 4 ha seguido con insulino terapia .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.

¹Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España; ²Hospital 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 hidratos 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; Martínez 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.

¹Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España; ²Hospital 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 \pm DE)

Parámetros	Basales	3 meses	p
Glucosa media (mg/dL)	150,5 \pm 16,1	137,1 \pm 12,3	< 0,001
TIR 70-180 mg/dL (%)	66,9 \pm 10,5	78 \pm 7,5	< 0,001
Tiempo en hiperglucemia nivel 1: >180-250 mg/dL (%)	21 \pm 5,3	14,8 \pm 6,1	< 0,001
Tiempo en hiperglucemia nivel 2: >250 mg/dL (%)	6,2 \pm 4,5	3 \pm 2,6	< 0,001
Tiempo en hipoglucemia nivel 1: <70-54mg/dL (%)	4,4 \pm 3,5	3,3 \pm 2,6	0,041
Tiempo en hipoglucemia nivel 2: <54 mg/dL (%)	1 \pm 1,8	0,7 \pm 0,9	0,051
CV de glucosa (%)	38,5 \pm 6,1	34,3 \pm 4,9	0,056
GMI (%)	6,9 \pm 0,4	6,6 \pm 0,29	0,652
HbA1c (%)	7,2 \pm 0,6	6,9 \pm 0,57	0,864
Dosis total de insulina (U/día)	49,3 \pm 21,2	49,8 \pm 23,1	0,772
Dosis de insulina (U/kg/día)	0,9 \pm 0,3	0,9 \pm 0,3	0,199
Insulina en bolus (U/día)	29,7 \pm 15,9	30 \pm 13,9	0,834
Insulina basal (U/día)	19,2 \pm 8,2	20,1 \pm 10,7	0,455
Uso del sensor (%)	78,1 \pm 23,4	87,1 \pm 15,4	0,042
Calibraciones (nº/día)	3,1 \pm 1,8	2,9 \pm 1,1	0,394
Duración insulina activa (horas)	2,9 \pm 0,5	2,5 \pm 0,5	0,001
Carbohidratos (gr/día)	169,3 \pm 60,9	163,5 \pm 58,5	0,575
Ingestas (nº/día)	4,3 \pm 1,1	4,6 \pm 1,4	0,324

autocorrectores). La variabilidad 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 \pm DE e intervalo de confianza (95%). Se consideró significación estadística si p -valor \leq 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/día y azatioprina 100mg/día 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, antitirocin 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/día) 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 autoinmunitarios 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 (CCAAV) 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 inter-ciliar 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.

¹Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ²Hospital 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 absolu-

tas 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, delecciones 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 diámana (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 hepatorenal, 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 cronológica, 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 efec-

to 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-1 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 PATOGENICA EN PACIENTE CON TALLA BAJA

Alfaro Iznola, C.M.¹; Villafuerte Quispe, B.¹; Del Fresno Navarro, M.¹; García Rastrilla, R.¹; López Grondona, F.¹; Orós Milián, E.².

¹Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, España; ²Hospital 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 (GHRHR).

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 delección 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 atopía, 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 >7 mg/dL) y test de hipoglucemia insulínica (pico de 5.14mg/dL, normal >7 mg/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 >7 mg/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 delección 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 delección completa solo se ha reportado en dos ocasiones con anterioridad asociándose con el déficit de GH tipo 2 (HGMD database). Este hallazgo solo pudo ser posible gracias a la valoración multidisciplinar entre genética y endocrinología 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 Zubizaray, 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

EFFECTO 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.

¹Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; ²Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España; ³Grupo Investigación GENU, 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, VO_{2max}), parámetros cardíacos. La VO_{2max} 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, transductor lineal): parámetros de deformación miocárdica ventricular izquierda [*strain global longitude* (SGL), *strain rate global longitude* (SRGL)], masa de ventrículo 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 \pm 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, $8,5 \pm 1,8$ años) y 12 NDGH (10 mujeres, $8,6 \pm 1,9$ 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, VO_{2max} y función cardiovascular.

La VO_{2max} 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 VO_{2max} tanto al inicio ($55 \pm 3,2$) como a los 12 meses ($52,5 \pm 3$) mayor que la población ($48,5 \pm 4$; $p < 0,001$ y $p = 0,015$ respectivamente). Sin embargo, la VO_{2max} 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
VO ₂ 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
VO ₂ 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 2 años en nuestro hospital.

Casos clínicos

Caso 1: varón con diagnóstico prenatal 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 prenatal 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: IGF1(-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 prenatal 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; García De La Santa, A.³; Morante Martínez, D.⁴.

¹Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España;

²Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; ³Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España;

⁴Hospital 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 VARI-
 RIEGADA 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 cervico-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.

¹Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España; ²Corporació 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 patogéni-

ca 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.

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; ²Universidad 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 los hábitos 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; Martínez-Salazar, R.²; Yeste, D.¹; Clemente, M.¹.

¹Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España; ²Hospital 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 intrauterino.

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).

¡TABLA 1	PREVIO	15 DÍAS 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
Coefficiente 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 <32%	11 (41%)	16 (59%)	NS	14 (52%)	NS	8 (42%)	NS

¡ 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 Axarquía, 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-COV2 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	Confirmada PCR		19% (4/21)
	Alta sospecha		3/21 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.

¹Hospital Universitario del Vinalopó, ELCHE, España; ²Hospital Vega Baja, San Bartolomé, España; ³Hospital 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 equi-

vale 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; Rodríguez Dehli, C.³; Megido Armada, A.⁴; Riaño Galán, I.⁴.

¹Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España; ²Hospital Valle del Nalón, Riaño (Langreo), España; ³Hospital Universitario San Agustín, Avilés, España; ⁴Hospital 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 análogo 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; Domínguez Riscart, J.²; Lerida Nolasco, M.M.²; García Zarzuela, A.²; Morales Pérez, C.²; Lechuga Sancho, A.M.².

¹Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real, España; ²Hospital 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, insulino terapia 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 metabólico 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 prepúberales y 28 tanner V (45,6%). De los pacientes 42 (67,7%) están 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 supervivencia 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; manejoado 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 límites inferiores a la normalidad, en ocasiones <p25.

Analíticamente se descartó celiacía, 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 Herrera, 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 cardíacas.

Descripción 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 adquisición 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 macrodondia 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).

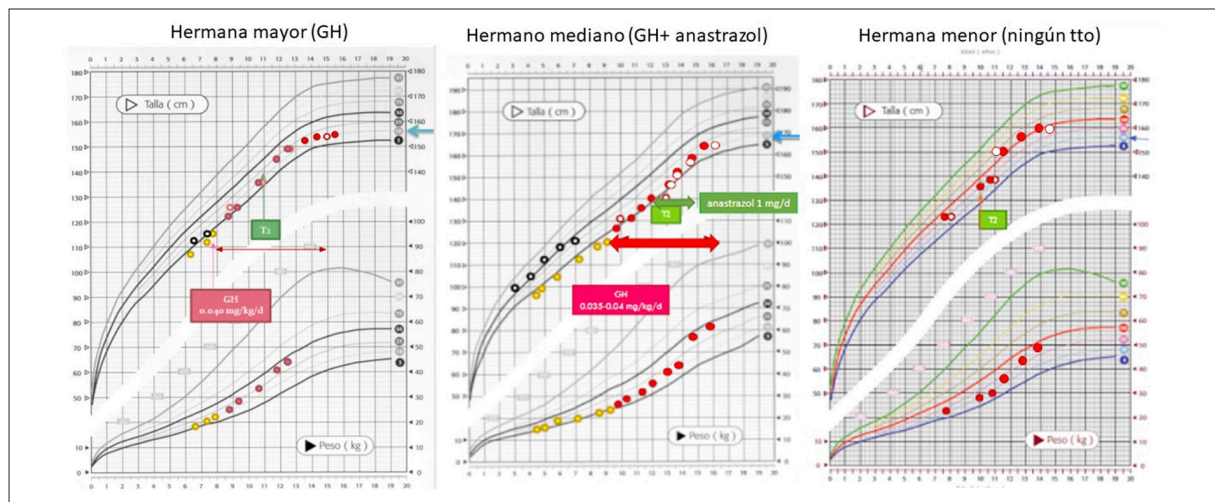
Caso índice: niña remitida a los 6.4 años por talla baja. Parto a término (EG 40, PRN 2975gr (-0.82DE) LRN 51cm (0.72 DE). EF: Peso 18.6 Kg (-1.03DE), Talla 107 cm (-2.32DE) IMC 16.25 Kg/m² (p50). Diferencia con TD 156.1cm (-1.32DE): -1DE. Aspecto musculado, paladar ojival. Estudio de talla baja normal, incluyendo cariotipo y gen *SHOX*. Edad ósea acorde, con braquifalanga 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) (pre-púber). 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, braquifalanga. 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) (pre-púber). Duración GH 7 años a dosis 0.035-0.04 mg/kg/día. Combinado anastrozol 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 anastrozol. 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.

¹Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ²Hospital Infanta Leonor, Madrid, España; ³Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España; ⁴Hospital 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), brazos 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 glt tabique nasal en III t. Cesárea por sospecha de acondroplasia EG 37s. P 2890 gr (0.190E). L 42cm (-2.970E). PC 34 cm (0.380E)	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 (-0.950E) TD 181.5cm (0.630E)	8 a: 105.7cm (-4.40E) TD 166 cm (0.320E)	19 m: 74.5 cm (-2.580E) TD 173.5 cm (-0.630E)	L (24 ddv): 49 cm (-2.77 DE)	L (7 m): 63 cm (-2.640E) TD 169.25 cm (-1.28 DE)	26 m: 75 cm (-4.36 DE) TD 156 cm (-1.36 DE)
Talla diana (DE)	PT 170 cm (-1.210E)		7 a: 102.8 cm (-4.040E)		9.7 a: 127.8cm (-1.770E)	8.6 a 107.4 m (-4.220E)
Desproporción	+ B/T 1; T ₃ /T (1.50E) Macrocefalia	+ macrocefalia, cúbito valgo, B/T 1; T ₃ /T (1.730E)	+ macrocefalia, obesidad (2.850E) B/T 1; T ₃ /T (1.770E)	+	+ cuello corto, obesidad troncular (30E) B/T 1; T ₃ /T (0.260E)	+ macro-dolicocefalia
Braquidactilia	+	+	+		+	
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)	Manos y pies pequeños (tridente) Genu varo Perthes derecho (5-7.5a)
Hiperlordosis lumbar		+			+	+, escoliosis (córse), tórax pequeño
Hiperlaxitud	+	+	+		+	+
Cabello fino	-	-	-		+	+
Pubertad	Explosiva, EO +1s. Orquidopexia D (cariotipo 46, XY)	-	7 años, testes normales		9 años, testes 2 cc	Retrasada (T2 12 años)
Alt hematológicas	-	-	-		-	Anemia
Alt inmunidad	-	-	-		-	-; hiperreactiv 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 incurvadas Costillas cortas CV planos	++ rodilla, cúbito, radio	+ acortamiento de h. largos
Columna	Scalloping					
Falanges	Irregularidad metafisaria		Braquidactilia, irregularidad metafisaria		Braquidactilia	Hiperlordosis-escoliosis lumbar
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.

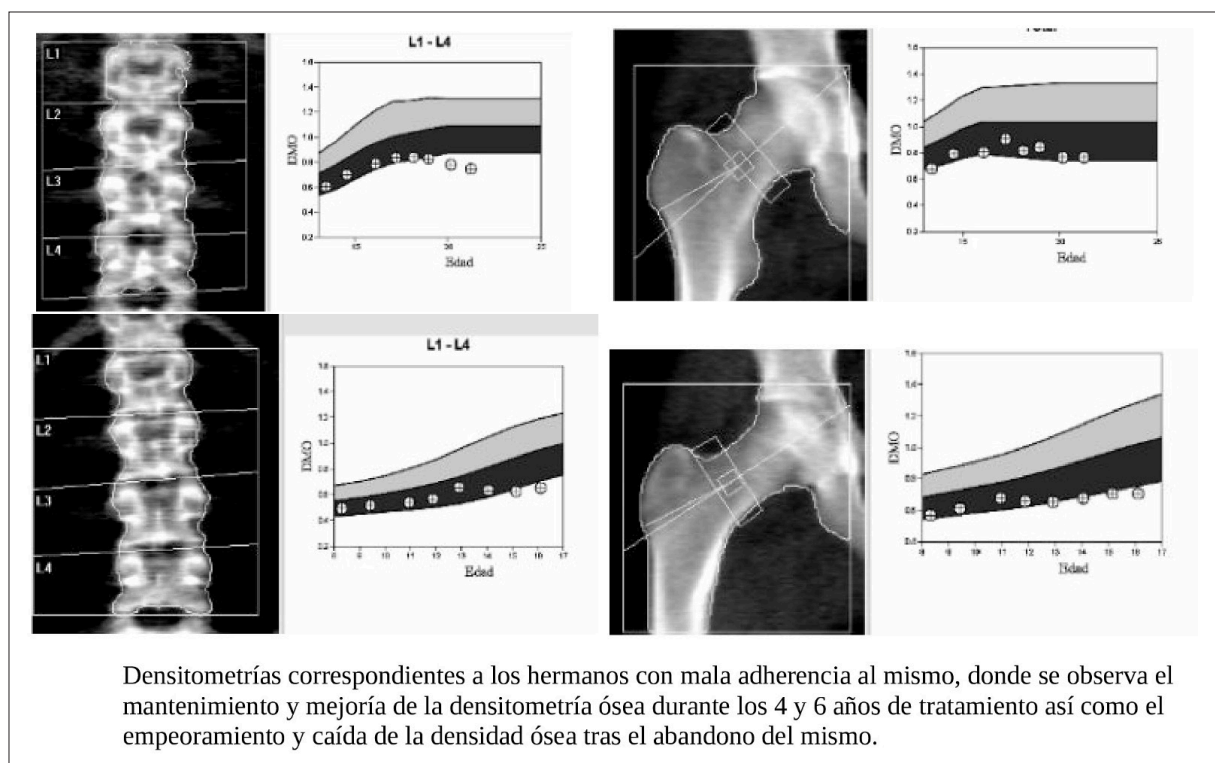
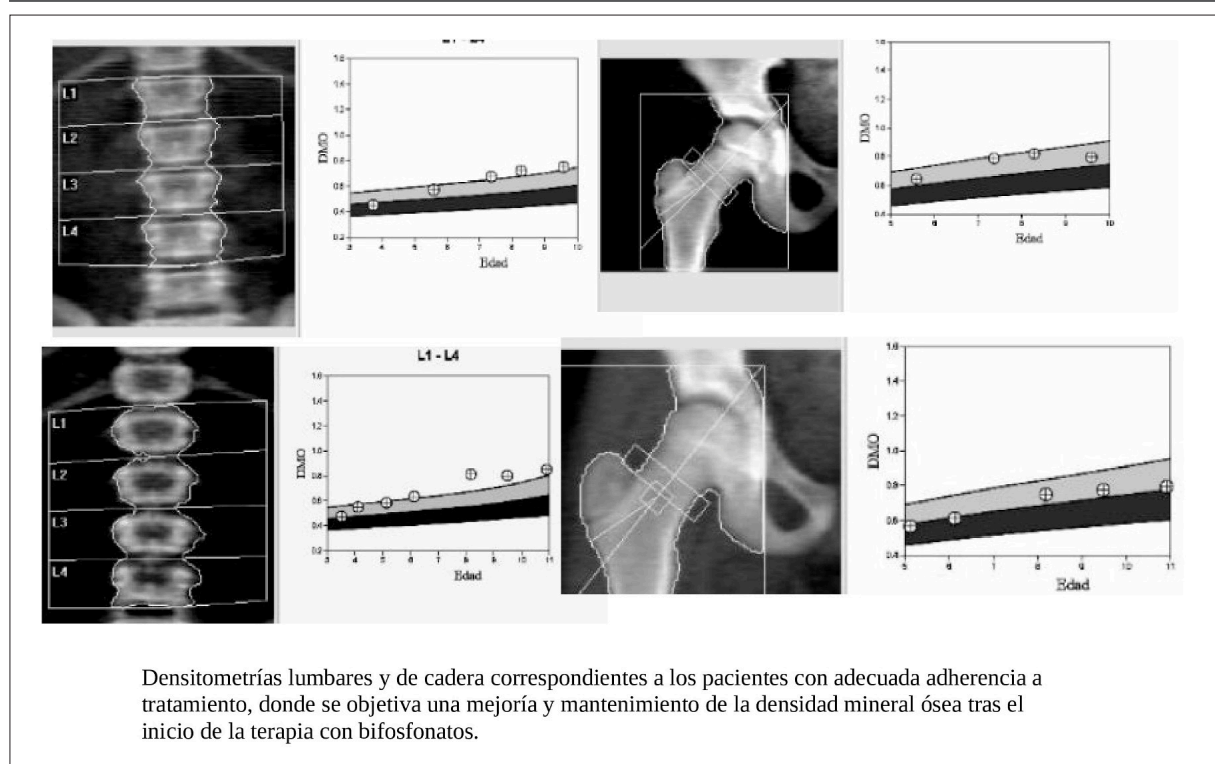
Métodos

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



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: ¿DOLOR DE CRECIMIENTO?

Megido Armada, A.¹; Dorta Luis, I.J.²; Pérez Gordón, J.³; García González, N.³; Riaño Galán, I.³.

¹Hospital Valle del Nalón, Riaño (Langreo), España;

²Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España; ³Hospital 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 cartilago 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/m² (+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 metafisis 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, iniciándose tratamiento con rhGH (uso fuera de

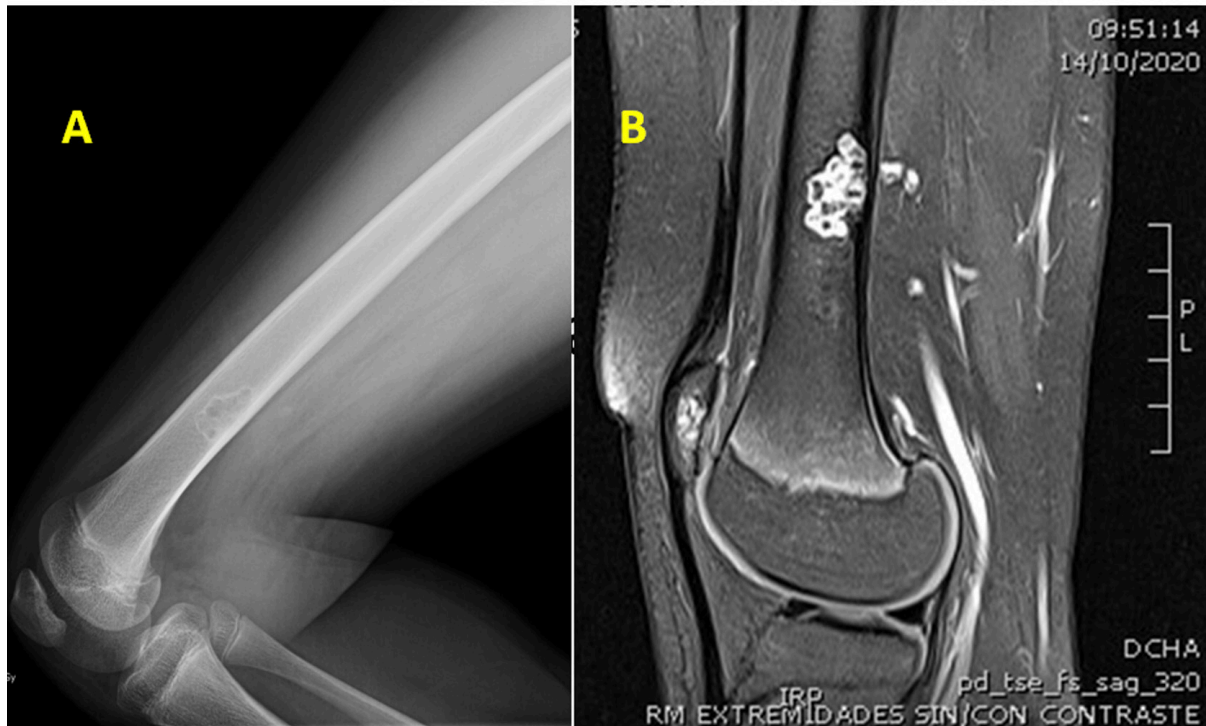


Imagen A. Radiografía fémur derecho: lesión lítica subcortical, bien delimitada y con borde escleroso en diáfisis distal de fémur. **Imagen B.** RMN rodilla derecha: lesión en cortical diafisaria de fémur derecho (27 mm) que no interrumpe la cortical ni presenta reacción perióstica, compatible con fibroma 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 metacarpios 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 4°-5°

dedo, desviación cubital de 5° dedo ambas manos, dedos en tridente, displasia ungueal manos y pies. Exploraciones complementarias: Edad ósea: retrasada, acortamiento falanges distales 4° y 5° 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, solicitado 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 4°-5°dedos. 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 4° 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 2° y 5°, y falange distal 1° y 3°. 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 PATOGENICAS 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.

¹Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real, España; ²Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España; ³Hospital 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* (aggreca), *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 Léry-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 normali-

dad. 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 \pm 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-OHP Progesterona basal > 2 ng/ml con valor medio 21.49 \pm 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 \pm 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 (\pm 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 \pm 1.64 mg/m² (rango 5-10). Estos pacientes presentaban al diagnóstico mayor aceleración de EO que la media de la muestra +2.18 (\pm 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 (\pm 0.99) respecto a la población general, +0.6 DE (\pm 1.05) respecto al pronóstico de talla por EO al diagnóstico y +0.32 DE (\pm 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.Leu308PheS1er6, p.Val282Leu	Todas leves
3 Heterocigoto compuesto	Val282Leu / Pro453Ser	Leve / leve
4 Homocigoto	Val282Leu	Leve
5 Homocigoto	Val282Leu	Leve
6 Heterocigoto compuesto	Val282Leu	Leve / Severa
7 Heterocigoto compuesto	Delección del exón 3 (c332.3336 del)	Leve / Severa
8 Heterocigoto compuesto	Delección del exón 3 (c332.3336 del)	Leve / Severa
9 Homocigoto	Val282Leu / Trp20Ter	Leve / Severa
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.

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España; ²Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

Introducción

Según la bibliografía, un valor basal de 17-hidroxi-progesterona (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, estadio 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). Estadio 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 ($\pm 2,4$ ng/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.; Roper, E.; Blanco, A.; Nadal, M.; Escolà, L.; Díez, 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 diagnóstico 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 órganos 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 (1.73-14.82ug/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 prepupal. 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/ m² y posteriormente dosis de mantenimiento a 50 mg/ m², 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 diagnóstico 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 hemiplejía 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 Río, C.; Pérez Rodríguez, O.; Lopez De Lara, D.; Cotarelo Pérez, C.; Illan Ramos, M..

Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

Introducción

El Pseudohipoadosteronismo 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/día 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/día. Inicia fludrocortisona 50mcg/día 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/día (IV + VO). Leve acidosis metabólica puntual, hiperkalemia máxima 6mmol/L, poliuria, y normotensión, sin otras alteraciones iónicas. Orina sin glucosuria, proteinuria, hipercalcemia 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/día. 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 múltiple 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 postquirúrgica 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 esteroideogénicas, así como por su citotoxicidad frente a la capa fascicular y reticular suprarrenal.

Dado su efecto adrenalítico, 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 supratrapéuticos 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 Sigüero, J.P.¹; C.g. Halford, J.²; Baur, L.³; Bereket, A.⁴; Bin-Abbas, B.⁵; Chen, W.⁶.

¹Hospital Materno Infantil Carlos-Haya, Málaga;

²School of Psychology, University of Leeds, Leeds, Reino Unido; ³Children's Hospital Westmead Clinical School, The University of Sydney, New South Wales, Australia; ⁴Department of Pediatric Endocrinology and Diabetes, Marmara University School of Medicine, Estambul, Turquía; ⁵Department of Paediatrics, King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Riad, Arabia Saudita; ⁶Children'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 $IMC \geq$ 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.

¹OSI Araba - HU Araba. BIOARABA. UPV, Vitoria, España; ²OSI 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 pediátricos > 12 años con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² (obesidad), o ≥ 27 kg/m² (sobrepeso) con al menos una comorbilidad asociada, como intolerancia hidrogenocarbonada 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 me-

nores 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 σ), 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 Kg/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
EFFECTOS 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.

¹Facultad de Farmacia. UPV, Vitoria, España; ²OSI ARABA, Vitoria, España; ³OSI 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 (homocigoto 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 neuropediatría 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 disminuidos 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 Corredo, L.

Hospital Alvaro Cunqueiro, Vigo, España.

Introducción

El sobrepeso y la obesidad constituyen una de las mayores preocupaciones de la salud pública 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 corporal 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.

¹Hospital Santa Ana de Motril, Motril, España; ²Hospital Comarcal Valle de los Pedroches, Pozoblanco, España.

Introducción

El Síndrome de Bardet-Biedl 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-Biedl 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 oftalmología, 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 Bardet-Biedl 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, hipogonadismo 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 Perdiguerro, A.²; Ibañez, L.³; López Bermejo, A.¹; Prats Puig, A.⁴.

¹Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Salt, España; ²Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, España; ³Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España; ⁴Escuela 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 Física 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.

¹Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona, España; ²Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, España; ³Escuela Universitaria de la Salud y el Deporte (EUSES), Girona, España; ⁴Hospital 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 , $p\leq 0.010$), 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 ; $p\leq 0.015$). 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 ; $p\leq 0.040$). 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.

¹Instituto de Investigación e Innovación en Ciencias Biomédicas de la Provincia de Cádiz (INIBICA), Cádiz, España; ²Universidad de Huelva, Huelva, España; ³Hospital 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?

Torabías Rodas, M.¹; Pascual, M.¹; Corripio, R.²; Ruiz, M.¹; Nuñez, B.²; Pérez, J.².

¹Hospital universitari Vic, Vic, España; ²Hospital Parc Taulí, Sabadell, España.

Introducción

El síndrome DICER1 es un síndrome de predisposición tumoral debido a mutación en heterocigosis del gen DICER1 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, rhabdomyosarcoma de cérvix), tiroideos (bocio multinodular, carcinoma tiroideo, teratoma cervico-tiroideo), renal (sarcoma nefromanoplásico quístico de riñón, hamartoma condromesenchimal nasal, pólipos hamartomatosos intestinales), medulopitelioma 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. Análisis sanguíneo 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 anatómico-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 síndrome DICER1 se amplía 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 antece-

denes 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. Gammagrafía 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 hipoeoico 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.

¹Hospital Universitario La Paz, Madrid, España;

²Hospital 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.

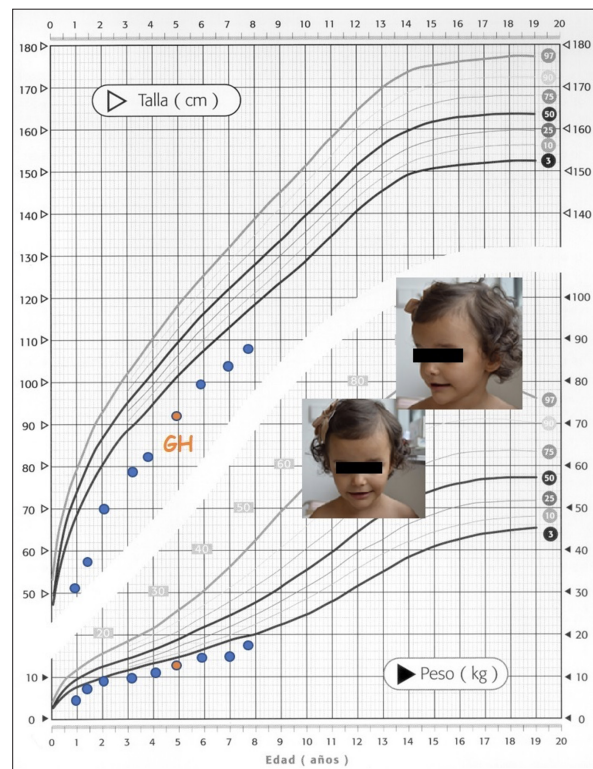
Dada la negatividad de los resultados genéticos y la evolución auxológica, se inicia tratamiento con GH a los 4 años de edad (PEG) con respuesta límite durante el primer año y estancamiento posterior, por lo que se retira 2 años después.

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 Llusà, A.¹; Herrero Espinet, J.²; Ros Peña, A.¹.

¹Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España; ²Hospital 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	osteochondritis dissecans 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 acromiocrítica
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	Microdelección 12p13.33

Tabla 1. Resultados genéticos concluyentes que explican la talla baja

SP2/d2d3-173 Genética

NUEVA VARIANTE PATOGENICA 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 Sanchez, A.M.¹; Heath, K.E.².

¹Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España; ²Hospital 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 cardíacas 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 cardíacas 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 Miñaur, S.¹; Ballester Herrera, M.J.²; Salamanca Fresno, L.¹; Ezquieta Zubizaray, B.³; González Casado, I.¹.

¹Hospital Universitario La Paz, Madrid, España;

²Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España; ³Hospital 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 disembrionoplástico 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	Diplejía espástica	Cirugía	No

M: Mujer; V: Varón; TGNFR: Tumor glioneural 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
	Nódulo tiroideo	1	0
	No	0	1
	Nódulo tiroideo, disfunción y bocio	1	0
	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.

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; ²Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España; ³Fundació 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, eversion 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 escoliosis 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 periodo 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.

¹Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España; ²Hospital Clínico de Valladolid, Valladolid, España; ³Hospital de León, Leon, España; ⁴Universidad 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 distintos 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 ($-2,45 \pm 1,4$ en el SN vs $-1,3 \pm 1,52$ las NF1). Existían diferencias ($p < 0,001$) entre la talla $-1,92 \pm 1,46$ DE y la talla diana $-0,8 \pm 0,95$ 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.

Introducción

El síndrome de McCune-Albright (SMA) es una enfermedad multisistémica cuyas manifestaciones típicas consisten en displasia fibrosa polioestótica, 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 $2 \times 1,7 \times 1,7$ cm, con folículo de 1,5cm de aspecto funcionante y ovario derecho de $1 \times 0,8 \times 0,9$ cm; 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/m²/día.

A los 3 meses presenta desaparición de botón marmario 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 mini-pubertad 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 prepuberales.



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 estadio 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 administración 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:c.536A>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.

¹Hospital Universitario Cruces. Biocruces. CIBERER, Barakaldo, España; ²Metabolomics and Proteomics Platform, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, España; ³Metabolomics and Proteomics Platform, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, España; ⁴Hospital Universitario Cruces. Biocruces, Barakaldo, España; ⁵Hospital 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 exposi-

ción 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 como 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.

¹Hospital de Manacor, Manacor, España; ²Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España.

Introducción

La alteración en el gen PROK2 es causa de hipogonadismo hipogonadotropro 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 hipogonadotropro.

El hipogonadismo hipogonadotropro idiopático congénito es un trastorno caracterizado por una maduración sexual ausente o incompleta, junto con niveles bajos de gonadotropinas circulares y testosterona, y ninguna otra anomalía del eje hipotálamico-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 masculinización: 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 criptorquidia izquierda, teste derecho 3cc y micropene (2cm, -2,5DE: 2.3cm). Ano normal. Se realiza analítica del eje hipotálamo-hipofisario: hormonas tiroideas, IGF1 y IGF1BP3

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 laparoscopia 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 hipogonadotropro. 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 hipogonadotropro.

En el neonato con micropene es imprescindible hacer el estudio completo al nacer, para descartar patologías graves que requirieran 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 importancia 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 hipertriosis, 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. Hipertriosis 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 raíz 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 interesrotal; transposición peno-esrotal 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 suprarrenal, 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 amplía 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.; García 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 diferenciación 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, desconociéndose 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 a 11m	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 a 11m	47XXY	Prenatal	0.07	-0.68	1.05	-0.53	-0.23	No	Si
7	16 a 2m	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 diagnosticados 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 país.

SP2/d2d3-187 Diabetes - Páncreas endocrino CARACTERÍSTICAS DE LAS DIABETES MONOGENÉTICAS 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.
¹Hospital del Niño Jesús, Madrid, España; ²Hospital 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 $6,5 \pm 3$ 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, ($77,45 \pm 7,70\%$) en comparación con 2 semanas antes ($70,73 \pm 10,62\%$) ($p = 0,001$). 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 ($3,64 \pm 2,7\%$ vs $2 \pm 3\%$) 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 ($1,04 \pm 0,6$), 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 / Bolo 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%	83.8%	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.

¹Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España; ²Clínica 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 mcg/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 heterocigosis 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 pos-

terior 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 Wilcoxon 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 HIPERINSULINISMO 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 diagnóstico 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 Diazóxido 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 hiperinsulinismo 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 hiperamonemia. 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 EPIDEMIOLOGICAS 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.; Ramírez 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 $7,9 \pm 3,8$ años.

La media anual de debuts fue de $8,7 \pm 3,5$. 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 $4,1 \pm 2,6$ 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 $11,3 \pm 2$ %. Requerimientos máximos de insulina al debut $0,95 \pm 0,2$ UI/kg/día. Referente a patología autoinmune asociada, el 17 % presentaron tiroiditis eutiroidea y el 3,8 % enfermedad celíaca.

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, ESTU-
DIO 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.

¹Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ²Hospital Lluís Alcanyis, Xàtiva, 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 insulino terapia (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.

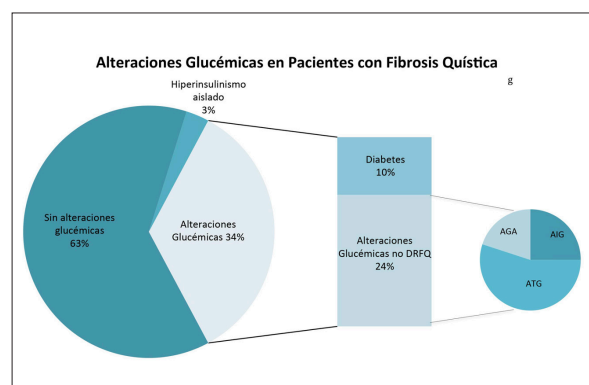
En cuanto a antropometría la mediana de DE de peso fue de -0,8 RIC(-1,55 a -0,56), y la mediana de DE de IMC fue de -0,8 RIC(-1,3 a -0,3). Se realizó impedanciometría a 10 pacientes, la mediana de masa grasa fue de 24,26% RIC(21-26,4) y de masa magra de 75,6% RIC(73,6-79).

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; García Zarzuela, A.¹; Ruiz Ocaña, P.³; Morales Perez, C.¹; Lechuga Sancho, A.M.¹.

¹Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España; ²Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real, España; ³Hospital 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.

Metodología

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 considerablemen-

te (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 mejoría en los parámetros de control metabólico.

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)
Estadio 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), hiperfosfatemia (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 alfalcidol 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 alfalcidol (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

Bahillo 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, angi-fibroma 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.

¹Hospital 12 Octubre, Madrid, España; ²Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción

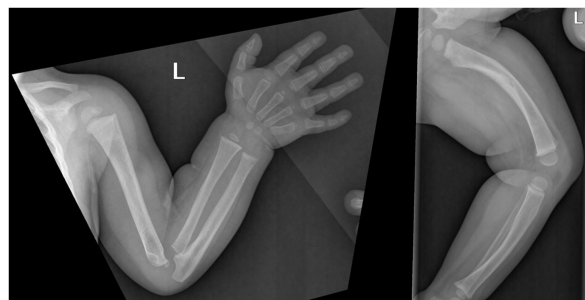
En los últimos años estamos asistiendo a un incremento en la prevalencia de raquitismo carencial sobre todo en determinados grupos de riesgo como lactantes amamantados con lactancia materna exclusiva y grupos étnicos de piel oscura y con escasa exposición solar.

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 Guinea 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 metafísicos de muñecas algo ensanchadas, pero cráneo normal, sin rosario costal, con tobillos y rodillas sin alteraciones. Se repite analítica de sangre y orina, sin hipercalcemia, 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.

¹Hospital Universitario San Agustín, Avilés, España; ²Universidad de Medicina, Oviedo, España; ³Hospital 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/m² (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 hipocitruuria. 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 litotricia 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 paratiroides 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 de 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 (RHPHT) 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 hipercalcúrica 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 hipercalcúria 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 hipercalcúrica 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 (media 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

Edad	Antes de rhPTH(1-34)				Tiempo transcurrido	Posterior a inicio de rhPTH(1-34)			
	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		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
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					

Medicamento	Tratamiento	
	Dosis	Dosis
	Antes de inicio de rhPTH1-34	16 semanas después de inicio rhPTH1-34
Citrato de potasio	40 mEq/día	20 mEq/día
Aporte de Ca elemento	0,41 mEq/kg/día	-
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.; Moratilla 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 normocitratruria. 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 paratiroides.
3. SPECT/TAC (Tc99m-Sestamibi) puede presentar falsos negativos en adenomas paratiroides 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, sequestró 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 profilaxis 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; Martínez Aedo, M.J.²; Lopez Sigüero, J.P.².

¹Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España; ²Hospital 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 diagnóstico 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 μ UI/ml en papel de filtro. Tras confirmación analítica (TSH >150.00 μ UI/mL y T4L 5.07 pmol/L) se inicia tratamiento sustitutivo con Levotiroxina oral a dosis de 15 μ g/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 μ UI/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 μ UI/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 μ UI/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 μ UI/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 DIAGNOSTICO	>150.00 μ UI/mL 5.07 pmol/L	>200.00 μ UI/mL 3.37 pmol/L
TSH / T4 TRAS INICIO DEL TRATAMIENTO	1.70 μ UI/mL 19.8 pmol/L	0.12 μ UI/mL 24.46 pmol/L
TSH/T4 PREVIO A LA RETIRADA DEL TRATAMIENTO	1.39 μ UI/mL 21.62 pmol/L	0.02 μ UI/mL 24.72 pmol/L
TSH/T4 TRAS 1 MES DE SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO	6.39 μ UI/mL 15.79 pmol/L	5.460 μ UI/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 diagnóstico de hipotiroidismo congénito autoinmune debe ser considerado siempre a pesar de su infrecuencia, sobre 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.

¹Centro de Salud El Cristo (Oviedo), Oviedo, España; ²Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España; ³Hospital Público Comarcal de Jarrío (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 éxito.

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 en t3 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 tiamidas es un efecto secundario poco frecuente con una incidencia del 0,2%. Cuando esta complicación ocurre es obligada la suspensión permanente del tratamiento con tiamidas, 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 multinodular (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 tiroi-

des. 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 glándula 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 hipocogénica 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 diagnóstico anatómopatológico 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 glándula 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 DICER1 Y GLÁNDULA TIRODEA: A PROPOSITO 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.

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; ²Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, 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 tiroidea (bocio multinodular, adenoma y cáncer diferenciado de tiroidea). 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 hipocóndrio izquierdo siendo diagnosticada de nefroma multiquistico. 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 tiroideo con palpación de nódulo tiroideo en lóbulo

tiroideo derecho por lo que se solicita ecografía tiroidea que muestra discreto aumento homogéneo de la glándula tiroidea, objetivando tres lesiones focales. Dos en el LTD de 10 mm y 6 mm respectivamente, 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 tiroidectomía total sin incidencias, con anatomía patológica de la glándula que no detecta signos histológicos de malignidad diagnosticándolo de hiperplasia nodular. Actualmente, con 16 años de edad, sigue controles ambulatorios a nivel multidisciplinar y recibe tratamiento con levotiroxina sustitutiva.

Conclusiones

El síndrome de predisposición tumoral familiar DICER1 puede producir patología tiroidea, siendo el bocio multinodular la más común. Pacientes con esta mutación pueden presentar asimismo cáncer diferenciado de tiroidea.

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 PROPOSITO DE UN CASO.

Dorta Luis, I.J.¹; Riaño Galán, I.²; Megido Armada, A.³; Málaga Diéguez, I.²; Blanco Lago, R.².

¹Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España; ²Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España; ³Hospital 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, hipodancia 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, disartría, 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.

García Bermejo, A.; Muñoz Perez, S.; Alvarez Gil, N.; Escobar Pirela, H..

Hospital Universitario Torrejón, 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 importancia 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.

Introducción

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 diagnóstico 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 múltiple 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; Codóñer Franch, P.².

¹Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva, España; ²Hospital 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 afectados 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 **
Perimetro Cintura	0,30 *	0,28 *	0,15 0,13	0,07 0,49	0,31 *	0,19 0,06	0,19 0,06	-0,19 *	0,28 0,015	0,25 **
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 0,26
BIA	0,25 0,02	0,25 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	0,14 0,51	0,18 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	0,151 0,07	-0,25 0,13	*
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 0,342	-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 0,08	-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 0,317	-0,067 0,412	0,009 0,308
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 García, M.M.¹; Estany, A.²; Gil-Campos, M.³; Aguilera, C.⁴; Couce, M.L.⁵; Leis, R.⁶.

¹Hospital Público da Mariña. IDIS, Burela (Lugo), España; ²Unidad de Apoyo Metodológico. FIDIS, Santiago de Compostela, España; ³Hospital Clínico Universitario Reina Sofía. CIBEROBN, Córdoba, España; ⁴Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Granada. CIBEROBN, Granada, España; ⁵Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. IDIS, Santiago de Compostela, España; ⁶Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. IDIS. CIBEROBN, Santiago de Compostela, España.

Introducción

Un IMC elevado se asocia a cambios en la estructura cardíaca 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 cardíaca 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 metabólico estudiados, salvo glucemia y CT, y los parámetros ecocardiográficos 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					0.153
Varón	15 (34.9%)	15 (34.9%)	13 (30.2%)	43 (45.8%)	
Mujer	13 (26%)	12 (24%)	25 (50%)	50 (54.2%)	
Estadio					0.191
Prepuber	18 (38.3%)	11 (23.4%)	18 (38.3%)	47 (50.5%)	
puberal	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)	29.94	33.9	41.33	34.99	<0.001
	(26.81-32.41)	(30.87-39.13)	(36.93-49.32)	(30.69-41.11)	
HVI (%)	0 (0%)	6 (22.2%)	25 (65.8%)	31 (33.3%)	<0.001
Coolesterol 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	0.12	0.16	0.11	<0.001
	(0.04-0.10)	(0.07-0.17)	(0.10-0.27)	(0.06-0.19)	

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 más 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 Seguí, 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 hipoglu-

cemia 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 \pm 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 lipoproteína 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 lipoproteína 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

García-Beltrán, C.¹; Plou, C.¹; Gavalda-Navarro, A.²; Villarroja, J.²; Casano-Sancho, P.¹; López-Bermejo, A.³; Villarroja, F.²; Ibáñez, L.¹.

¹Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España; ²Institut de Biomedicina Universitat de Barcelona, Barcelona, España; ³Institut 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 adipocina 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 diagnóstico precoz por el mayor riesgo de infarto de miocardio y enfermedad aterosclerótica vascular de forma precoz. La causa más 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 más frecuente es la debida a variantes patogénicas en la apolipoproteína B (ApoB100) que producen una proteína con una capacidad reducida de unirse al rLDL, provocando también 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 esteroides 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 segregación variante en rama paterna.

Conclusiones

Las variantes patogénicas en PCSK9 son la tercera causa de hipercolesterolemia familiar. La PCSK9 (Proteína 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 efectos 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 transformación logarítmica de los valores de colesterol para normalizar las distribuciones y así realizar pruebas paramétricas. Se usó t de Student para análisis simple bivariado para comparación de medias y uso de coeficientes de correlación lineal.

Resultados

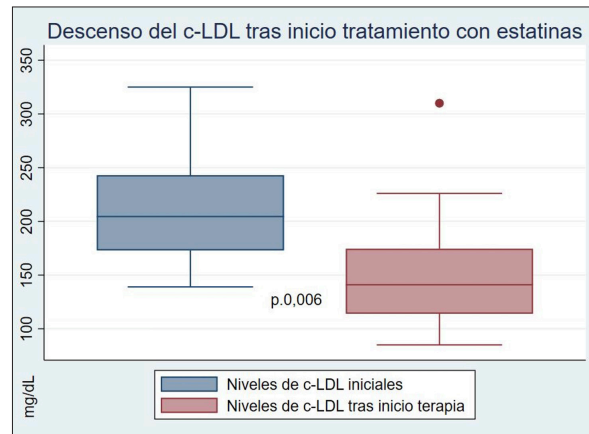
36 pacientes presentan un diagnóstico clínico de HF, de cuales sólo una paciente tiene el diagnóstico confirmado genéticamente en gen LDLR y en 10 el progenitor tiene realizado estudio genético. Las mutaciones encontradas en estos pacientes fueron en heterocigosis: gen *LDLR* (n=6); genes *APOB* y *LDLR* (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 Zubizaray, 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 IGF1, 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 $99,25 \pm 42.05 \mu\text{g/L}$, el del IGFBP3 $3.03 \pm 1.14 \text{mg/L}$, el de TSH $2.78 \pm 1.22 \text{mUI/L}$ y el de T4 libre $1.03 \pm 0.15 \text{ng/dl}$. 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 $184 \pm 81.50 \mu\text{g/L}$, de IGFBP3 $3.23 \pm 1.04 \text{mg/L}$, de TSH $2.8 \pm 1.28 \text{mUI/L}$ y de T4 libre $0.96 \pm 0.05 \text{ng/dl}$.

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 $288 \pm 130.14 \mu\text{g/L}$, de IGFBP3 $4.35 \pm 1.39 \text{mg/L}$, de TSH $1.72 \pm 0.35 \text{mUI/L}$ y de T4 libre $0.8 \pm 0.1 \text{ng/dl}$.

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 $283.5 \pm 27.57 \mu\text{g/L}$, de IGFBP3

$5.04 \pm 0.95 \text{mg/L}$, de TSH $1.89 \pm 0.42 \text{mUI/L}$ y de T4 libre $1.00 \pm 0.14 \text{ng/dl}$.

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.; Villora 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, velocardiocéfalo, conotruncal y cardiocéfalo 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 delección 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: delección 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: delección 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: delección 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: delección 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	Delección 22q11.21	Delección 22q11.21 de 730.2 Kb que afecta a 31 genes (20733495_21463730)	Delección heterocigota 22q11.21q11.22 de 1.5 Mb que afecta a 50 genes (21463730_22971768)	Delección 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.

¹Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España; ²Hospital 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 \pm desviación estándar.

Resultados

Se describen las características clínicas de 9 sujetos (5 σ / 4 φ), 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 $9,8 \pm 2,8$ 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 $-2,96 \pm 0,54$ a $-2,45 \pm 0,53$ ($p < 0,0001$). La velocidad de crecimiento (VC) aumenta a $7,3 \pm 1,8$ cm/año (VC inicial $4,8 \pm 0,9$) ($p 0,002$), con aumento de la VC-DE de $-0,51 \pm 1,40$ a $2,45 \pm 2,21$ ($p 0,003$). Dosis de rhGH $0,038 \pm 0,002$ mg/Kg/día (0,035 – 0,040 mg/kg/día). Los niveles de IGF-1 se incrementaron de $-1,4 \pm 1,24$ a niveles de $0,21 \pm 1,14$, 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.

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 multifactorial, ductus arterioso persistente y retinopatía estadio 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

	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/m ²)	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

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 estu-

dio 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.

¹Unidad 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; ²Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela., Santiago de Compostela, España; ³Unidad de Cardiología Pediátrica. Dpto de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela., Santiago de Compostela, España; ⁴Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela., Santiago de Compostela, España; ⁵Fundación Pública 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

- 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*.
- 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 mcrg/mL	55 ng/mL///// 2,7 mcrg/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. Hembloqueo anterior Izdo	Estenosis valvular pulmonar leve moderada. Dilatación tronco pulmonar
Estudio Genético Noonan	PTPN11 (2013)	PTPN11 (2009)	SOS1 (2008)
Mutación	NM_0028343(<i>PTPN11</i>):c188A>G (pTyr63Cys)	p. Gly503Arg	NM_0056333(<i>SOS1</i>):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.