



Sumario

Julio 2024, VOLUMEN 15

Editorial

Disruptores endocrinos en pediatría	1
<i>Endocrine disruptors in paediatrics</i>	

Original

Valoración nutricional en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 con dieta moderada/baja en hidratos de carbono	6
<i>Nutritional assessment of patients with type 1 diabetes mellitus on a average/low-carbohydrate diet</i>	

Revisões

Cáncer diferenciado de tiroides: actualización en la edad pediátrica	10
<i>Differentiated thyroid cancer: update for pediatric ages</i>	

Casos clínicos

Diabetes mellitus neonatal e hipotiroidismo congénito. Informe de caso	24
<i>Neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism. A case report</i>	
Paraganglioma vesical en un paciente pediátrico: reporte de caso y revisión de bibliografía	32
<i>Bladder paraganglioma in a pediatric patient: a case report and literature review</i>	
Diabetes insípida central adipsica: un reto diagnóstico que se debe considerar en neonatos con hipernatremia recurrente y malformaciones del sistema nervioso central	39
<i>Adipsic diabetes insipidus: a challenging diagnosis to consider in neonates with recurrent hypernatremias and malformations of the central nervous system</i>	
Insuficiencia suprarrenal primaria autoinmunitaria y enfermedad inflamatoria intestinal: una asociación infrecuente	44
<i>Autoimmune primary adrenal insufficiency and inflammatory bowel disease: an unusual association</i>	
Lactante con panhipopituitarismo e hiperinsulinismo congénito. Informe de caso y revisión de la bibliografía	53
<i>An infant with panhypopituitarism and congenital hyperinsulinism. Case report and literature review</i>	

Premios

Premios y Becas de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (F.S.E.E.P) 2024	58
<i>FSEEP Awards 2024</i>	
Resumen de resultados de las BECAS 2022 y 2023 de la F.S.E.E.P	60
<i>Scholarship summary 2022 and 2023</i>	
Beca de Investigación Básica Gabriela Morreale 2022 de la F.S.E.E.P	
Resistencia a la levoftiroxina en niños y adolescentes: identificación de bioindicadores para el tratamiento dirigido del hipotiroidismo con $T_4 + T_3$	61
<i>Resistance to levothyroxine in children and adolescents: identification of biomarkers for the targeted treatment of hypothyroidism with $T_4 + T_3$</i>	
Beca de Investigación Clínica en Endocrinología Pediátrica 2023 de la F.S.E.E.P	
Evaluación del estado metabólico-nutricional y riesgo cardiovascular en adolescentes con anorexia nerviosa y bajo peso corporal.....	66
<i>Evaluation of Metabolomic-Nutritional Status and Cardiovascular Risk in Adolescents with Anorexia Nervosa and Low Body Weight</i>	
Beca José Igea 2023	
Caracterización molecular de variantes codificantes no HLA de riesgo en población pediátrica con diabetes de tipo 1 y su asociación con el perfil clínico y autoinmunitario	73
<i>Molecular characterization of risk non-HLA coding genetic variants in a pediatric population with type 1 diabetes: association with clinical and autoimmune profile</i>	
Beca de Investigación Básica en Endocrinología Pediátrica 2023 de la F.S.E.E.P	
Terapia intratecal con T_3 nanoencapsulada en un modelo murino del síndrome de Allan-Herndon-Dudley	80
<i>Intrathecal therapy with nanoencapsulated T_3 in a murine model of Allan-Herndon-Dudley syndrome</i>	
Convocatoria de Premios y Becas de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (F.S.E.E.P) 2025.....	84
<i>FSEEP Awards 2025</i>	



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

JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidencia

Marta Ramón Krauel

Secretaría general

María Aránzazu Escribano Muñoz

Tesorería

Enrique Palomo Atance

Vocales

Gema Grau Bolado

Contanza Navarro Moreno

Jacobo Pérez Sánchez

SECRETARÍA TÉCNICA

C/ Castelló, 128 7^a Planta. 28006 Madrid

Tel. +34 913 836 000. E-mail: seep@seep.es

Para más información y actualizaciones, ver <https://www.seep.es>.

COMITÉ EDITORIAL

Directora

Lidia Castro-Feijóo

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario. USC.

Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS).

Directores asociados

Laura Audí Parera

Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron

Universidad Autónoma de Barcelona

Diego de Sotto Esteban

Hospital Son Espases. Palma

Universidad Islas Baleares

Concepción Fernández-Ramos

Servicio de Pediatría

Hospital Universitario. Basurto. Vizcaya

José M^a Gómez Vida

Servicio de Pediatría

Hospital Clínico Universitario "San Cecilio" de Granada

Gema Grau Bolado

Endocrinología Infantil

Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo.

Bizkaia

Alfonso Lechuga Sancho

Servicio de Pediatría

Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Leandro Soriano Guillén

Servicio de Pediatría

Hospital Fundación Jiménez Díaz

Universidad Autónoma de Madrid

Revista Española
Endocrinología Pediátrica.



Evidenze
Knowledge in Health

- ISSN: 2013-7788
- Publicación autorizada como soporte válido: 0336E/8590/2010

Publicación en línea [Internet]

<https://www.endocrinologiapediatrica.org>

Normas de publicación

<https://www.endocrinologiapediatrica.org>

Contacto

soporte.revista@seep.es

Passatge Ferrer i Vidal, 8
08005 Barcelona

Caléndula 93
Complejo Miniparc III, Edificio K
28109 Alcobendas · Madrid

Viale Abruzzi 13/a
20131 Milano
Edificio Premium Espaço Al.
Fernão Lopes, nº 16^a - 7^o andar,
escritório 1
1495-190 Miraflores · Lisboa

sumario



Revista Española de

Endocrinología Pediátrica

Volumen 15

Número 1

EDITORIAL

Disruptores endocrinos en pediatría <i>Endocrine disruptors in paediatrics</i>	1
Carmen Freire y Nicolás Olea	

ORIGINAL

Valoración nutricional en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 con dieta moderada/baja en hidratos de carbono <i>Nutritional assessment of patients with type 1 diabetes mellitus on a average/low-carbohydrate diet</i>	6
Cristina Rodríguez Jiménez, Nuria López Barrena, Carlos Caballero Guiu, Andrés José Alcaraz Romero	

REVISIONES

Cáncer diferenciado de tiroides: actualización en la edad pediátrica <i>Differentiated thyroid cancer: update for pediatric ages</i>	10
Paula Casano-Sancho, María Chueca Guindulain, Gema Grau Bolado, Ariadna Campos Martorell. En representación del Grupo de Tiroides de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica: Susana Ares, María Aluja, Marina Mora, Constanza Navarro, José Ignacio Perales, Marta Vara	

CASOS CLÍNICOS

Diabetes mellitus neonatal e hipotiroidismo congénito. Informe de caso <i>Neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism. A case report</i>	24
Pedro Mancera-Rincón, Claudia Emilia Heredia Ramírez	
Paraganglioma vesical en un paciente pediátrico: reporte de caso y revisión de bibliografía <i>Bladder paraganglioma in a pediatric patient: a case report and literature review</i>	32
Maria Daniels García, Paola Manjarres Figueiredo, Juan Maciá Carrasquilla, Roberto García-Bermejo	
Diabetes insípida central adipsica: un reto diagnóstico que se debe considerar en neonatos con hipernatremia recurrente y malformaciones del sistema nervioso central <i>Adipsic diabetes insipidus: a challenging diagnosis to consider in neonates with recurrent hypernatremias and malformations of the central nervous system</i>	39
Sara Vallejo Tamayo, María Del Mar Támaro Cantillo, Luisa Fernanda Rojas Rosas	
Insuficiencia suprarrenal primaria autoinmunitaria y enfermedad inflamatoria intestinal: una asociación infrecuente <i>Autoimmune primary adrenal insufficiency and inflammatory bowel disease: an unusual association</i>	44
Maria José Romero Egea, Aránzazu Escribano Muñoz, José María Martos Tello, Sara De Murcia Lemauviel	
Lactante con panhipopituitarismo e hiperinsulinismo congénito. Informe de caso y revisión de la bibliografía <i>An infant with panhypopituitarism and congenital hyperinsulinism. Case report and literature review</i>	53
Carolina Jaramillo Arango, Jennyfer Monroy Espejo, Verónica Margarita Romero Mounhon	

PREMIOS

Premios y Becas de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (F.S.E.E.P) 2024 <i>FSEEP Awards 2024</i>	58
Resumen de resultados de las BECAS 2022 y 2023 de la F.S.E.E.P <i>Scholarship summary 2022 and 2023</i>	60
Beca de Investigación Básica Gabriela Morreale 2022 de la F.S.E.E.P Resistencia a la levotiroxina en niños y adolescentes: identificación de bioindicadores para el tratamiento dirigido del hipotiroidismo con $T_4 + T_3$ <i>Resistance to levothyroxine in children and adolescents: identification of biomarkers for the targeted treatment of hypothyroidism with $T_4 + T_3$</i>	61
José Carlos Moreno, María Chueca Guindulain, Paula Casano, Gema Grau Bolado, José Ignacio Perales, Ariadna Campos, Isabel González-Casado, Amparo Rodríguez, Susana Ares	
Beca de Investigación Clínica en Endocrinología Pediátrica 2023 de la F.S.E.E.P Evaluación del estado metabolómico-nutricional y riesgo cardiovascular en adolescentes con anorexia nerviosa y bajo peso corporal <i>Evaluation of Metabolomic-Nutritional Status and Cardiovascular Risk in Adolescents with Anorexia Nervosa and Low Body Weight</i>	66
Paula Sol Ventura, José Manuel Siurana, Diego Yeste, Albert Feliu4 Vanessa Sánchez-Guistau, Nuria Amigo	
Beca José Igea 2023 Caracterización molecular de variantes codificantes no HLA de riesgo en población pediátrica con diabetes de tipo 1 y su asociación con el perfil clínico y autoinmunitario <i>Molecular characterization of risk non-HLA coding genetic variants in a pediatric population with type 1 diabetes: association with clinical and autoimmune profile</i>	73
Purificación Ros Pérez, Clara Pérez Barrios, Miriam Díez Blanco, Itziar Martínez-Badás, Nuria Santiesteban Rodríguez, María Esmeralda Colino Alcol, Ana Royuela Vicente, Francisco A. Bernabeu Andreu, María Encarnación Donoso Navarro	
Beca de Investigación Básica en Endocrinología Pediátrica 2023 de la F.S.E.E.P Terapia intratecal con T_3 nanoencapsulada en un modelo murino del síndrome de Allan-Herndon-Dudley <i>Intrathecal therapy with nanoencapsulated T_3 in a murine model of Allan-Herndon-Dudley syndrome</i>	80
José Carlos Moreno, Ana Guadaño Ferraz, María Josefa Alonso Fernández	
Convocatoria de Premios y Becas de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (F.S.E.E.P) 2025 <i>FSEEP Awards 2025</i>	84

Disruptores endocrinos en pediatría

Endocrine disruptors in paediatrics

Carmen Freire y Nicolás Olea

Universidad de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA. Granada.
CIBER de Epidemiología y Salud Pública (España)

Disruptores endocrinos

Se considera disruptor endocrino cualquier sustancia química exógena, o mezcla de sustancias, que altera la función del sistema endocrino y, por tanto, causa efectos adversos sobre la salud en un organismo, en su progenie o en una población⁽¹⁾. Los disruptores endocrinos pueden actuar mediante diferentes mecanismos⁽²⁾ que se recogen en la [tabla 1](#).

Para comprender el reto que los estudios en disrupción endocrina han supuesto para la toxicología reguladora y la investigación en los efectos en salud humana, hay que tener en cuenta ciertas características propias de los disruptores endocrinos⁽³⁾:

- La exposición puede ocurrir en cualquier etapa de la vida, aunque se han reconocido períodos de especial vulnerabilidad, como las etapas pre- y perinatales, la primera infancia y la etapa prepupal, en las que el sistema endocrino en desarrollo es especialmente susceptible a la influencia de los disruptores endocrinos.
- Por lo general, existe cierta latencia entre el momento de la exposición a disruptores endocrinos y sus efectos adversos, de manera que la exposición en la infancia o durante el embarazo puede tener consecuencias negativas en la vida adulta.
- Se trata de un grupo muy heterogéneo de moléculas, generalmente pequeñas, mayormente de origen sintético, derivadas del petróleo, que

actúan en bajas dosis y de forma combinada con las hormonas endógenas, lo cual impide determinar una dosis mínima de efecto.

- Las curvas dosis-respuesta muestran, en la mayoría de los casos, un patrón no lineal, sin que exista una relación proporcional entre la dosis de exposición y la magnitud del efecto, lo que da lugar, en ocasiones, a patrones en U invertida.
- La exposición ocurre simultáneamente a mezclas de disruptores endocrinos, por lo que son predecibles acciones sinérgicas, antagónicas o aditivas.

La lista de disruptores endocrinos es muy amplia e incluye compuestos de uso industrial y agrícola,

Tabla 1. Posibles mecanismos de acción de los disruptores endocrinos.

Activación de receptores hormonales	Alteración de la síntesis de hormonas mediante interacción con la expresión de enzimas implicadas en la hormonogenia
Bloqueo de receptores hormonales	Alteración del transporte de las hormonas a través de las membranas celulares
Alteración de la expresión de receptores	Interacción con las moléculas de transporte de las hormonas
Modificación de las señales de transducción intracelular de células reguladas por hormonas	Interacción del anabolismo y catabolismo de las hormonas
Interacciones epigenéticas	Alteración del crecimiento de las células productoras de hormonas o de las células reguladas por hormonas

Correspondencia:

Carmen Freire
Departamento de Medicina legal, Toxicología y Antropología
Física Facultad de Medicina, Universidad de Granada,
España
E-mail: cfreire@ugr.es

como los plaguicidas; componentes del plástico, como el bisfenol A (BPA) y los ftalatos; ingredientes de productos de cuidado personal y cosméticos, como los parabenos y las benzofenonas (filtros ultravioleta); sustancias antiadherentes, como las sustancias perfluoradas (PFAS); retardantes de llama, como los éteres de difenilo polibromados (PBDE); y metales no esenciales, como el cadmio. Como es de esperar, la exposición a disruptores endocrinos en la población general es ubicua y ocurre de forma inadvertida a través de múltiples vías de exposición, y la dieta es una de las más importantes. Numerosos disruptores endocrinos atraviesan la placenta^(4,5) y son excretados a través la leche materna⁽⁶⁻⁸⁾, vehiculizando la exposición a estas sustancias durante etapas críticas del desarrollo. Además, se han identificado otras fuentes de exposición particularmente relevantes para los niños, como productos textiles⁽⁹⁾, dispositivos médicos⁽¹⁰⁾ y polvo doméstico⁽¹¹⁾.

Los disruptores endocrinos pueden clasificarse en persistentes y no persistentes. Algunos disruptores endocrinos se incluyen entre los compuestos orgánicos persistentes, que permanecen en el ambiente y en los organismos expuestos durante largos períodos de tiempo y están regulados bajo el Convenio de Estocolmo. Por su naturaleza lipofílica, los compuestos orgánicos persistentes se almacenan en el tejido adiposo, se metabolizan lentamente y tienden a acumularse en el organismo. Pertenecen a este grupo los pesticidas organoclorados, como el diclorodifeniltricloroetano y el hexaclorobenceno, prohibidos desde hace años en el mundo occidental, las dioxinas, los bifenilos policlorados y los retardantes de llama (o PBDE). Más recientemente se han incorporado los compuestos perfluorados (o PFAS), que, aunque no se acumulan en el tejido adiposo, también son de muy difícil metabolismo. Los disruptores endocrinos no persistentes se caracterizan por su vida media corta en el organismo, debido a un menor peso molecular que los compuestos orgánicos persistentes y a una menor afinidad por el tejido adiposo. Son, en general, compuestos hidrosolubles que se metabolizan en pocas horas y se eliminan por vía renal. Pertenecen a este grupo una gran variedad de disruptores endocrinos, como los bisfenoles, los ftalatos, los parabenos, las benzofenonas y los pesticidas modernos.

Disruptores endocrinos y salud materno-infantil

A lo largo de las últimas décadas se han descrito múltiples efectos adversos en salud humana ligados a la exposición a disruptores endocrinos, como mayor riesgo de cáncer dependiente de las hormonas (testículo, mama y próstata) y alteraciones de la función reproductiva masculina y femenina (infertilidad, peor calidad seminal, endometriosis, etc.). La

exposición a los disruptores endocrinos afecta de manera especial a la población pediátrica, que se expone a estos compuestos desde la etapa embrionaria en mayor proporción que los adultos y durante etapas especialmente sensibles, como ya se ha mencionado. La exposición materno-infantil a disruptores endocrinos, tanto persistentes como no persistentes, se ha relacionado con diversas consecuencias negativas en la salud y el desarrollo de los niños, incluyendo bajo peso al nacer, prematuridad, mayor riesgo de obesidad y alteraciones cardíometabólicas, disfunción tiroidea, alteraciones del neurodesarrollo y efectos inmunitarios. De forma particular, se ha sugerido que la exposición prenatal o posnatal a PFAS aumenta el riesgo de diabetes gestacional, bajo peso al nacer y obesidad infantil; la exposición a BPA se relaciona con obesidad y alteraciones conductuales en la infancia y la adolescencia; la exposición prenatal a ftalatos, con mayor riesgo de nacimiento prematuro, menor distancia anogenital en los varones, obesidad infantil e intolerancia a la glucosa; y la exposición prenatal a BPA, insecticidas organofosforados y PBDE, con déficit cognitivo y problemas de atención⁽¹²⁾.

Gracias a la puesta en marcha del proyecto Infancia y Medio Ambiente (INMA), estudio multicéntrico de cohortes de nacimiento que se realiza en diferentes áreas geográficas de España (www.proyectoinma.org), nuestro grupo de investigación ha aportado un amplio conjunto de hallazgos sobre el impacto de los disruptores endocrinos sobre la salud y el desarrollo infantil y del adolescente, resumidos a continuación:

- Exposición infantil a pesticidas no persistentes, como organofosforados, piretroides y fungicidas, y exposición prenatal a ftalatos y bisfenol A asociado con alteraciones en el desarrollo puberal⁽¹³⁻¹⁶⁾. En la **figura 1** se presentan los datos de los metabolitos de los diferentes pesticidas, la cohorte a la que pertenecen y las edades de recogida de la orina.
- Exposición a PFAS, BPA, parabenos y pesticidas no persistentes asociado con alteraciones en los niveles circulantes de hormonas sexuales⁽¹⁷⁻²⁰⁾, incluyendo kisspeptina⁽²¹⁾, de niños y adolescentes.
- Exposición temprana a pesticidas no persistentes, metales pesados, BPA y otros fenoles, asociado con alteraciones del neurodesarrollo^(5,22-24).
- Exposición infantil a BPA asociada con mayor riesgo de obesidad⁽²⁵⁾.
- Exposición prenatal a pesticidas organoclorados y exposición de adolescentes a PFAS asociado con alteración de la función tiroidea⁽²⁶⁻²⁹⁾.

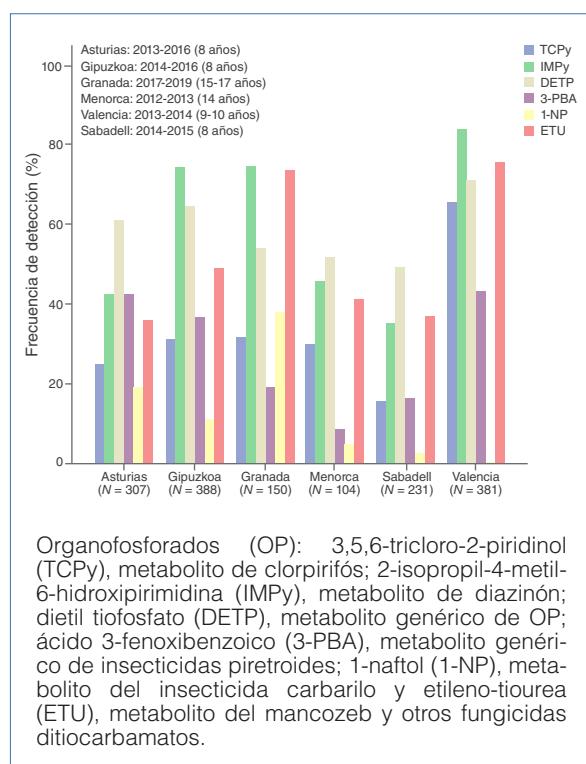


Figura 1. Residuos de pesticidas no persistentes en la orina de niñas y niños de las diferentes cohortes del proyecto INMA.

- Exposición prenatal a metales, pesticidas organoclorados y BPA asociado con bajo peso al nacer y riesgo de malformaciones urogenitales (criptorquidia e hipospadias)^(4,30,31).

Implicaciones en el ámbito clínico

Generalmente se acepta que el diagnóstico medioambiental debe considerarse en el abordaje de las patologías pediátricas, por lo que es necesario que los sanitarios consideren específicamente el papel de los disruptores endocrinos en el desarrollo y la salud infantil⁽³²⁻³⁴⁾. Dentro de este contexto, pediatras, ginecólogos y matronas deben ofrecer recomendaciones encaminadas a reducir la presencia de disruptores endocrinos en la alimentación y en cualquier exposición que ocurra en el día a día en las embarazadas y en los niños desde las primeras etapas de su desarrollo, enfocando la atención a la salud integral del niño y del adolescente desde una mirada global, que inevitablemente debe tener en consideración el entorno en el que el individuo es concebido, nace y se desarrolla.

Consideramos fundamental la búsqueda, mediante una anamnesis dirigida, de indicios que orienten al sanitario sobre la contribución, desde la etapa perinatal hasta la pubertad, de factores ambientales. Preguntas orientadas a la caracterización de una

possible exposición de los niños a disruptores endocrinos y otros tóxicos ambientales incluyen: a) el patrón de la dieta habitual, con descripción de la presencia de productos de origen vegetal, su procedencia y tratamiento previo al consumo, el tipo de envasado de los alimentos y los materiales domésticos empleados para su procesamiento; b) las características del entorno y del interior del hogar desde el embarazo hasta la actualidad, incluida la cercanía del hogar o el colegio del niño a actividades industriales o de producción agrícola; c) el trabajo de los padres y la posibilidad de exposición ocupacional a sustancias químicas; y d) la presencia de mascotas, su tratamiento con antiparasitarios y el uso de pesticidas en interiores y exteriores. De hecho, estas son algunas de las preguntas ya recogidas en la 'Hoja verde de anamnesis' propuesta como instrumento para la incorporación de la evaluación ambiental en la historia clínica del niño en las unidades de salud medioambiental pediátrica⁽³⁵⁾, que tienen como objetivo vigilar y reconocer los riesgos medioambientales relacionados con la salud infantil y proporcionar información y educación, y que actualmente están presentes en España en las comunidades autónomas de Valencia, Murcia y Cataluña.

Las medidas de regulación actuales son claramente ineficientes para proteger la salud infantil frente a los disruptores endocrinos, y es necesario que las administraciones locales y los gobiernos incrementen las restricciones de uso de sustancias potencialmente dañinas y fomenten los sistemas de producción alimentaria sostenible y saludable. Los datos presentados en la figura 1 son una prueba clara de este fracaso regulador. A este respecto, la estrategia 'De la granja a la mesa' del Pacto Verde de la Unión Europea, que tenía por objeto incrementar la sostenibilidad y la seguridad alimentarias, proponía, entre otros objetivos, reducir al 50% el uso de pesticidas antes de 2030, pero tal regulación ha quedado en suspenso por el momento hasta la constitución del nuevo Parlamento Europeo. Mientras que se establecen medidas más estrictas para el control de los compuestos químicos, el profesional sanitario debe actuar preventivamente favoreciendo los cambios en los hábitos de vida de las familias, informando sobre riesgos, y aconsejando sobre el empleo de productos y materiales que suponen una mayor exposición a disruptores endocrinos. Ésta es una responsabilidad que no debe obviarse.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Global assessment on the state of the science of endocrine disruptors. 2002. URL: <https://www.who.int/>

- publications/i/item/WHO-PSC-EDC-02.2. Fecha última consulta: 10.06.2024.
2. La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT, Goodson W, Browne P, Patisaul HB, et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16: 45-57.
 3. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2009; 30: 293-342.
 4. Freire C, Amaya E, Gil F, Murcia M, Llop S, Casas M, et al; INMA Project. Placental metal concentrations and birth outcomes: the Environment and Childhood (INMA) project. *Int J Hyg Environ Health* 2019; 222: 468-78.
 5. Freire C, Vela-Soria F, Beneito A, Lopez-Espinoza MJ, Ibarluzea J, Barreto FB, et al; INMA Project. Association of placental concentrations of phenolic endocrine disrupting chemicals with cognitive functioning in preschool children from the Environment and Childhood (INMA) Project. *Int J Hyg Environ Health*. 2020; 230: 113597.
 6. Serrano L, Iribarne-Durán LM, Suárez B, Artacho-Cordón F, Vela-Soria F, Peña-Caballero M, et al. Concentrations of perfluoroalkyl substances in donor breast milk in Southern Spain and their potential determinants. *Int J Hyg Environ Health* 2021; 236: 113796.
 7. Freire C, Iribarne-Durán LM, Gil F, Olmedo P, Serrano-López L, Peña-Caballero M, et al. Concentrations and determinants of lead, mercury, cadmium, and arsenic in pooled donor breast milk in Spain. *Int J Hyg Environ Health* 2022; 240: 113914.
 8. Iribarne-Durán LM, Serrano L, Peinado FM, Peña-Caballero M, Hurtado JA, Vela-Soria F, et al. Biomonitoring bisphenols, parabens, and benzophenones in breast milk from a human milk bank in Southern Spain. *Sci Total Environ* 2022; 830: 154737.
 9. Freire C, Molina-Molina JM, Iribarne-Durán LM, Jiménez-Díaz I, Vela-Soria F, Mustieles V, et al. Concentrations of bisphenol A and parabens in socks for infants and young children in Spain and their hormone-like activities. *Environ Int* 2019; 127: 592-600.
 10. Iribarne-Durán LM, Artacho-Cordón F, Peña-Caballero M, Molina-Molina JM, Jiménez-Díaz I, Vela-Soria F, et al. Presence of bisphenol A and parabens in a neonatal intensive care unit: an exploratory study of potential sources of exposure. *Environ Health Perspect* 2019; 127: 117004.
 11. Zhu L, Hajeb P, Fauser P, Vorkamp K. Endocrine disrupting chemicals in indoor dust: a review of temporal and spatial trends, and human exposure. *Sci Total Environ* 2023; 874: 162374.
 12. Kahn LG, Philippat C, Nakayama SF, Slama R, Trasande L. Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 703-18.
 13. Castiello F, Freire C. Exposure to non-persistent pesticides and puberty timing: a systematic review of the epidemiological evidence. *Eur J Endocrinol*. 2021; 184: 733-49.
 14. Castiello F, Suárez B, Beneito A, Lopez-Espinoza MJ, Santa-Marina L, Lertxundi A, et al. Childhood exposure to non-persistent pesticides and pubertal development in Spanish girls and boys: evidence from the INMA (Environment and Childhood) cohort. *Environ Pollut* 2023; 316: 120571.
 15. Freire C, Castiello F, López-Espinosa MJ, Beneito A, Lertxundi A, Jimeno-Romero A, et al. Association of prenatal phthalate exposure with pubertal development in Spanish boys and girls. *Environ Res* 2022; 213: 113606.
 16. Castiello F, Suárez B, Gómez-Vida J, Torrent M, Fernández MF, Olea N, et al. Exposure to non-persistent pesticides and sexual maturation of Spanish adolescent males. *Chemosphere* 2023b; 324: 138350.
 17. Freire C, Suárez B, Vela-Soria F, Castiello F, Reina-Pérez I, Andersen HR, et al. Urinary metabolites of non-persistent pesticides and serum hormones in Spanish adolescent males. *Environ Res* 2021; 197: 111016.
 18. Mustieles V, Ocón-Hernández O, Mínguez-Alarcón L, Dávila-Arias C, Pérez-Lobato R, Calvente I, et al. Bisphenol A and reproductive hormones and cortisol in peripubertal boys: the INMA-Granada cohort. *Sci Total Environ* 2018; 618: 1046-53.
 19. Rodríguez-Carrillo A, Remy S, Koppen G, Wauters N, Freire C, Olivas-Martínez A, et al. PFAS association with kisspeptin and sex hormones in teenagers of the HBM4EU aligned studies. *Environ Pollut* 2023a; 335: 122214.

20. Suárez B, Vela-Soria F, Castiello F, Olivas-Martínez A, Acuña-Castroviejo D, Gómez-Vida J, et al. Organophosphate pesticide exposure, hormone levels, and interaction with PON1 polymorphisms in male adolescents. *Sci Total Environ* 2021; 769: 144563.
21. Rodríguez-Carrillo A, Remy S, D'Cruz SC, Salamanca-Fernández E, Gil F, Olmedo P, et al. Kisspeptin as potential biomarker of environmental chemical mixture effect on reproductive hormone profile: a pilot study in adolescent males. *Sci Total Environ*. 2023; 868: 161668.
22. Freire C, Amaya E, Gil F, Fernández MF, Murcia M, Llop S, et al; INMA Project. Prenatal co-exposure to neurotoxic metals and neurodevelopment in preschool children: the Environment and Childhood (INMA) Project. *Sci Total Environ* 2018; 621: 340-51.
23. Mustieles V, Rodríguez-Carrillo A, Vela-Soria F, D'Cruz SC, David A, Smagulova F, et al. BDNF as a potential mediator between childhood BPA exposure and behavioral function in adolescent boys from the INMA-Granada cohort. *Sci Total Environ* 2022; 803: 150014.
24. Rodríguez-Carrillo A, D'Cruz SC, Mustieles V, Suárez B, Smagulova F, David A, et al. Exposure to non-persistent pesticides, BDNF, and behavioral function in adolescent males: exploring a novel effect biomarker approach. *Environ Res* 2022; 211: 113115.
25. Mustieles V, Casas M, Ferrando-Marco P, Ocón-Hernández O, Reina-Pérez I, Rodríguez-Carrillo A, et al. Bisphenol A and adiposity measures in peripubertal boys from the INMA-Granada cohort. *Environ Res* 2019; 173: 443-51.
26. Freire C, López-Espinosa MJ, Fernández M, Molina-Molina JM, Prada R, Olea N. Prenatal exposure to organochlorine pesticides and TSH status in newborns from Southern Spain. *Sci Total Environ*. 2011; 409: 3281-7.
27. Freire C, Koifman RJ, Sarcinelli P, Rosa AC, Clapauch R, Koifman S. Long term exposure to organochlorine pesticides and thyroid function in children from Cidade dos Meninos, Rio de Janeiro, Brazil. *Environ Res* 2012; 117: 68-74.
28. Freire C, Vela-Soria F, Castiello F, Salamanca-Fernández E, Quesada-Jiménez R, López-Alados MC, et al. Exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) and association with thyroid hormones in adolescent males. *Int J Hyg Environ Health* 2023; 252: 114219
29. Rodríguez-Carrillo A, Salamanca-Fernández E, den Hond E, Verheyen VJ, Fábelová L, Murinova LP, et al. Association of exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) and phthalates with thyroid hormones in adolescents from HBM4EU aligned studies. *Environ Res* 2023; 237: 116897.
30. Fernández MF, Olmos B, Granada A, López-Espinosa MJ, Molina-Molina JM, Fernández JM, et al N. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 2007; 115 (Suppl 1): 8-14.
31. Buck Louis GM, Gray LE Jr, Marcus M, Ojeda SR, Pescovitz OH, Witchel SF, et al. Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics*. 2008; 121 (Suppl 3):S192-207.
32. Fernández MF, Arrebola JP, Jiménez-Díaz I, Sáenz JM, Molina-Molina JM, Ballesteros O, et al. Bisphenol A and other phenols in human placenta from children with cryptorchidism or hypospadias. *Reprod Toxicol* 2016; 59: 89-95.
33. Euling SY, Selevan SG, Pescovitz OH, Skakkebaek NE. Role of environmental factors in the timing of puberty. *Pediatrics*. 2008; 121 (Suppl 3): S167-71.
34. Toppari J, Juul A. Trends in puberty timing in humans and environmental modifiers. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 324: 39-44.
35. Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, López Andreu JA. Paediatric environmental health speciality units in Europe: integrating a missing element into medical care. *Int J Hyg Environ Health* 2007; 210: 527-9.

Valoración nutricional en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 con dieta moderada/baja en hidratos de carbono

Nutritional assessment of patients with type 1 diabetes mellitus on a average/low-carbohydrate diet

Cristina Rodríguez Jiménez, Nuria López Barrena, Carlos Caballero Guiu, Andrés José Alcaraz Romero

Pediatría. Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid (España)

Resumen

Introducción y objetivos. Las dietas moderadas/bajas en hidratos de carbono en diabéticos de tipo 1 han adquirido interés recientemente. Sin embargo, hay pocos estudios sobre la repercusión nutricional.

El objetivo es evaluar si el consumo de una dieta moderada/baja en hidratos tiene repercusión en el estado nutricional.

Pacientes y métodos. Estudio longitudinal de cohortes con diabéticos de 0-18 años. Se realizó una encuesta dietética para conocer el porcentaje de macronutrientes consumidos.

Se crearon dos grupos según el porcentaje de hidratos de carbono: dieta moderada/baja ($<45\%$) (grupo 1) o tradicional ($\geq45\%$) (grupo 2). Se compararon datos antropométricos, metabólicos y analíticos.

Resultados. Se incluyó a 43 pacientes. Diecinueve realizaban dieta moderada/baja en hidratos. El grupo 1 consumía un 39,6% de hidratos frente al 51,6% del grupo 2; $p < 0,01$. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los parámetros antropométricos, metabólicos ni analíticos.

Correspondencia:
Nuria López Barrena
Pediatra endocrino del Hospital Universitario de Getafe,
Madrid, España
E-mail: nlbarrena@hotmail.com

Conclusiones. La dieta moderada/baja en hidratos de carbono no parece tener repercusión sobre el estado nutricional de los pacientes con diabetes mellitus de tipo 1. No obstante, se necesitan más estudios con mayor tamaño muestral para establecer estas conclusiones.

Palabras clave: *diabetes mellitus de tipo 1, glucemia, hemoglobina glucosilada, tiempo en rango, valoración nutricional.*

Abstract

Introduction and objectives. Low-moderate carbohydrate diets for type 1 diabetes patients have recently been the focus of interest. However, there have been few studies of their nutritional impact.

Objective: to assess the impact of low-moderate carbohydrate diet intake on the nutritional condition.

Patients and methods. A nutritional survey was carried out in a longitudinal cohort study of diabetic patients aged between 0-18 years to determine the macronutrient percentages consumed.

Two groups were created according to the carbohydrate percentages: low-moderate diet $<45\%$ (group 1) and traditional $\geq45\%$ (group 2). Anthropometric, metabolic and analytical data was compared.

Results. The study included 43 patients, 19 of which were in the low-moderate diet group. Group 1 had a 39.6% carbohydrate diet vs 51.6% for group 2 ($p < 0.01$). No significant differences between the

groups for anthropometric, metabolic and analytical data were found.

Conclusions. A low-moderate carbohydrate diet seems to have no impact on the nutritional condition of patients with type 1 diabetes. However, studies with larger sample sizes are needed in order to confirm these conclusions.

Key words: *diabetes mellitus type 1, glycemia, glycated haemoglobin A, time in range, nutritional assessment.*

Introducción

A pesar de los grandes avances conseguidos actualmente, el control adecuado de la diabetes mellitus de tipo 1 sigue siendo un reto. Para conseguir unos niveles de glucemia adecuados no sólo hay que tener en cuenta la pauta de insulina, sino también la cantidad y el tipo de hidrato de carbono (HC) consumidos en la dieta⁽¹⁻⁵⁾.

Actualmente, la cantidad ideal de HC es incierta. No obstante, sí es fundamental contabilizar la cantidad de éstos en cada comida, pues influyen directamente en la glucemia postprandial y, en consecuencia, en los niveles de hemoglobina glucosilada y en los porcentajes de tiempo en rango de normoglucemia, hiperglucemia e hipoglucemia⁽⁴⁾.

Recientemente están adquiriendo interés las dietas basadas en aportes bajos de HC (<26%), ya que parecen permitir un mejor control glucémico⁽¹⁻⁵⁾. Estas dietas se han estudiado bien en adultos. Sin embargo, los datos en niños son escasos. Además, no queda clara la repercusión sobre el estado nutricional de los niños que la realizan. Por tanto, en niños, cada vez se tiende más a recomendar dietas con aportes moderados de HC (40-45%).

El objetivo principal del estudio fue evaluar si el consumo de una dieta moderada o baja en HC tiene repercusión en el estado nutricional de los niños con diabetes mellitus de tipo 1 que la realizan y, a su vez, permite un adecuado control glucémico.

Pacientes y métodos

Se elaboró un estudio longitudinal ambispectivo de cohortes que incluía a personas con diabetes mellitus de tipo 1 de 0-18 años en seguimiento en consultas de endocrinología en un hospital terciario. Se excluyó a niños con diagnóstico de enfermedad celíaca en los seis meses previos a la recogida de la dieta, a los que tomaban algún suplemento o tratamiento dietético y a los que se les había diagnosticado previamente dislipidemia.

Se realizó una encuesta dietética a través de un recuerdo dietético de 24 horas por vía telefónica y se empleó el programa Odimet para conocer la distribución de macronutrientes de la dieta.

Se procedió a la revisión de historias clínicas. Se recogieron variables demográficas (edad y sexo), datos antropométricos (peso, talla, índice de masa corporal, e índice de Waterlow de peso y talla) y parámetros analíticos (hemograma con hemoglobina, bioquímica con perfil nutricional, férreo y lipídico, vitaminas y micronutrientes). También se recogieron datos de perfiles glucémicos (glucemia promedio, tiempo en rango, tiempo en hiperglucemia y tiempo en hipoglucemia) obtenidos a través de la plataforma de descarga del sensor de monitorización de glucosa.

Se crearon dos grupos según si consumían una dieta moderada o baja en HC (<45%) (grupo 1) o tradicional (≥45%) (grupo 2). Se comparó el estado nutricional y metabólico entre ambos grupos (dieta, y datos antropométricos, analíticos y metabólicos). Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes, y las cuantitativas, en mediana y rango intercuartílico. El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS v25.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la investigación con medicamentos del Hospital Universitario de Getafe.

Resultados

Se incluyó a 43 pacientes con mediana de edad de 11,6 años. El 37,2% eran mujeres. La mediana de tiempo transcurrido desde el inicio de la dieta hasta el momento de realización del estudio fue de cinco años.

La dieta moderada/baja en HC la realizaban 19 niños. Sólo uno consumía una dieta baja en HC con un aporte del 12%, el resto realizaba una dieta moderada con una media del 39,6% de HC frente al 51,6% del grupo 2; $p < 0,001$. La ingesta media de grasa fue del 29,6% en el grupo 1 frente al 22,2% en el grupo 2; $p = 0,001$. El consumo medio de proteínas fue del 30,7% en el grupo 1 frente al 26,1% en el grupo 2; $p = 0,047$.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el percentil y la desviación estándar del peso y la talla, ni en los índices nutricionales estudiados. Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros analíticos analizados (Tabla 1).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de hemoglobina glucosilada entre

Tabla 1. Media y desviación estándar de los parámetros analíticos según el tipo de dieta.

	Grupo 1 (dieta moderada/baja, <45% de HC)	Grupo 2 (dieta tradicional, ≥45% de HC)	p
N.º de pacientes	19	24	
Hemoglobina (g/dL)	14 (13,1-14,8)	14,2 (13,9-14,7)	0,253
Albúmina (g/dL)	4,5 (4,4-4,7)	4,6 (4,5-4,8)	0,103
Ferritina (μg/L)	65,3 (44,9-87,9)	58,1 (48,5-115,8)	0,519
Colesterol total (mg/dL)	164,5 (145,5-200)	158 (141,5-179,5)	0,276
Colesterol LDL (mg/dL)	81 (73,3-122,5)	81,5 (68,3-95,6)	0,165
Colesterol HDL (mg/dL)	60 (51,3-74)	63 (54,0-76,3)	0,5
Hierro (μg/dL)	92,5 (57,4-98,8)	91,6 (66,8-118,4)	0,626
Calcio (mg/dL)	9,7 (9,4-9,9)	9,6 (9,4-9,8)	0,622
Fósforo (mg/dL)	4,7 (4,1-5,5)	4,5 (4,2-4,9)	0,295
Vitamina D (ng/mL)	37,5 (29,5-41,7)	25 (17,5-40,5)	0,248

HC: hidratos de carbono; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

ambos grupos. El grupo 1 presentó mayor tiempo en hipoglucemia y menor tiempo en hiperglucemia frente al grupo 2, así como necesidades más bajas de insulina total diaria, sin llegar a alcanzar la significación estadística (Tabla 2).

Discusión

Apenas hay estudios publicados que valoren globalmente el estado nutricional de los niños con diabetes mellitus de tipo 1 según el porcentaje de HC consumidos en la dieta. En nuestro trabajo, tanto los niños que consumían una dieta moderada/baja como los que consumían una tradicional en HC tenían un adecuado estado nutricional. El peso, la ta-

lla y el índice de masa corporal en ambos grupos estaban en torno al percentil 50 para la edad y el sexo. La hemoglobina, los marcadores proteicos de malnutrición, las vitaminas y los minerales también estaban en rango en ambos.

Un dato importante de nuestro análisis fue que el perfil lipídico en los dos grupos era normal, lo que supone menor riesgo cardiovascular para estos pacientes. Múltiples estudios informan de alteraciones en el perfil lipídico en los que consumen dietas restrictivas en HC a expensas de incrementar las grasas^(1,3,6). Nuestros resultados se podrían explicar porque la mayoría de los niños realizaba una dieta moderada en HC sin un consumo excesivo de grasas (<35%), de acuerdo con las reco-

Tabla 2. Media y desviación estándar de los parámetros de control glucémico según el tipo de dieta.

	Grupo 1 (dieta moderada/baja, <45% de HC)	Grupo 2 (dieta tradicional, ≥45% de HC)	p
N.º de pacientes	19	24	
Glucemia media (mg/dL)	143,5 (113,2-165,2)	143 (136-165)	0,767
HbA1c (%)	6,5 (5,9-7,2)	6,7 (6,3-6,7)	0,349
% de tiempo en normoglucemia (70-180 mg/dL)	72 (62-89)	75 (65,8-80,3)	0,933
% de tiempo en hipoglucemia (<70 mg/dL)	6 (2-17)	3 (1-6)	0,186
% de tiempo en hiperglucemia (>180 mg/dL)	10 (3-25)	18,5 (12,3-28,5)	0,151
Insulina total diaria (UI)	28,8 (14,7-63)	34 (25-51,5)	0,305
Insulina total diaria/kg (UI/kg)	0,8 (0,5-1,1)	0,9 (0,7-1,2)	0,427
% de insulina basal	45 (38-60,6)	46 (36-55)	0,137
% de insulina en bolo	55 (39,4-62)	54 (45-64)	0,134

HC: hidratos de carbono; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

mendaciones actuales de la guía ISPAD⁽⁷⁾. En cambio, la ingesta de proteínas era mayor a la recomendada (15-25%), sobre todo en el grupo de dieta moderada/baja en HC. Esto puede implicar un problema en el futuro de estos niños, ya que un mayor aporte de proteínas en la dieta podría afectar a la función renal⁽⁸⁾.

En nuestro estudio se objetivó que los pacientes que consumían una dieta moderada/baja en HC necesitaban menos dosis de insulina, y estaban más tiempo en hipoglucemia y menos en hiperglucemia en comparación con los que tomaban una dieta tradicional. Estos resultados eran de esperar, pues la cantidad de HC consumida influye directamente en los niveles de glucemia. Cabe destacar que ambos grupos presentan un adecuado control glucémico con niveles de hemoglobina glucosilada < 7% y tiempo en rango > 70%. Otros trabajos encuentran niveles mayores de hemoglobina glucosilada y menor tiempo en rango en pacientes que consumen mayores aportes de HC^(1,5).

El hecho de que la mayoría de los niños del grupo 1 consumiera una dieta moderada de HC podría ser la causa de que no se encontraran repercusiones nutricionales ni metabólicas. No obstante, son necesarios más estudios con mayor tamaño muestral para esclarecer estos datos.

Nuestro trabajo cuenta con varias limitaciones. El pequeño tamaño muestral podría determinar la falta de significación estadística de los resultados. Además, los pacientes que participaron en el estudio podrían ser una población más motivada para conseguir un buen control glucémico. Otra limitación fue recoger la dieta a través de un recuerdo dietético de 24 horas, que puede ser menos representativo de la ingesta habitual. No obstante, nuestro estudio proporciona una base para futuras investigaciones sobre el papel de las dietas moderadas/bajas de hidratos de carbono en el manejo nutricional de niños con diabetes mellitus de tipo 1.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidenze Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Lennerz BS, Barton A, Bernstein RK, Dikeman RD, Diulius C, Hallberg S, et al. Management of type 1 diabetes with a very low-carbohydrate diet. *Pediatrics* 2018; 141: e20173349.
2. De Souza Bosco Paiva C, Lima MHM. Introducing a very low carbohydrate diet for a child with type 1 diabetes. *Br J Nurs* 2019; 28: 1015-9.
3. De Bock M, Lobley K, Anderson D, Davis E, Donaghue K, Pappas M, et al. Endocrine and metabolic consequences due to restrictive carbohydrate diets in children with type 1 diabetes: an illustrative case series. *Pediatr Diabetes* 2018; 19: 129-37.
4. Lejk A, Chrzanowski J, Cieślak A, Fendler W, Myśliwiec M. Reduced carbohydrate diet influence on postprandial glycemia-results of a short, cgm-based, interventional study in adolescents with type 1 diabetes. *Nutrients* 2022; 14: 4689.
5. Cherubini V, Marino M, Marigliano M, Maffeis C, Zanfardino A, Rabbone I, et al. Rethinking carbohydrate intake and time in range in children and adolescents with type 1 diabetes. *Nutrients* 2021; 13: 3869.
6. Leow ZZX, Guelfi KJ, Davis EA, Jones TW, Fournier PA. The glycaemic benefits of a very-low-carbohydrate ketogenic diet in adults with type 1 diabetes mellitus may be opposed by increased hypoglycaemia risk and dyslipidaemia. *Diabet Med* 2018; 35: 1258-63.
7. Annan SF, Higgins LA, Jelleryd E, Hannon T, Rose S, Salis S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022; 23: 1297-321.
8. Valenzuela Mencía J, Fernández Castillo R, Martos Cabrera MB, Gómez-Urquiza JL, Albendín García L, Cañadas de la Fuente GA. Dietas bajas en hidratos de carbono para diabéticos de tipo 2. Revisión sistemática. *Nutr Hosp* 2017; 34: 224-234.

Cáncer diferenciado de tiroides: actualización en la edad pediátrica

Differentiated thyroid cancer: update for pediatric ages

Paula Casano-Sancho¹, María Chueca Guindulain², Gema Grau Bolado³, Ariadna Campos Martorell⁴. En representación del Grupo de Tiroides de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica: Susana Ares⁵, María Alija⁶, Marina Mora⁷, Constanza Navarro⁸, José Ignacio Perales⁹, Marta Vara¹⁰

¹ Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona (España)

² Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Navarra, Pamplona (España)

³ Sección de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Cruces, Bizkaia (España)

⁴ Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona (España)

⁵ Servicio de Neonatología. Hospital La Paz, Madrid (España)

⁶ Servicio de Pediatría. CUME, Madrid (España)

⁷ Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Gregorio Marañón, Madrid (España)

⁸ Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla (España)

⁹ Pediatría. EAP Calatayud Norte, Zaragoza (España)

¹⁰ Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Miquel Servet, Zaragoza (España)

Palabras clave: *cáncer de tiroides pediátrico, cáncer diferenciado de tiroides, carcinoma papilar, carcinoma folicular*.

Introducción

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) en la edad pediátrica es una enfermedad de baja prevalencia que se considera una patología con entidad propia, dado que su comportamiento, y probablemente su etiopatogenia, son diferentes a las del adulto.

Su incidencia ha aumentado de forma exponencial en las últimas décadas, y ha pasado de 0,59 casos (intervalo de confianza al 95%: 0,5-0,7)/100.000 habitantes/año en 2000 a 1,27 (intervalo de confianza al 95%: 1,13-1,42) en 2018⁽¹⁾. Este aumento de incidencia parece en parte debido a la utilización de más pruebas de imagen de alta resolución, aunque este hecho no lo explica totalmente. Asimismo, el tratamiento específico de CDT en la edad pediátrica

se ha ido definiendo en los últimos años gracias a los nuevos conocimientos en la población pediátrica. Con anterioridad a la publicación de la guía de la American Thyroid Association (ATA) de 2015, no disponíamos de guías específicas en la edad pediátrica, y únicamente se hacía una breve reseña para los menores de 15 años dentro de las guías de la ATA en el CDT del adulto, asumiendo a todos los pacientes por debajo de esa edad como pacientes de alto riesgo.

En la actualidad disponemos de guías específicas para el manejo del CDT pediátrico, tanto internacionales –guías de la ATA de 2015⁽²⁾ y de la European Thyroid Association (ETA) de 2022⁽³⁾–, como las nacionales del Reino Unido⁽⁴⁾ y los Países Bajos⁽⁵⁾. Estas guías nos han permitido definir las diferencias con el CDT del adulto y describir la evidencia científica específica sobre el tratamiento específico en el niño y adolescente. Sin embargo, debemos conocer que entre el 76 y el 84% de las recomendaciones son opiniones de expertos o evidencia de grado 4, por lo que en su mayoría emergen de la experiencia propia de expertos. En un futuro próximo será relevante disponer de cohortes colaborativas, así como promover el tratamiento y el control por unidades especializadas; la descripción de datos prospectivos probablemente ayude a responder muchas incógnitas y aportará evidencia de alta calidad.

Correspondencia:

Paula Casano-Sancho

Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

E-mail: Paula.casano@sjd.es

Epidemiología actual. Forma de presentación. Síndromes relacionados

Aproximadamente el 2% de los niños presentará un nódulo tiroideo y, aunque la mayoría serán benignos, entre un 25 y un 67% pueden albergar malignidad. Esta probabilidad es mayor que la descrita en el adulto⁽⁴⁾.

El CDT es la tercera neoplasia sólida más frecuente en la infancia y la adolescencia, con una incidencia anual de 1,75 casos/100.000 habitantes, y constituye el 0,5-3% de todas las neoplasias en la infancia. La incidencia de CDT es similar por sexos en menores de 11 años, y por encima de dicha edad es más frecuente en mujeres. En la edad pediátrica, el carcinoma papilar es el más frecuente (el 90% de los casos), al igual que en el adulto, y el carcinoma folicular representa menos del 10% de los casos^(2,6). El CDT folicular tiene una baja incidencia anual (0,5 casos por millón de habitantes), por lo que las cohortes pediátricas con CDT folicular son escasas y, por tanto, los datos de que disponemos son limitados.

Entre los principales factores de riesgo asociado al CDT están el haber recibido radioterapia en el cuello, sobre todo antes de los 5 años, así como otras radioterapias y/o irradiación corporal total; tener antecedente de linfoma de Hodgkin, leucemia y tumor del sistema nervioso central; y se ha descrito relación con la existencia de una patología tiroidea previa o déficit de yodo⁽²⁾.

La glándula tiroideas de un niño es más susceptible a la irradiación y a la carcinogenia que la glándula de un adulto, lo que puede explicar por qué los niños con cáncer de tiroides tienden a presentar una enfermedad más avanzada en el momento del diagnóstico. En comparación con los adultos, los niños con cáncer de tiroides muestran una mayor frecuencia de metástasis en los ganglios linfáticos y a distancia en el momento del diagnóstico y mayores tasas de recurrencia. A pesar de estas características, los niños con CDT generalmente tendrán un buen pronóstico. La mortalidad del CDT es cercana a 0 en la edad pediátrica-juvenil, y el pronóstico es incluso mejor que en el adulto a pesar de presentar un mayor riesgo de recaídas locoregionales⁽⁷⁾.

La forma más frecuente de presentación del CDT es la de un nódulo tiroideo, y en ocasiones pueden ser múltiples nódulos, seguido de la detección de adenopatías laterocervicales o supraclaviculares. Hasta el 70% de los casos de CDT papilar presenta infiltración ganglionar en el diagnóstico⁽²⁾.

Raramente, en menos del 5% de los casos, el CDT puede ir asociado a síndromes genéticos de predisposición a cáncer, como el síndrome de hamartomas múltiples asociado a mutación de PTEN (síndromes

de Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba), la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Werner, el complejo de Carney y el síndrome DICER1^(2,3).

Estudios genéticos en el cáncer diferenciado de tiroides

El uso de marcadores moleculares en muestras obtenidas por punción-aspiración por aguja fina (PAAF) puede ser útil para definir el riesgo de malignidad, aunque su utilidad en la práctica clínica en pediatría está en investigación y una de las limitaciones es su coste. Se ha descrito que hasta un 17% de las PAAF en niños podrían ser positivas para una mutación o reordenamiento con alta correlación con malignidad en un 100% de los casos, aunque se precisan más estudios a largo plazo.

Se recomienda la valoración por un genetista en casos de CDT con rasgos sindrómicos, historia familiar de CDT o familia con rasgos sindrómicos asociados a CDT. En los casos de carcinoma folicular, algunas guías recomiendan específicamente que se asocie a estudios genéticos (PTEN principalmente).

Está en discusión la indicación de hacer estudios genéticos moleculares en todos los CDT. En población pediátrica, parece que los reordenamientos en *RET/PTC* y las mutaciones en *RAS* son las alteraciones más frecuentes sobre las mutaciones de *BRAF*, descritas como las más prevalentes en el adulto^(6,8). En la bibliografía sí parece haber un consenso en la recomendación de realizarlas en los casos pediátricos agresivos, dado que pueden facilitar la utilización de terapias dirigidas en relación con la detección de alteraciones somáticas de oncogenes⁽²⁾.

Clasificación de los tumores tiroideos

En 2022, la Organización Mundial de la Salud publicó la quinta edición de la clasificación de tumores endocrinos y neuroendocrinos⁽⁹⁾. En relación con los tumores de la tiroides, se reconocen nuevos tipos y subtipos de tumores, y su clasificación se basa, sobre todo, en la histopatología y en la patogenia molecular⁽¹⁰⁾ ([Tabla 1](#)).

Respecto a los cambios en la terminología, ya no se habla de variantes, sino de subtipos histológicos, para evitar la confusión con las variantes genéticas⁽¹¹⁻¹³⁾.

Los microcarcinomas papilares (carcinomas papilares < 1 cm) ya no se consideran un subtipo tumoral, y deben subtipificarse igual que los de mayor tamaño; algunos microcarcinomas pueden mostrar un componente agresivo si se asocian a subtipos histológicos agresivos, invasión venosa u otros.

Tabla 1. Grupos diagnósticos de la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2022 de tumores derivados de las células foliculares.

Lesiones benignas	Neoplasia de bajo riesgo	Neoplasias tiroideas malignas
Enfermedad nodular folicular tiroidea	Neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares papilares	Carcinoma folicular tiroideo (MI, EAI, WI)
Adenoma folicular tiroideo	Tumor folicular tiroideo de potencial maligno incierto	Variante folicular invasiva encapsulada del carcinoma papilar de tiroides (MI, EAI, WI)
Adenoma folicular tiroideo con arquitectura papilar	Tumor tiroideo bien diferenciado de potencial maligno incierto	Carcinoma oncocítico de tiroides (MI, EAI, WI)
Adenoma oncocítico	Tumor tiroideo hialinizante trabecular	Carcinoma papilar de tiroides <ul style="list-style-type: none"> • Clásico • Folicular infiltrativo • Células altas • Células columnares • Células en clavo (<i>hobnail</i>) • Sólido • Esclerosante difuso • Warthin-<i>like</i> • Oncocítico
		Carcinoma tiroideo diferenciado de alto grado <ul style="list-style-type: none"> • Crecimiento papilar, folicular o sólido • Características invasivas • Cualquier citología nuclear • Al menos uno de: necrosis o índice mitótico $\geq 5/2 \text{ mm}^2$
		Carcinoma tiroideo pobremente diferenciado <ul style="list-style-type: none"> • Crecimiento sólido, trabecular o insular • Invasivo • Sin características nucleares de CTP • Al menos 1 de: necrosis, índice mitótico $\geq 3/2 \text{ mm}^2$ o núcleo complejo
		Carcinoma tiroideo anaplásico <ul style="list-style-type: none"> • Anaplásico • Indiferenciado

CTP: cáncer de tiroides papilar; EAI: angioinvasivos encapsulados; MI: mínimamente invasivo; WI: ampliamente invasivo.

El tamaño del tumor se debe comunicar en milímetros y no en centímetros, y para contar las mitosis, el área tumoral se mide ahora en milímetros cuadrados para su estandarización y refleja la adopción de herramientas de patología digital.

En el cáncer derivado de las células foliculares diferenciadas (carcinoma papilar, folicular y oncocítico tiroideo) y en el carcinoma medular de tiroides, las características histológicas de alto grado incluyen un aumento en la actividad mitótica (por 2 mm^2 , en lugar de por 10 campos de alto aumento), la necrosis tumoral y/o el índice Ki67.

Para designar los genes fusión, ahora se utiliza el signo doble (::), que sustituye a los signos / o –; así, por ejemplo, *PAX8-PPARG* ahora será *PAX8::PPARG*, de acuerdo con las recomendaciones de la nomenclatura de genes HUGO.

Por último, el término células de Hürthle ha sido reemplazado por el de células oncocíticas.

Nuevas entidades y reclasificación

La nueva clasificación engloba ocho categorías según las células de origen, las características patológicas (citopatológicas e histológicas), el análisis molecular y su comportamiento biológico⁽⁹⁻¹³⁾.

- *Categoría de anomalías del desarrollo*: engloba el quiste del conducto tirogloso y otras anomalías congénitas, como las disgenesias tiroideas (agenesia, hemigenesia, hipoplasia y ectopia tiroidea).
- *Tumores derivados de las células foliculares*: son los más frecuentes y se dividen en benignos, de bajo grado y tumores malignos (Tabla 1).

En los tumores benignos se incluye la nueva ‘enfermedad nodular folicular tiroidea’, que sustituye al bocio multinodular, y se refiere tanto a nódulos hiperplásicos como a los adenomas (serían sinónimos: nódulo adenomatoso, hiper-

plasia adenomatosa, hiperplasia nodular y bocio multinodular).

El adenoma folicular tiroideo con arquitectura papilar, previamente conocido como nódulo papilar adenomatoso/hiperplásico, se refiere a nódulos autónomos hiperfuncionantes, con un patrón de crecimiento papilar intrafolicular. Se diferencia del adenoma folicular convencional por sus mutaciones genéticas específicas, en *EZH1*, *TSHR* o *GNAS*. Debemos diferenciarlo del carcinoma papilar tiroideo, ya que las papilas vistas en el adenoma folicular son amplios núcleos edematosos y carecen de núcleos tipo carcinoma papilar de tiroides.

El adenoma oncocítico, actualmente entidad independiente, requiere que más del 75% de las células tengan características oncocíticas; se producen por alteraciones específicas en los genes mitocondriales.

De acuerdo con la nueva clasificación histopatológica, las neoplasias de bajo riesgo incluyen la neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares papilares, el tumor folicular tiroideo de potencial maligno incierto, el tumor tiroideo bien diferenciado de potencial maligno incierto y el tumor tiroideo hialinizante trabecular. La neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares papilares mantiene los criterios de la edición previa de la Organización Mundial de la Salud, incluyendo específicamente la ausencia de características citoarquitecturales de subtipos de carcinoma papilar tiroideo (CPT) distintas de la variante folicular (por ejemplo, de células altas, de células columnares, variante sólida, etc.). Excepto para el tumor tiroideo hialinizante trabecular, las otras tres neoplasias tienen mutación dirigidas por *RAS* y la detección de cualquier mutación no dirigida por *RAS*, como en *BRAF p.V600E* o mutaciones de alto riesgo en *TERT*, requieren la reevaluación inmediata para descartar malignidad. Por tanto, la presencia de mutación en *BRAF p.V600E* es un criterio de exclusión en neoplasias tiroideas foliculares no invasivas con características nucleares papilares.

En las neoplasias malignas se han producido cambios importantes en la clasificación. En concreto, en los carcinomas encapsulados derivados de las células foliculares se establecen tres categorías diagnósticas: el carcinoma folicular tiroideo, el carcinoma papilar tiroideo variante folicular encapsulada invasiva y el carcinoma tiroideo oncocítico. El carcinoma papilar tiroideo variante folicular encapsulada invasiva se considera una entidad independiente y no un subtipo del carcinoma papilar de tiroides;

esta separación se debe a la asociación con mutaciones en genes *RAS* (*RAS-like*), que hacen del carcinoma papilar tiroideo variante folicular encapsulada invasiva una neoplasia más próxima al carcinoma folicular que al CPT, que tiene una cápsula fibrosa o bordes bien definidos, y asimismo presenta invasión más frecuente de los vasos sanguíneos que de los linfáticos. Los tres se dividen en tres subgrupos: a) mínimamente invasivo (invaden solo la cápsula); b) angioinvasivos encapsulados; y c) ampliamente invasivos. El carcinoma tiroideo folicular ampliamente invasivo es raro y requiere descartar un carcinoma tiroideo pobremente diferenciado o el carcinoma tiroideo diferenciado de alto grado. El carcinoma tiroideo oncocítico no se denomina ya de Hürthle y se restringe a las neoplasias invasivas de células foliculares compuestas por células oncocíticas (>75%); requiere diagnóstico de malignidad (invasión capsular y/o vascular) y ausencia de características de alto grado (necrosis tumoral y/o ≥ 3 mitosis/ 2 mm^2).

La categoría de CPT se reserva para las neoplasias de tipo *BRAF* y su diagnóstico requiere un conjunto de características nucleares distintivas además de arquitectura papilar o sólida/trabecular o crecimiento infiltrativo en tumores con patrón folicular. Dentro del CPT se describen 13 subtipos histológicos basados en su patrón predominante o en otras características morfológicas; la definición del CPT de células altas es más estricta y exige que la altura de las células sea al menos tres veces su anchura (no dos o tres veces, como en la edición previa), con al menos un 30% de células altas.

Aparece un nuevo tipo de tumor, el carcinoma derivado de las células foliculares de alto grado, con dos subtipos histológicos: el tradicional carcinoma tiroideo pobremente diferenciado, dirigido por mutaciones en *RAS* y definido según el consenso de Turín; y el nuevo subtipo, que es el carcinoma tiroideo diferenciado de alto grado, dirigido por mutaciones en *BRAF*, que derivan del carcinoma papilar o folicular, o del adenoma oncocítico. La mayoría de los carcinomas tiroideos diferenciados de alto grado suele ser de células altas, de células en clavo (*hobnail*) o de células columnares. Los carcinomas tiroideos diferenciados de alto grado pueden corresponder a un CPT de alto grado, un carcinoma folicular de alto grado o un carcinoma oncocítico de alto grado y son los primeros, los CPT, los que suelen ser de células altas, de células en clavo (*hobnail*) o columnares.

Por último, el carcinoma tiroideo anaplásico altamente agresivo incluye en esta nueva edición

el carcinoma de células escamosas como un subtipo de dicho carcinoma (y no como un subtipo independiente), ya que tiene frecuentes mutaciones en *BRAF p.V600E* y una supervivencia global similar a la del carcinoma tiroideo anaplásico convencional.

- *Carcinoma derivado de las células C*: carcinoma medular de tiroides, en el que existe recomendación de evaluar el grado (actividad proliferativa y/o necrosis tumoral) por su relación con el pronóstico y con la respuesta al tratamiento. Se clasifica en tumor de alto grado si hay presencia de al menos una de las siguientes características: necrosis tumoral, mitosis $\geq 5/2 \text{ mm}^2$ y/o índice Ki67 $\geq 5\%$. Teniendo en cuenta que la necrosis tumoral puede ser focal, es necesario realizar un muestreo tumoral extenso; además, el índice proliferativo debe contarse en las áreas de mayor actividad y, por ello, no deben graduarse las muestras de las biopsias.
- *Carcinoma mixto medular y folicular*: tiene dos subtipos, el carcinoma mixto medular-folicular, y el carcinoma mixto medular-papilar; en esta sección no se incluyen cambios significativos.
- *Carcinoma tiroideo de tipo glándula salivar*: con el carcinoma mucoepidermoide tiroideo y el carcinoma secretor de tipo glándula salival como subtipos. El carcinoma mucinoso tiroideo de la edición previa es ahora un subtipo del carcinoma mucoepidermoide tiroideo.
- *Tumores tiroideos de histogenia incierta*: se incluyen el carcinoma mucoepidermoide esclerosante con eosinofilia (normalmente negativo para tiroglobulina y PAX8) y el carcinoma tiroideo cribiforme morular, que ya no se considera un tipo de CPT. Presenta alteraciones genéticas involucradas en la vía Wnt/beta catenina, como mutaciones en *APC* y *CTNNB1*, y negatividad para la tiroglobulina y la calcitonina; y puede presentarse de manera esporádica o asociarse a la poliposis adenomatosa familiar.
- *Tumores tímicos dentro de la tiroides*: es una familia de los carcinomas tímicos intratiroides y el tumor epitelial fusiforme con elementos similares al timo, sin cambios significativos respecto a la edición anterior.
- *Neoplasias embrionarias tiroideas*: tienen un nuevo término diagnóstico, que es el tiroblastoma, que hace referencia al teratoma o carcinoma asociado con la mutación en *DICER1*.

Las secciones dedicadas a los síndromes tumorales genéticos endocrinos y neuroendocrinos se han am-

pliado considerablemente en esta nueva edición, incluyendo los tumores tiroideos de células foliculares familiares sindrómicos y los tumores tiroideos de células foliculares familiares no sindrómicos.

En definitiva, con esta nueva clasificación se pretende integrar a los patólogos en los equipos multidisciplinares en la era de la medicina de precisión en la que estamos actualmente.

Tratamiento en el cáncer diferenciado de tiroides

Para definir el tratamiento en el CDT en la edad pediátrica hemos de considerar que tiene una mayor agresividad local; sin embargo, su supervivencia a largo plazo sigue siendo excelente, aunque con riesgo de enfermedad persistente y/o recaídas. Un punto clave en el futuro próximo será definir qué pacientes precisan un tratamiento más agresivo y en qué pacientes podemos ser más conservadores, para minimizar los efectos secundarios de los tratamientos realizados. Para definir el tratamiento que se va a realizar es básico estratificar a los pacientes según el riesgo asociado, y en este sentido se han posicionado las guías pediátricas, realizando recomendaciones por grupos de riesgo, tras una estadificación pre- y posquirúrgica.

Valoración prequirúrgica: estadificación precirugía

Los pacientes requieren una valoración para dirigir el abordaje quirúrgico y definir la estratificación como de bajo o alto riesgo según la afectación local, ganglionar y/o a distancia. Se debe incluir una valoración adecuada del nódulo tiroideo por ecografía y PAAF guiada por ecografía. En el CPT se ha descrito en la edad pediátrica con mayor frecuencia que en los adultos una afectación multifocal o bilateral (65-30%), y metástasis ganglionares (40-90%) y/o a distancia (20-30%)¹⁴. Asimismo, en el estudio prequirúrgico se recomienda la movilidad de las cuerdas vocales y revisar el metabolismo fosfocalcico.

- *Afectación ganglionar*: se aconseja realizar una ecografía con valoración exhaustiva de las cadenas ganglionares (describir idealmente por compartimentos I-V) que nos permita definir la posible afectación de ganglios del compartimiento central y/o laterales. Si hay sospecha de afectación laterocervical, idealmente se debería confirmar la infiltración tumoral por PAAF y realizar una determinación de tiroglobulina en la muestra⁽²⁻⁵⁾.
- *Afectación invasiva local*: si hay sospecha de enfermedad extratiroides o enfermedad localmente agresiva y/o infiltrativa, para dirigir la ci-

rugía se aconseja realizar una resonancia magnética o una tomografía axial computarizada sin contraste para evitar su interferencia en el rastreo-ablación con I¹³¹(2,3).

- *Metástasis pulmonares*: la incidencia en pediatría es mayor que en el adulto (12-30%). No hay evidencia para recomendar de forma sistemática una prueba de imagen para visualizar metástasis pulmonares precirugía, dado que éstas podrán visualizarse en el rastreo. Si existe alta sospecha, puede hacerse una resonancia magnética o una tomografía axial computarizada en bajas dosis sin contraste⁽¹⁵⁾.
- *Valoración de las cuerdas vocales*: es deseable la valoración precirugía de las cuerdas vocales. Actualmente se aboga, además, por la utilización de la monitorización intraquirúrgica para añadir seguridad al paciente y minimizar las complicaciones posquirúrgicas⁽¹⁶⁾.
- *Monitorización del calcio*: es deseable realizar una valoración de los niveles de calcio y vitamina D precirugía para iniciar el tratamiento idealmente antes de la cirugía. Se recomienda además la monitorización postcirugía, dado el riesgo de hipoparatiroidismo transitorio y/o permanente. La medición adicional de la parathormona puede ser de utilidad para monitorizar el riesgo de hipoparatiroidismo postcirugía.

Tratamiento quirúrgico en el cáncer diferenciado de tiroides

En las últimas guías se debate si la tiroidectomía total es la indicación adecuada en el CDT pediátrico frente a la hemitiroidectomía. En dichas guías se hace la recomendación de hacer una tiroidectomía, dado que se relaciona con una menor tasa de recurrencia y más tiempo libre de enfermedad; sin embargo, no se ha podido demostrar que esta actitud mejore la supervivencia, dada la baja mortalidad descrita en el CDT pediátrico^(17,18).

Cáncer diferenciado de tiroides mínimamente invasivo

En estos casos hacer una tiroidectomía total frente a una hemitiroidectomía está discutido. Por el momento, no hay estudios específicos en el CDT pediátrico que apoyen una u otra actitud. Los estudios actuales no han demostrado diferencias en la supervivencia y tiempo libre de enfermedad entre un CDT mínimamente invasivo y un CDT con tumores mayores de 1 cm, por lo que se precisan más estudios a largo plazo^(2,3).

Vaciamiento ganglionar central profiláctico

En las últimas guías de la ETA de 2022 se discute la evidencia sobre la realización de un vaciamiento ganglionar en el compartimento central de forma profiláctica cuando no hay evidencia previa de afectación ganglionar. Hemos de considerar que el vaciamiento está asociado a un mayor riesgo de hipoparatiroidismo y/o afectación del nervio laringeo recurrente. Los trabajos al respecto son controvertidos, y hay autores que demuestran una mejoría en pronóstico respecto a las recaídas, pero otros no encuentran diferencias entre los grupos^(2,3). En la bibliografía, a pesar de considerar que no tenemos datos concluyentes, se aboga por su realización por un cirujano experto en los casos de enfermedad localmente invasiva y se propone un vaciamiento unilateral en los casos sin enfermedad localmente agresiva. En todo caso, no se recomienda un vaciamiento profiláctico laterocervical si no hay evidencia de enfermedad.

Vaciamiento ganglionar reglado

En los casos con evidencia prequirúrgica de enfermedad ganglionar y/o afectación extracapsular se recomienda un vaciamiento del compartimiento central y lateral si hubiera evidencia de enfermedad previa laterocervical. Dicho procedimiento ha demostrado disminuir la tasa de recaída locoregional y aumenta la eficacia del I¹³¹ en casos con metástasis ganglionares^(2,3,19).

Manejo del cáncer diferenciado de tiroides folicular

En el caso del CDT folicular se contempla un tratamiento más conservador, al tratarse de un tumor a priori menos agresivo que el papilar. Su diagnóstico, a diferencia del CDT papilar, no puede hacerse tras realizar una PAAF, porque por definición este diagnóstico se basa en nódulos que presentan proliferación folicular e invasión de la cápsula y/o vascular; por ello, será sólo tras la cirugía cuando tengamos el diagnóstico definitivo tras la evaluación completa del nódulo por el anatómopatólogo.

Éste es en general un tumor menos agresivo, con menores tasas de afectación ganglionar y de recurrencia, así como de metástasis a distancia, y tiene un excelente pronóstico. Se subdivide según la afectación capsular y vascular en: mínimamente invasivo o ampliamente invasivo (afectación de más de tres vasos o tumores > 4 cm o evidencia de metástasis). El CDT folicular mínimamente invasivo puede tratarse de forma conservadora con hemitiroidectomía, aunque hay que individualizar cada caso. En el CDT folicular invasivo se recomienda

completar una tiroidectomía total y valorar la necesidad de complementar con ablación con I¹³¹(2,3,20,21).

Manejo postquirúrgico y complicaciones

Tratamiento supresor con levotiroxina

Tras la cirugía, se recomienda iniciar el tratamiento sustitutivo con levotiroxina en dosis supresoras. Las guías de consenso reconocen no tener evidencia sobre una recomendación específica para el objetivo de tirotropina (TSH). En general, se recomienda un nivel de TSH entre 0,3 y 1 mU/L; en los casos agresivos, la guía de la ATA especifica una recomendación con valores más estrictos de 0,5-0,1 para el riesgo moderado y <0,1 para el alto riesgo^(2,3).

Complicaciones postcirugía

Las complicaciones parecen ser mayores en las cohortes pediátricas, quizás en relación con una mayor agresividad de los casos diagnosticados. Su prevalencia es menor dependiendo de la experiencia específica del cirujano en cirugía de tiroides.

Las complicaciones principales son el hipoparatiroidismo transitorio (4,5-35%) o permanente (0-32%), que es inferior al 2,5% en centros con gran experiencia; la afectación del laríngeo recurrente; y el síndrome de Horner (1-6%)^(22,23).

Estadificación postcirugía

Para la estadificación se recomienda utilizar la clasificación de la American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (TNM), a pesar de que tiene la limitación de englobar a todos los pacientes pediátricos (<45 años) y disponer de dos categorías: I sin metástasis y II con metástasis⁽²⁴⁾.

En función de esta clasificación y de otros factores condicionantes de riesgo –tamaño tumoral (triyodotironina/tiroxina), multifocalidad, infiltración de la cápsula, variante esclerosante difusa, invasión vascular o ganglionar–, tanto la ATA como la ETA establecen una clasificación de riesgo posquirúrgico que determinará el seguimiento inicial. Posteriormente a esta estadificación del riesgo inicial se recomienda realizar una estadificación dinámica del riesgo, ya que se considera que ésta se relaciona mejor con el pronóstico a largo plazo de los pacientes con CDT y es una mejor referencia para personalizar los tratamientos de las enfermedad persistente y de las recaídas.

La clasificación inicial de la ATA considera:

- *CDT de bajo riesgo* (ATA Pediatric Low-Risk): tumor en la tiroides sin afectación ganglionar (N0) o bien NX con afectación sólo microscópica en un pequeño número de ganglios del compartimento central. Este grupo es de bajo riesgo para metástasis a distancia, pero aún está en riesgo de enfermedad residual cervical.
- *CDT de riesgo intermedio* (ATA Pediatric Intermediate-Risk): enfermedad ganglionar extensa (N1a/mínimo N1b). Estos pacientes tienen un riesgo aumentado de enfermedad persistente cervical.
- *CDT de alto riesgo* (ATA Pediatric High-Risk): enfermedad ganglionar extensa (N1b) o localmente invasiva (TNM T4). Este grupo es el de mayor riesgo de enfermedad persistente y metástasis a distancia.

En función de este riesgo se plantea el tratamiento postcirugía con I¹³¹, como veremos posteriormente.

Seguimiento a largo plazo

- Exploraciones complementarias necesarias

Se recomienda el seguimiento con la medición de la tiroglobulina (Tg), ya que se ha descrito como una prueba con una alta sensibilidad y especificidad. Es importante conocer que debe realizarse siempre en el mismo laboratorio para poder valorar sus variaciones durante el seguimiento, y que es preciso medir a su vez los anticuerpos anti-Tg y hacerlo con ensayos de alta sensibilidad que permiten detectar niveles mínimos. Son de gran importancia los cambios longitudinales significativos en la Tg para detectar recaídas. Está en discusión si utilizar la Tg basal +/- la Tg estimulada y cuál es su valor de corte con respecto al riesgo de recaídas tanto en adultos como en niños. Se recomienda combinar el control con ecografía, realizada por ecografistas experimentados en tiroides. En cuanto a la periodicidad de estas pruebas, en las guías se difiere discretamente (cada seis meses durante los primeros tres años según la ATA/anualmente los primeros cinco años según la ETA)^(2,3). En los pacientes de muy bajo riesgo podría ser suficiente la evolución de la Tg. Sobre la recomendación de usar otras pruebas de imagen como rastreo con I¹²³ o en los casos que no captan yodo utilizar tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada con fluorodesoxiglucosa los expertos no pueden concretar su uso en pediatría por falta de datos prospectivos; parece razonable que en casos con ecografía negativa y Tg en ascenso se utilicen para determinar una enfermedad persistente⁽²⁻⁵⁾ (Tabla 2).

Tabla 2. Pruebas complementarias en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides.

Pruebas complementarias
• Tg basal, anticuerpos anti-Tg,
• TSH; T_4 libre
• Calcio iónico, vitamina D, +/- PTH (si hay riesgo de hipoparatiroidismo postcirugía)
• Ecografía cervical: realizada por ecografista con experiencia en la patología tiroidea
• SPECT I^{123} + Tg estimulada (con TSH recombinante/retirando levotiroxina)

PTH: parathormona; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único; T_4 : tiroxina; Tg: tiroglobulina; TSH: tirotropina.

Seguimiento y actitud diagnóstico-terapéutica

- Estratificación del riesgo tras cirugía +/- ablación con I^{131}

Tras el tratamiento con cirugía +/- I^{131} hemos de valorar la situación del paciente. El valor de la Tg, junto con la ecografía, nos permite orientar la actitud terapéutica para la valoración del riesgo de enfermedad persistente y/o recaída durante el seguimiento en el CDT. En función de los resultados de estas dos pruebas, los pacientes se reestadificarán (estadificación dinámica de riesgo) en tres grupos: excelente respuesta (no hay evidencia de enferme-

dad), respuesta incompleta (evidencia de enfermedad bioquímica y estructural) y respuesta indeterminada (evidencia de enfermedad bioquímica, sin poder evidenciar una enfermedad estructural)⁽²⁻⁴⁾. En combinación con el riesgo descrito previamente según las guías, se recomienda una actitud diagnóstica y terapéutica (Figura 1).

Tratamiento de recaídas

Ante la presencia de recaída de la enfermedad se puede decidir tratamiento con cirugía y/o I^{131} en función de algunas características, como el tamaño de la lesión, la carga del tumor, la progresión o la sensibilidad al yodo. Los expertos reconocen que no tenemos estudios disponibles que compararen diferentes estrategias para dar una opinión basada en evidencia científica. En casos de enfermedad persistente con tratamientos previos recibidos, está en debate si ante pequeños ganglios afectos deberían tratarse precozmente o podríamos esperar la evolución; en esta situación debería discutirse el caso individualmente⁽²⁾.

Enfermedad cervical persistente/recurrente

En los casos en los que durante el seguimiento se detecta una elevación constante de Tg (respuesta

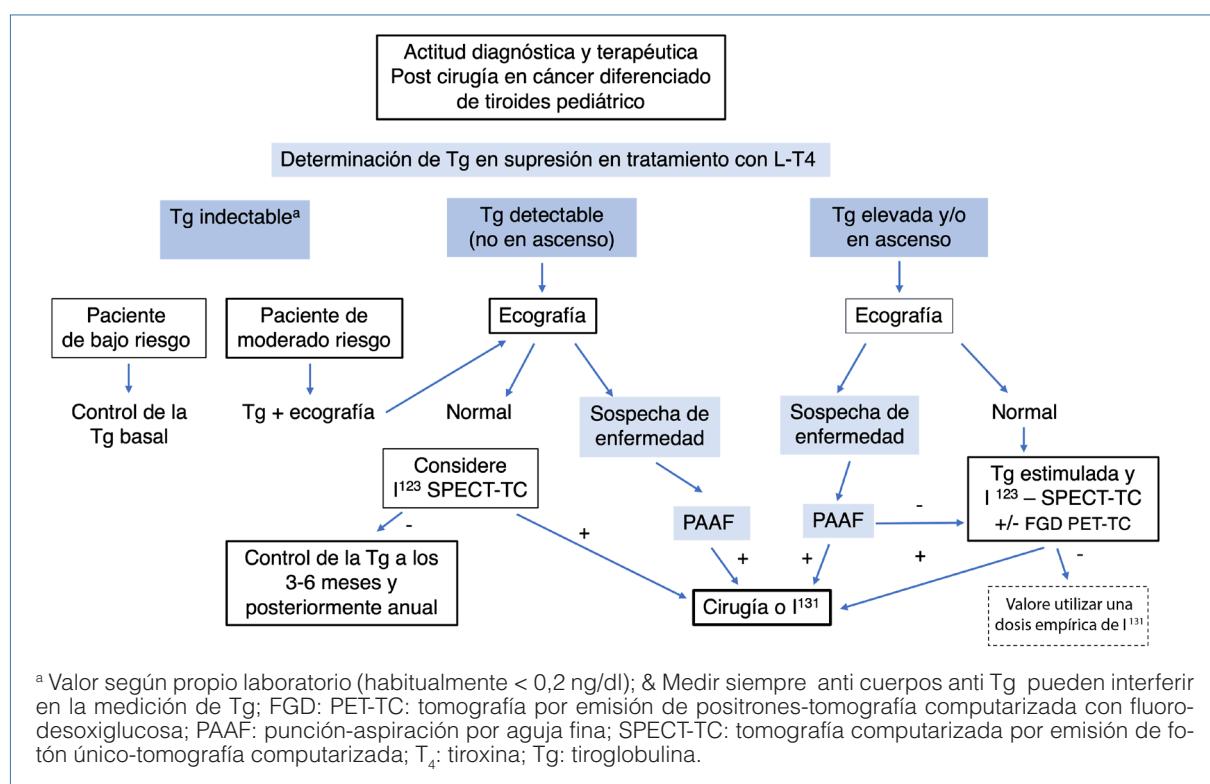


Figura 1. Actitud diagnóstica y terapéutica en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides pediátrico. Adaptado por P. Casano de Lebbink et al (2022).

bioquímica incompleta), se recomienda la realización de una ecografía de cuello, valorando asociarla a la realización de una exploración SPECT con I^{123} y/o tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa. De constatarse persistencia o recurrencia de enfermedad cervical (respuesta estructural incompleta), la indicación sería la cirugía o la terapia con I^{131} según el tamaño, la carga y el grado de progresión tumoral.

Ante una Tg detectable, pero no en ascenso, está en debate si realizar un tratamiento empírico con I^{131} tiene un mayor beneficio que mantener una conducta expectante, por el momento no disponemos de datos que corroboren a largo plazo qué actitud adoptar⁽²⁻⁵⁾.

Metástasis pulmonares

Se recomienda que el I^{131} sea la terapia de primera línea para pacientes con metástasis pulmonares. La realización de una prueba de función pulmonar sería deseable antes del tratamiento repetido con I^{131} y se recomienda una especial precaución si existe el antecedente personal de tratamiento con fármacos causantes de toxicidad pulmonar, de cara a evitar la fibrosis pulmonar⁽²⁾.

Tratamiento con I^{131} en el cáncer diferenciado de tiroides pediátrico

El tratamiento con I^{131} se ha utilizado con éxito en la enfermedad tiroidea benigna y maligna en las últimas décadas, y concretamente en el CDT ha contribuido a mejorar la enfermedad y/o evitar recaídas tanto en pacientes adultos como pediátricos. En pediatría, el tratamiento con I^{131} en el CDT ha demostrado su utilidad incluso en los casos con metástasis pulmonares ampliamente diseminadas. Sin embargo, determinar un adecuado esquema de tratamiento con I^{131} en el CDT pediátrico es un tema muy complejo que debe ser discutido en los comités interdisciplinarios de tumores tiroideos de centros expertos, y es fundamental en estos grupos la experiencia de los equipos de medicina nuclear.

A la hora de plantear la administración de I^{131} en el paciente con CDT hemos de diferenciar cuál va a ser el objetivo de dicho tratamiento⁽²⁵⁾:

- *Terapia ablativa*: su finalidad es diagnóstica y terapéutica, al realizarse un rastreo corporal total y la ablación de posibles restos tiroideos, lo que a su vez facilitará la estadificación inicial mediante la determinación de niveles de Tg y la futura detección de recidivas.

- *Terapia adyuvante*: su objetivo es mejorar la supervivencia libre de enfermedad destruyendo enfermedad residual sospechada, pero no confirmada.
- *Tratamiento*: su intención es mejorar la supervivencia al tratar la enfermedad persistente en pacientes de alto riesgo.

Indicación

La recomendación de utilizar I^{131} en todos los pacientes pediátricos poscirugía ha sido una recomendación general hasta ahora; sin embargo, en las últimas guías se plantea la posibilidad de que en algunos pacientes seleccionados de bajo riesgo se podría evitar, basado en estudios recientes⁽²⁻⁵⁾.

El objetivo de este abordaje es tratar la enfermedad locorregional persistente, las posibles células tiroideas remanentes o los ganglios locales irresecables, así como las metástasis a distancia.

La terapia adyuvante postoperatoria con I^{131} en el paciente adulto es actualmente tema de debate, y recientemente se han planteado las indicaciones del I^{131} en función de las características de los pacientes y de los objetivos de la terapia⁽²⁶⁾. En pediatría, a pesar de no existir certeza sobre la mejora de la supervivencia o de la reducción de las tasas de recurrencia con el uso de I^{131} en los tumores sin diseminación ganglionar o a distancia, no existe evidencia de que el tamaño o los criterios histopatológicos del tumor puedan determinar un abordaje inicial diferente en el CDT localizado⁽³⁾.

En relación con el tratamiento con I^{131} en pacientes con enfermedad persistente, las nuevas guías de manejo pediátricas⁽³⁾ recomiendan individualizar su uso en función de la respuesta previa al I^{131} y plantear períodos ventana entre tratamientos de al menos 12 meses, ya que los tiempos de respuesta al I^{131} pueden ser hasta de 15-18 meses⁽²⁷⁾.

El pronóstico es bueno en la mayoría de los niños con CDT, por lo que es necesario considerar cuidadosamente los posibles efectos adversos del I^{131} en pacientes con una esperanza de vida larga.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios referidos pueden ser transitorios o permanentes. La xerostomía es una de las complicaciones agudas más frecuentes y en algunas ocasiones la disfunción de las glándulas salivales también puede ser permanente y se ha visto que existe un mayor riesgo de malignidad a este nivel tras el tratamiento (riesgo multiplicado por cin-

co, referido hasta 10 años después del diagnóstico del CDT).

Una dosis única de I^{131} parece no tener efecto sobre la fertilidad en hombres o mujeres. Las dosis repetidas podrían afectar a la fertilidad, sobre todo en el varón, por lo que, ante dosis repetidas en el varón pospúber, se recomienda ofrecer preservación de esperma; en el caso de las mujeres no hay datos concluyentes⁽²⁸⁾. Los efectos secundarios a largo plazo incluyen caries dental, fibrosis pulmonar y trastornos hematológicos. El tratamiento con I^{131} también se ha relacionado en algunos estudios con un mayor riesgo de segundas neoplasias malignas⁽²⁹⁾, aunque los datos al respecto son controvertidos^(30,31). Por lo tanto, a la hora de indicar y dosificar el tratamiento con I^{131} se deben tener en cuenta las características especiales de esta población: susceptibilidad genética de cáncer y diferencias en el comportamiento biológico del I^{131} relacionadas con un menor peso corporal y con metabolismo distinto en la infancia.

Dosimetría

Un enfoque de actividad fija (administración de 50 MBq/kg de peso corporal para ablación de remanentes/terapia adyuvante y 100 MBq/kg para el tratamiento de metástasis conocidas) ha demostrado éxito⁽³²⁾. Otros grupos administran dosis fijas en función del estadio puberal⁽⁵⁾, pero este abordaje tampoco considera toda la individualidad del paciente. La introducción de estrategias dosimétricas donde se determina la biocinética del yodo de los pacientes para calcular su actividad máxima de forma segura ofrece nuevas opciones de tratamiento⁽³³⁾. Otros parámetros, como la avidez del tejido tumoral por I^{131} , el tiempo de residencia del I^{131} , la vida media efectiva del I^{131} y el tamaño y la forma del tumor, también deberían considerarse a la hora de dosificar el tratamiento con I^{131} , y esto es especialmente importante en niños con una menor superficie corporal y con órganos más pequeños. Las mediciones con equipos mejorados (tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada) y el uso de trazadores más adecuados para la dosimetría de lesiones I^{123} apoyan la hipótesis de que la respuesta al tratamiento se correlaciona con la dosis absorbida administrada al tejido diana y, por tanto, la dosis de I^{131} debería calcularse de forma individualizada para alcanzar este objetivo⁽³⁴⁻³⁷⁾.

Preparación

En lo referente a la preparación del paciente para el tratamiento con I^{131} , las guías de la ETA de 2022 recomiendan niveles de TSH > 30 mUI/L previos a la terapia para facilitar la captación del I^{131} . Se apoya

el uso de TSH recombinante humana (rhTSH) frente a la interrupción del tratamiento supresivo con levo-tiroxina en los centros en los que los recursos lo permitan y que tengan experiencia con su uso⁽³⁾. Todos los estudios refieren niveles de TSH tras la estimulación con rhTSH > 50 mUI/L sin efectos secundarios significativos. La experiencia con rhTSH en niños es limitada y, aunque este fármaco no tiene autorizado su uso en pediatría, existen tres estudios que avalan su eficacia y seguridad en niños⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Asimismo, sugieren que una dieta baja en yodo al menos 4 días antes de la terapia con I^{131} puede favorecer la captación del radionucleido en áreas yodo suficientes; la dieta baja en yodo se recomienda en la guía de la ETA durante un tiempo más corto que en las recomendaciones anteriores, que indicaban entre 10 y 14 días^(3,41).

Tratamiento en las recaídas en el cáncer diferenciado de tiroides

Ablación con I^{131}

El CDT pediátrico habitualmente se diagnostica como enfermedad avanzada (metástasis en ganglios linfáticos cervicales y/o metástasis pulmonares) y su pronóstico es bueno, probablemente debido a la alta respuesta de las lesiones metastásicas a la terapia con I^{131} . En muy raras ocasiones, los niños con cáncer de tiroides metastásico requieren terapias distintas al I^{131} . En los pocos casos en los existe enfermedad refractaria al yodo radiactivo, ésta debe confirmarse claramente antes de considerar el uso de otros tratamientos, como la terapia sistémica dirigida (inhibidores de la tirosincinasa). Actualmente no existe consenso sobre la definición absoluta de CDT refractario al I^{131} , pero se puede sospechar ante un carcinoma papilar pediátrico con más de una metástasis, de las cuales al menos una lesión es no captante de I^{131} ⁽³⁾.

Nuevas terapias dirigidas

Los nuevos inhibidores de la tirosincinasa dirigidos contra las alteraciones de RET o TRK ya han obtenido la aprobación de la Food and Drug Administration y de la Agencia Europea de Medicamentos para pacientes adultos. El grupo de expertos que elaboraron la guía pediátrica de la ETA de 2022 para el manejo del CDT en edad pediátrica considera que estos fármacos sólo deberían usarse en niños ante la refractariedad al I^{131} en tumores de gran volumen, con progresión significativa y que no fueran abordables quirúrgicamente. Estos fármacos deben utilizarse en ensayos clínicos que permitan establecer sus posibles beneficiosos al permitir la reexpresión del canal de sodio/yoduro en células

tumorales y su seguridad en la población pediátrica, ya que es poca la evidencia científica hasta el momento actual^(3,29).

El sorafenib es un inhibidor oral de múltiples cinasas. En un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en fase 3, en adultos con CDT refractario, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 10,8 meses en el grupo de sorafenib en comparación a los 5,8 meses en el grupo de placebo. La eficacia del sorafenib se ha demostrado en dos casos pediátricos: un caso con enfermedad refractaria progresiva y otro con imposibilidad de tratamiento inicial con I¹³¹(42,43).

El lenvatinib es un inhibidor oral de la tirosincinasa multidireccional de las redes de señalización VEGFR 1-3, FGFR 1-4, PDGFR α , RET y KIT. En adultos con CDT progresivo y refractario al yodo radiactivo, el lenvatinib produjo una supervivencia libre de progresión de 18,3 meses en comparación con 3,6 meses en el grupo de placebo. Un estudio reciente informó de tres casos pediátricos con cáncer papilar metastásico no susceptibles o refractarios al I¹³¹ que lograron una respuesta al lenvatinib. Se encontró que un paciente tenía fusión de *NTRK* y se cambió a terapia dirigida⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾.

Otros agentes dirigidos con potenciales efectos terapéuticos en pacientes pediátricos con CDT son el selumetinib (inhibidor de la MAPK cinasa: MEK1 y 2), el larotrectinib, el entrectinib (inhibidores de TRK) y el selpercatinib (inhibidor de RET). El selumetinib ha demostrado restaurar la sensibilidad al I¹³¹ en pacientes refractarios al radioyodo⁽⁴⁸⁾. El larotrectinib se ha estudiado recientemente en niños con tumores sólidos avanzados, entre ellos cinco CDT que obtuvieron respuestas parciales o completas⁽⁴⁹⁾. También se han notificado respuestas con el entrectinib. La Food and Drug Administration ha aprobado el larotrectinib y el entrectinib para el tratamiento de adultos y niños (el entrectinib está limitado a los pacientes mayores de 12 años) con tumores sólidos que tengan todas las siguientes características: un gen de fusión de *NTRK* sin una variante de resistencia adquirida conocida; ser metastásicos o tumores para los que una resección quirúrgica probablemente dará lugar a morbilidad grave; y ausencia de tratamientos alternativos satisfactorios o progresión tras ellos. El selpercatinib es un inhibidor oral de *RET* que penetra en el sistema nervioso central, potente y altamente selectivo. Está aprobado para el tratamiento del cáncer de tiroides avanzado con fusión del gen *RET* positiva refractario al yodo radiactivo en pacientes adultos y adolescentes, y en tumores de pulmón u otros tumores sólidos en pacientes adultos.

Recientemente se han presentado los resultados actualizados de LIBRETTO-121, que es el primer

ensayo diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia de un inhibidor selectivo de *RET* en pacientes pediátricos y adolescentes con tumores sólidos alterados en *RET*⁽⁵⁰⁾. Se recogen 19 CDT y en el 79% se refleja una respuesta objetiva (una respuesta completa y 14 respuestas parciales).

Conclusiones

El manejo del CDT pediátrico requiere una atención en unidades especializadas, dada su baja prevalencia en la edad pediátrica. Dichas unidades requieren la colaboración estrecha de los especialistas implicados en diferentes áreas y la toma de decisiones en comités multidisciplinares, con la implicación y el consenso de los especialistas pediátricos y de adultos. A pesar de ser una enfermedad con baja mortalidad en esta edad, presenta una alta tasa de afectación ganglionar y pulmonar, y complicaciones asociadas a los tratamientos recibidos. El CDT en el niño y el adolescente debe considerarse una entidad propia que requiere un abordaje específico.

El CDT requiere un seguimiento a largo plazo, que debe ser al menos de 10 años, dado el riesgo de recaídas tardías descritas. Por ello, es importante también organizar una transición entre unidad pediátrica y de adultos que asegure la continuidad del seguimiento del paciente, manteniendo el consenso entre especialistas de adultos y niños en los planes de tratamiento en la transición.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidenze Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Li G, Tai JW, Moon PK, Megwali UC. Update on pediatric thyroid cancer incidence and mortality trends in the United States, 2000-2018. *Cancer Invest* 2024; 42: 357-60.
2. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenega S, Cerutti JM, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015; 25: 716-59.

3. Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, et al. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J* 2022; 11: e220146.
4. Howard SR, Freeston S, Harrison B, Izatt L, Natu S, Newbold K, et al. Paediatric differentiated thyroid carcinoma: a UK National Clinical Practice Consensus Guideline. *Endocr Relat Cancer* 2022; 29: G1-33.
5. Lebbink CA, Dekker BL, Bocca G, Braat AJAT, Derikx JPM, Dierselhuis MP, et al. New national recommendations for the treatment of pediatric differentiated thyroid carcinoma in the Netherlands. *Eur J Endocrinol* 2020; 183: P11-8.
6. Casano Sancho, P. Manejo del nódulo tiroideo en la edad pediátrica. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2022; 13 (Supl 1): S52-7.
7. Schmidt Jensen J, Grønhøj C, Mirian C, Jensen DH, Friberg J, Hahn CH, et al. Incidence and survival of thyroid cancer in children, adolescents, and young adults in Denmark: a nationwide study from 1980 to 2014. *Thyroid*. 2018; 28: 1128-1133.
8. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, Le Beau SO, Ferris RL, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3390-7.
9. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol* 2022; 33: 27-63.
10. Christofer Juhlin C, Mete O, Baloch ZW. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr Relat Cancer* 2022; 30: e220293.
11. Bychkov A, Jung CK. What's new in thyroid pathology 2024: updates from the new WHO classification and Bethesda system. *J Pathol Transl Med* 2024; 58: 98-101.
12. Cameselle-Teijeiro JM. Cambios y perspectivas de la nueva clasificación de la OMS-2022 de las neoplasias tiroideas. *Rev Esp Patol* 2022; 55: 145-8.
13. Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization Classifica-
tion of Thyroid Tumors: a standardized diagnostic approach. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2022; 37: 703-18.
14. Dinauer CA, Breuer C, Rivkees SA. Differentiated thyroid cancer in children: diagnosis and management. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 59-65.
15. Nies M, Vassilopoulou-Sellin R, Bassett RL, Bassett RL, Yedururi S, Zafereo ME, et al. Distant metastases from childhood differentiated thyroid carcinoma: clinical course and mutational landscape. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106: e1683-e1697.
16. Schneider R, Machens A, Sekulla C, Lorenz K, Dralle H. Recurrent laryngeal nerve preservation strategies in pediatric thyroid oncology: continuous vs. intermittent nerve monitoring. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 4333.
17. Bal CS, Garg A, Chopra S, Ballal S, Soundararajan R. Prognostic factors in pediatric differentiated thyroid cancer patients with pulmonary metastases. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28: 745-51.
18. Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, Ohkuwa K, Urano T, Matsuzu K, et al. Risk stratification of pediatric patients with differentiated thyroid cancer: is total thyroidectomy necessary for patients at any risk? *Thyroid*. 2020; 30: 548-56.
19. Handkiewicz-Junak D, Włoch J, Roskosz J, Krajewska J, Kropińska A, Pomorski L, et al. Total thyroidectomy and adjuvant radioiodine treatment independently decrease locoregional recurrence risk in childhood and adolescent differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2007; 48: 879-88.
20. Spinelli C, Rallo L, Morganti R, Mazzotti V, Inserra A, Cecchetto G, et al. Surgical management of follicular thyroid carcinoma in children and adolescents: a study of 30 cases. *J Pediatr Surg*. 2019; 54: 521-6.
21. Enomoto K, Enomoto Y, Uchino S, Yamashita H, Noguchi S. Follicular thyroid cancer in children and adolescents: clinicopathologic features, long-term survival, and risk factors for recurrence. *Endocr J* 2013; 60: 629-35.
22. Sosa JA, Tugge CT, Wang TS, Thomas DC, Boudourakis L, Rivkees S, et al. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3058-65.

23. Kundel A, Thompson GB, Richards ML, Qiu LX, Cai Y, Schwenk FW, et al. Pediatric endocrine surgery: a 20-year experience at the Mayo Clinic. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 399-406.
24. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more 'personalized' approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 93-9.
25. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of ^{131}I therapy in differentiated thyroid cancer: a joint statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid* 2019; 29: 461-70.
26. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Leboulleux S, Luster M, et al. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J.* 2022; 11: e210046
27. Padovani RP, Robenshtok E, Brokhin M, Tuttle RM. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2012; 22: 778-83.
28. Landau D, Vini L, A'Hern R, Harmer C. Thyroid cancer in children: the Royal Marsden Hospital experience. *Eur J Cancer* 2000; 36: 214-20.
29. Prasad PK, Mahajan P, Hawkins DS, Mostoufi-Moab S, Venkatramani R. Management of pediatric differentiated thyroid cancer: an overview for the pediatric oncologist. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67: e28141.
30. Newman KD, Black T, Heller G, Azizkhan RG, Holcomb GW 3rd, Sklar C, et al. Differentiated thyroid cancer: determinants of disease progression in patients <21 years of age at diagnosis: a report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. *Ann Surg* 1998; 227: 533-41.
31. Jarzab B, Handkiewicz Junak D, Włoch J, Kalembra B, Roskosz J, Kukulska A, et al. Multivariate analysis of prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma in children. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 833-41.
32. Reiners C, Biko J, Haenscheid H, Hebestreith H, Kirinjuk S, Baranowski O, et al. Twenty-five years after Chernobyl: outcome of radioiodine treatment in children and adolescents with very high-risk radiation-induced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3039-48.
33. Verburg FA, Biko J, Diessl S, Demidchik Y, Drozd V, Rivkees SA, et al. I^{131} activities as high as safely administrable (AHASA) for the treatment of children and adolescents with advanced differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E1268-71.
34. Chiesa C, Castellani MR, Vellani C, Orunesu E, Negri A, Azzeroni R, et al. Individualized dosimetry in the management of metastatic differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53: 546-61.
35. Flux GD, Haq M, Chittenden SJ, Buckley S, Hindorf C, Newbold K, et al. A dose-effect correlation for radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 270-5.
36. Dorn R, Kopp J, Vogt H, Heidenreich P, Carroll RG, Gulec SA. Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: largest safe dose using a risk-adapted approach. *J Nucl Med* 2003; 44: 451-6.
37. Verburg FA, Van Santen HM, Luster M. Pediatric papillary thyroid cancer: current management challenges. *Onco Targets Ther* 2016; 10: 165-75.
38. Iorcansky S, Herzovich V, Qualey RR, Tuttle RM. Serum thyrotropin (TSH) levels after recombinant human TSH injections in children and teenagers with papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6553-5.
39. Rosario PW, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, Cal-solari MR. Recombinant human TSH for thyroid remnant ablation with (^{131}I) in children and adolescents with papillary carcinoma. *Horm Res Paediatr* 2012; 77: 59-62.
40. Hoe FM, Charron M, Moshang T Jr. Use of the recombinant human TSH stimulated thyroglobulin level and diagnostic whole body scan in children with differentiated thyroid carcinoma. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 25-30.
41. Dekker BL, Links MH, Muller Kobold AC, Swart-Busscher LG, Kars M, Bons JAP, et al. Low-Iodine diet of 4 days is sufficient preparation for ^{131}I

- therapy in differentiated thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: e604-11.
42. Waguespack SG, Sherman SI, Williams MD, Clayman GL, Herzog CE. The successful use of sorafenib to treat pediatric papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009; 19: 407-12.
43. Iyer P, Mayer JL, Ewig JM. Response to sorafenib in a pediatric patient with papillary thyroid carcinoma with diffuse nodular pulmonary disease requiring mechanical ventilation. *Thyroid* 2014; 24: 169-174.
44. Matsui J, Funahashi Y, Uenaka T, Watanabe T, Tsuruoka A, Asada M. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5459-65.
45. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 621-30.
46. Mahajan P, Dawrant J, Kheradpour A, Quintanilla NM, Lopez ME, Orth RC, et al. Response to lenvatinib in children with papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2018; 28: 1450-4.
47. Banerji U, Camidge DR, Verheul HM, Agarwal R, Sarker D, Kaye SB, et al. The first-in-human study of the hydrogen sulfate (Hyd-sulfate) capsule of the MEK1/2 inhibitor AZD6244 (ARRY-142886): a phase I open-label multicenter trial in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1613-23.
48. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandrea D, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 623-32.
49. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, Turpin B, Federman N, Albert CM, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 705-14.
50. Morgenstern DA, Casanova M, Martinus van Tilburg C, Simon Ziegler D, Campbell M, Caren Watt T, et al. Safety and efficacy of selpercatinib in pediatric patients with RET-altered solid tumors: updated results from L1-BRETTO-121. *J Clin Oncol* 2024; 42 (16 Suppl): 10022.

Diabetes mellitus neonatal e hipotiroidismo congénito. Informe de caso

Neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism. A case report

Pedro Mancera-Rincón¹, Claudia Emilia Heredia Ramírez²

¹ Endocrinología. Hospital Militar Central de Bogotá. Bogotá (Colombia)

² Endocrinología Pediátrica. Hospital Militar Central del Bogotá. Bogotá (Colombia)

Resumen

La diabetes de tipo MODY es la forma más común de diabetes monogénica. Las más frecuentes son las de los tipos 1, 2, 3 y 5, y las de menor frecuencia, las de los tipos 6, 4 y 8. No obstante, existen formas de presentación neonatal asociadas a fenotipos particulares, como las alteraciones neurológicas, la insuficiencia del páncreas exocrino, las alteraciones tiroideas, la talla baja, la sordera, las alteraciones visuales, las displasias esqueléticas e incluso el raquitismo hipofosfatémico, entre otras, que se asocian a otros genes de baja frecuencia de presentación. Presentamos un caso de un niño con una variante patógena no descrita del gen *GLIS3*, que presenta alteraciones a nivel tiroideo, baja talla en el nacimiento, fenotipo particular, con hiperglucemia desde el nacimiento y requerimiento de insulina desde las primeras horas de vida.

Palabras clave: MODY, *GLIS3*, neonatal, hipotiroidismo congénito.

Abstract

MODY type diabetes is the most common form of monogenic diabetes, with types 1, 2, 3, and 5 the most frequent, and types 6, 4, and 8 the least frequent. However, some forms of neonatal presentation are associated with particular phenotypes, such as neurological disorders, exocrine pancreatic insufficiency, thyroid disorders,

short stature, deafness, visual disturbances, skeletal dysplasias, and even hypophosphatemic rickets, and associated with other genes with a low frequency of presentation. We present a case of a child with an unreported mutation in the *GLIS3* gene presenting thyroid alterations, short stature at birth, a particular phenotype, hyperglycemia from birth, and requiring insulin from the first hours of life.

Key words: MODY, *GLIS3*, neonatal, congenital hypothyroidism.

Introducción

La diabetes en la infancia está influenciada por factores genéticos y medioambientales, con prevalencias que varían según la región del mundo⁽¹⁾. La diabetes de tipo 1 es la forma más prevalente de las formas de diabetes en la infancia, y su prevalencia se estima de 1,9 millones entre los menores de 14 años⁽²⁾. La diabetes de tipo MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) y la diabetes neonatal congénita son las dos principales manifestaciones de la diabetes debido a mutaciones puntuales⁽³⁾. La prevalencia de la diabetes de tipo MODY en los menores de 18 años se estima entre 23,9 casos por 1 millón de personas con una incidencia del 2,4% de los casos nuevos de diabetes en los menores de 15 años⁽⁴⁾, datos que presentan variaciones según la región del mundo estudiada. La incidencia de diabetes neonatal es aún más baja, con un caso por cada 300.000 a 500.000 nacimientos en Japón⁽⁵⁾, 1 caso por cada 260.000 nacimientos en cohortes europeas y de 1 caso por cada 45.000 nacimientos informado en Omán^(6,7).

La diabetes neonatal se define como la presencia de hiperglucemia grave que requiere tratamiento médico en los primeros 6 meses de vida. La pre-

Correspondencia:

Claudia Emilia Heredia Ramírez
Endocrinología Pediátrica, Hospital Militar Central de Bogotá. Bogotá (Colombia)
E-mail: claudiaheredia.endopediatra@hotmail.com
E-mail: claudia.e.heredia.r@hotmail.com

sentación en etapas tempranas de la vida (<6 meses de vida) de diabetes aumenta la probabilidad de que su origen sea por mutaciones monogénicas. El fenotipo de la diabetes neonatal es heterogéneo, con presentaciones transitorias, permanentes o sindrómicas según el tipo de variante patógena. Estas mutaciones presentan diferencias en la proporción de presentación según la presencia de consanguinidad o no de los padres⁽⁸⁾. Se han descrito más de 40 tipos de mutaciones en la diabetes neonatal⁽⁹⁾; de éstas, los genes *ABCC8*, *KCNJ11* e *INS* están presentes en más del 50% de los casos. La variante patógena de *GLIS3* es poco frecuente y representa del 0,4 al 2,6% de todas las diabetes neonatales de causa genética⁽⁸⁾.

Presentación del caso

El probando es de sexo masculino, de 9 días de edad, proveniente de la región central de Colombia. Es producto de la tercera gestación de una madre de 29 años y padre de 29 años con relación de consanguinidad (primos segundos). Los padres y hermanos no tienen antecedentes de diabetes. El parto fue a las 35 semanas por cesárea por preeclampsia grave, con un peso de 1.650 g (-1,54 desviaciones estándar [DE]) y una talla de 43 cm (-2 DE)⁽¹⁰⁾, por lo que ingresó en la unidad de cuidados intensivos neonatal. En el examen físico presentaba facies dismórficas dadas por un globo ocular aumentado de tamaño, filtro corto, micrognatia, implantación baja de las orejas con fosa anterior en la oreja izquierda, nariz perfilada y *pectus excavatum* (Tabla 1).

Desde el primer día de vida, el paciente mostró niveles persistentemente elevados de glucemia (>200 mg/dL), lo que condujo al inicio de la infusión de insulina y al diagnóstico de diabetes neonatal. Después de eso, se inició esquema de insulina basal más esquema correctivo con insulina detemir a 0,2 UI cada 12 horas e insulina lispro 0,1 UI. Además, se llevó a cabo un cribado neonatal que reveló niveles de tirotropina (TSH) de 143,1 mUI/L en el primer día de vida, confirmados con una prueba posterior que mostró TSH de 184,5 mUI/L y tiroxina libre de 0,41 ng/dL a los 9 días de vida, lo que confirmó el diagnóstico de hipotiroidismo neonatal. Se inició el tratamiento con levotiroxina con una dosis de 50 µg/día (equivalente a 30 µg/kg/día). A los 3 meses de edad, el nivel de TSH se redujo a 60 mUI/L. Sin embargo, se registró un episodio de hospitalización a los 11 meses debido a un mal control, con un pico de TSH de 746 mUI/L, lo cual se relacionó con la pérdida de seguimiento y problemas en la administración del medicamento (Figura 1). Por la alta variabilidad glucémica con uso de múltiples dosis de insulina

Tabla 1. Características auxológicas y de laboratorio en el nacimiento.

	Examen	Resultado	Valores normales
Auxológicos	Peso (g)	1.650 (-1,54 DE)	
	Talla (cm)	43 (-2 DE)	
Bioquímica	TSH (mUI/L)	184,5	0,52-9,92
	T ₄ L (ng/dL)	0,41	0,6-2,24
	BUN (mg/dL)	10	6-20
	Creatinina (mg/dL)	0,7	0,6-1,1
	Uroanálisis		
	Densidad	1.008	
	Glucosa (mg/dL)	100	
	Calcio (mg/dL)	8	7,6-10,5
	Colesterol (mg/dL)	86	<200
	Triglicéridos (mg/dL)	175	<130
Imágenes	Ecografía de abdomen	Normal	
	Ecografía de riñón	Normal	
	Ecografía de tiroídes	LTD 0,8 cm ³ LTI 0,9 cm ³	

ALT: alanina transaminasa; AST: aspartato transaminasa; BUN: nitrógeno ureico en sangre; DE: desviación estándar; LTD: lóbulo tiroideo derecho; LTI: lóbulo tiroideo izquierdo; T₄L: tiroxina libre; TSH: tirotropina.

se optó por el inicio de un sistema de infusión continuo de insulina.

Debido a la asociación entre diabetes neonatal e hipotiroidismo congénito con diabetes monogénica, se procedió a realizar un análisis genético utilizando una muestra de sangre. Se utilizó un panel genético para el diagnóstico de la diabetes de tipo MODY mediante secuenciación de siguiente generación del exoma completo (Gencell Pharma). Este panel incluyó la evaluación de los siguientes genes: *ABCC8*, *AKT2*, *APPL1*, *BLK*, *CEL*, *CISD2*, *CP*, *EIF2AK3*, *FOXP3*, *GATA6*, *GCK*, *GLIS3*, *GLUD1*, *HADH*, *HNF1A*, *HNF1B*, *HNF4A*, *IER3IP1*, *INS*, *INSR*, *KCNJ11*, *KLF11*, *NEUROD1*, *NEUROG3*, *PAX4*, *PDX1*, *PPARG*, *PTF1A*, *RFX6*, *SLC16A1*, *SLC2A2*, *UCP2*, *WFS1* y *ZFP57*. El informe resultante

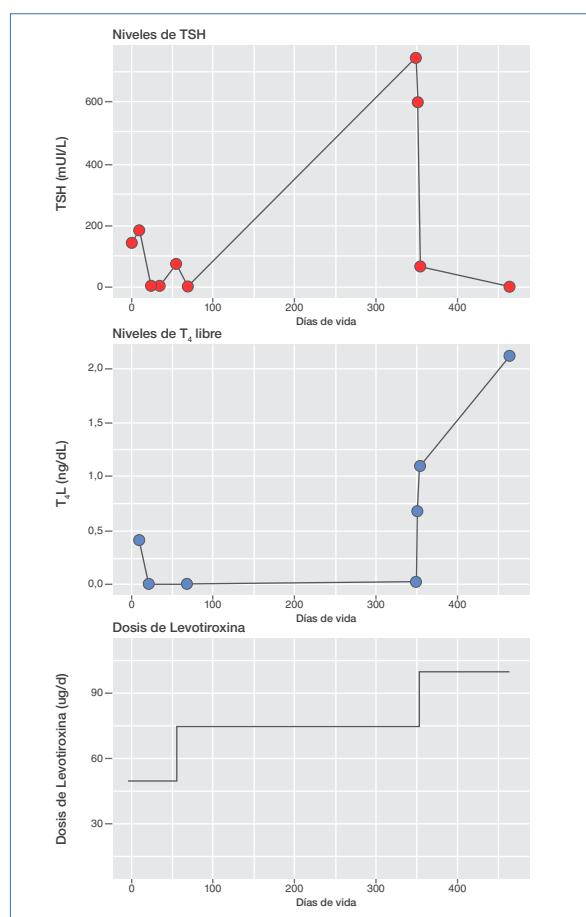


Figura 1. Comportamiento de TSH - T₄L.

reveló la presencia de una mutación homocigota en el gen *GLIS3* (c.1635C>G/p.Tyr545Ser).

Además de lo mencionado anteriormente, se llevó a cabo una evaluación oftalmológica a los 3 meses en la que se observó un diámetro corneal bilateral mayor de 11 mm, así como presiones intraoculares bilaterales de 10 mmHg, las cuales se consideraron normales. En la evaluación realizada por el servicio de nefrología se registraron cifras tensionales en el percentil 90, con una tasa de filtración glomerular de 65,10 mL/min/1,73 m² (K = 0,45) de acuerdo con el método de Schwartz (rango: 49-157). Presentaba proteinuria persistente moderada, con una relación proteinuria/creatininuria de 1,34 mg/mg a los 11 meses de vida. En respuesta, se inició el tratamiento con enalapril, administrado en una dosis de 0,7 mg por vía oral al día (equivalente a 0,08 mg/kg/día). Durante el seguimiento multidisciplinario se descartaron complicaciones cardíacas, no se evidenció afectación auditiva y se observó un adecuado desarrollo neurológico del paciente.

En la actualidad, el niño tiene 1 año y 5 meses, con un peso de 8,5 kg (-2,12 DE) y una talla de 72 cm (-3,54 DE). Actualmente está bajo tratamiento con

un dispositivo de infusión continua de insulina subcutánea (MiniMed Medtronic 670[®]), con una dosis total de insulina aproximada de 0,42 UI/kg/día. Las últimas métricas muestran un tiempo de sensor activo del 53%, glucosa promedio de 251 mg/dL ± 100, variabilidad de glucosa del 39%, tiempo en rango deseado del 25%, tiempo por encima del rango del 69% y tiempo por debajo del rango del 6%. El último nivel de hemoglobina glucosilada fue del 12%. Además, está recibiendo levotiroxina en una dosis de 11 µg/kg/día (100 µg/día), con últimos niveles de TSH de 0,14 mUI/L y de tiroxina de 2,11 ng/dL.

Discusión

La proteína GLIS hace parte del grupo de los dedos de cinc de tipo Krüppel, de los cuales existen tres subtipos de GLIS que comparten su dominio de cinc de forma homóloga. El gen *GLIS3* está ubicado en el cromosoma 9, banda p.24.2. Los dominios de transcripción de la proteína se clasifican como largos (7,5 kb), presentes en el páncreas, el riñón y la tiroídes, y los dominios cortos (0,8-2 kb) están presentes en el corazón, el hígado y el esqueleto⁽¹¹⁾. El gen *GLIS3* se ha relacionado con la diferenciación celular del tejido endocrino, proliferación del tejido pancreático, control transcripcional de la insulina, secreción de insulina y supervivencia del tejido pancreático⁽¹²⁾. Los primeros casos de la variante patógena de *GLIS3* asociado a diabetes neonatal se describieron en una familia con relación de consanguinidad con manifestaciones de diabetes neonatal persistente, hipotiroidismo congénito, riñones poliquísticos, retraso del crecimiento intrauterino, glaucoma y anomalías faciales⁽¹³⁾. Hasta ahora se han descrito 78 variantes de la mutación *GLIS3* en la bibliografía médica⁽¹⁴⁾. La variante de la mutación presentada por el probando corresponde a la c.1635 C>G p.Tyr545Ter, que no ha sido informada hasta la fecha.

Existen descritas múltiples mutaciones en la diabetes neonatal y el fenotipo de la forma neonatal transitoria se asocia a las mutaciones 6q24, ABCC8, KCNJ11, INS, HNF1B, SLC2A2 y ZFP57, el fenotipo de diabetes permanente que responde al tratamiento con sulfonilurea se asocia a las mutaciones KCNJ11 y ABCC8, y el fenotipo de diabetes permanente que requiere tratamiento con insulina se asocia a las mutaciones INS, GCK, EIF2AK3, FOXP3, GLIS3, NEUROD1, NEUROG3, NKX2-2, MNX1, IER3IP1, RFX6 GATA6, GATA4 y PDX1⁽⁸⁾. De estas mutaciones, las variantes patógenas 6q24 y KCNJ11 son las dos principales responsables del fenotipo transitorio, y las variantes patógenas KCNJ11 e INS, del fenotipo permanente^(8,15).

La pérdida de función del gen *GLIS3* se ha relacionado con alteraciones en la función tiroidea, lo que

conlleva a hipotiroidismo congénito. Las causas que conllevan a esto no se han esclarecido del todo, y estudios preclínicos han planteado la disgenesia tiroidea o dishormonogenia como posibles causas. Estudios en ratones han demostrado que la supresión del gen *GLIS3* desde la etapa embrionaria no produjo alteraciones sobre la formación de la glándula tiroideas, lo que favorecería la hipótesis de dishormonogenia; en cambio, estudios en peces cebra evidenciaron cambios en la formación de la glándula⁽¹⁶⁾. La proteína *GLIS3*, junto con los genes *PAX8* y *NKX2.1*, regula la transcripción de genes relacionados con la biosíntesis de las hormonas tiroideas⁽¹⁷⁾. Adicionalmente, la expresión del gen *GLIS3* a nivel embrionario ocurre en paralelo con la expresión de la proteína transportadora de sodio iodo (NIS), alteraciones que favorecen la hipótesis dishormonógena⁽¹⁸⁾. En los casos clínicos descritos, el comportamiento ha sido heterogéneo (Tabla 2), hallazgos que podrían estar en línea con el carácter oligógeno del hipotiroidismo congénito.

La variante patógena del gen *GLIS3* se ha relacionado con diferentes formas de diabetes. En la diabetes de tipo 1, cerca de 40 diferentes polimorfismos de un solo nucleótido se han asociado a la diabetes de tipo 1 diferentes a mutación del antígeno leucocitario humano; de éstos, la combinación de *GLIS3* rs7020673 y otros ocho polimorfismos de un solo nucleótido aumenta la probabilidad de desarrollo de diabetes de tipo 1⁽¹⁹⁾. De otra forma, se ha planteado el papel de la proteína *GLIS3* induciendo la tolerancia inmunológica en el tejido pancreático⁽²⁰⁾. En la diabetes de tipo 2, la variante patógena *GLIS3* rs7034200 se ha relacionado con afectación de la función de la célula beta tanto en población adulta no obesa como en adolescentes y niños⁽²¹⁾. Otras mutaciones, como *GLIS3* rs2380949, se han relacionado con el aclaramiento de la insulina⁽²²⁾. En resumen, el gen *GLIS3* potencialmente controla la transcripción, la supervivencia de células beta, la secreción y el aclaramiento de la insulina, mecanismos involucrados en los diferentes tipos de diabetes^(23,24).

Las manifestaciones clínicas de los portadores de la variante patógena *GLIS3* comparten, en la mayoría de los casos, retraso de crecimiento intrauterino, diabetes de inicio durante la fase neonatal, hipotiroidismo congénito y características dismórficas faciales. El caso presentado es producto de padres con relación de consanguinidad, al igual que la mayoría de los casos publicados con mutación homocigota. La afectación renal se ha descrito por la presencia de microquistes y pérdida de relación corticosubcortical sin deterioro de la función renal. A nivel pancreático se caracterizan por presencia de páncreas hipoplásico y afectación de la función exocrina. En la afectación hepática destacan hallazgos de hepatomegalia, colestasis, hepatitis y fibrosis, que en al-

gunos casos progresaron a cirrosis. La afectación de los órganos de los sentidos se caracteriza por presencia de aumento de tamaño del globo ocular, glaucoma congénito y opacidad de cristalino; y a nivel auditivo, sordera neurosensorial uni- o bilateral en algunos de los casos (Tabla 2).

El caso presentado es uno de los primeros casos descritos en Colombia y en Hispanoamérica con una variante patógena no descrita hasta ahora. Este paciente presenta las características típicas de retraso de crecimiento intrauterino, diabetes de inicio temprano, hipotiroidismo congénito, manifestaciones renales, oculares y características dismórficas, y, sumado a esto, la presencia de *pectus excavatum* y filtro corto no descrito en casos previos. Dificultades en el tratamiento médico derivados de la variante patógena, sumado a dificultades en la adherencia al tratamiento y en el seguimiento, no han permitido llevar al paciente a las metas terapéuticas deseadas. Este caso expande el nivel de conocimiento de las características fenotípicas, bioquímicas, aproximaciones diagnósticas y terapéuticas de los recién nacidos con la variante patógena *GLIS3* y plantea la necesidad de ampliar el conocimiento sobre el impacto de esta variante patógena a lo largo de la vida.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidenze Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Vanderniet JA, Jenkins AJ, Donaghue KC. Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Curr Cardiol Rep* 2022; 24: 1455-65.
2. Magliano D, Boyko EJ. IDF diabetes atlas. 10 ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
3. Redondo MJ, Hagopian WA, Oram R, Steck AK, Vehik K, Weedon M, et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. *Diabetologia* 2020; 63: 2040-8.
4. Galler A, Stange T, Müller G, Näke A, Vogel C, Kapellen T, et al. Incidence of childhood diabe-

Tabla 2. Casos clínicos con mutaciones en *GL/S3* descritos en la bibliografía.

Origen	Con (^r)	Edad G	Sexo	RCIU	Peso al nacer	Diabetes	Días	Hipotiroidismo	TSH (mUI/L)	Riñón	Páncreas	Hígado	Ojos	Oídos	Presentaciones adiccionales	Edad de la muerte	Mutación	Refe- rencia
Arabia Saudí	Sí	40	F	Sí	2.200	Sí	2	Sí	629	Quistes, no diferencia- ción cortico- subcortical	NA	Hepatomeg- lia, fibrosis	Opacidad corneal	No	Depresión del puente nasal, fontanela anterior amplia, hernia umbilical	16 meses	625FS703STOP	(11,25)
Arabia Saudí	Sí	37	M	Sí	1.500	Sí	NA	Sí	100	Quistes, pobre diferencia- ción corticosub- cortical	NA	Hepatomeg- lia, fibrosis y colestasis canalicular	Opacidad corneal, glaucoma congénito, buritálmos	No	Depresión del puente nasal, filtro largo	6 meses	625FS703STOP	(11,25)
Arabia Saudí	Sí	32	M	Sí	1.400	Sí	NA	Sí	>200	No	Hepatomeg- lia	Glaucoma	No	Depresión del puente nasal, filtro largo	10 días	625FS703STOP	(11)	
Arabia Saudí	Sí	35	F	Sí	1.640	Sí	1	Sí	>100	No	Hipoplasia	Hepatomeg- lia	Córnea grande y opaca, glaucoma,	No	Depresión del puente nasal, hernia inguinal	Vivo	426kb delección Chr9:4176077- 4601776	(11)
Francia (Romaní)	Sí	36	M	Sí	1.900	Sí	2	Sí	965	Hipertrofia	Hipoplasia	Hepatomeg- lia	No	Depresión del puente nasal, filtro largo	Vivo	149kb delección Chr9:4249915- 4398572	(11)	
Francia (romaní)	Sí	36	F	Sí	1.810	Sí	1	Síb	368	No	Hipoplasia	No	No	Depresión del puente nasal, filtro largo	Vivo	149kb delección Chr9:4249915- 4398572	(11)	
Bangla- dés	Sí	35	F	Sí	1.170	Sí	3	Sí	>150	Quistes	Déficit exocrino	Hepatitis, cirrosis	No	No	No	Vivo	Exones 1-4 delección	(26)
Gales	No	35	M	Sí	1.430	Sí	4	Sí	898	Quistes	Quistes, Déficit exocrino	Hepatitis	No	Sordera neurosensorial	No	Vivo	Exones 1-4 delección	(26)
Gales	No	38	M	Sí	2.020	Sí	2	Sí	NA	Quistes	Déficit exocrino	Sí [no publicada]	No	Sordera neurosensorial	Dismorfia no publicada	Vivo	Exones 1-4 delección	(27)
Afroame- ricano	NA	37	F	Sí	1.530	Sí	7	Sí	NA	Quistes	No	Cirrosis	Glaucoma	No	Craneosinostosis sagital	6 años	Exones 9-11 delección	(27)
Yemen	Sí	36	F	Sí	1.235	Sí	3	Sí	NA	Quistes	Déficit exocrino	Fibrosis	Glaucoma	No	Dismorfia no publicada	Vivo	Exones 10-11 delección	(27)
Pakistán	Sí	39	F	Sí	1.860	Sí	1	Sí	NA	Quistes	No	No	Sordera neurosensorial unilateral	No	Vivo	p.Gls311Alafs	(27)	
Turquía	Sí	30	M	No	1.520	Sí	21	Sí	NA	Quistes	No	Fibrosis	No	No	Dismorfia no publicada	Vivo	Exones 3-4 delección	(27)

Origen	Con G	Edad G	Sexo	RCU	Peso al nacer	Diabetes	Días	Hipotroidismo	TSH (mU/L)	Riñón	Páncreas	Hígado	Ojos	Oídos	Presentaciones adicionales	Edad de la muerte	Mutación	Referencia
Kurdo	Sí	31	M	Sí	1.973	Sí	31	Sí	NA	Quistes	No	Sí	Glaucoma	No	Dismorfia no publicada, <i>ductus arterioso</i>	Vivo	p.His561Tyr/ His561Tyr	(27)
Arabia Saudi	Sí	39	M	Sí	1.730	Sí	19	Sí	NA	Quistes	No	No	Glaucoma	No	Dismorfia no publicada, <i>ostium secundum</i>	Vivo	Exones 1-2 deleción	(27)
China	NA	NA	F	No	NA	Sí	NA	No	NA	Quistes	No	Fibrosis	Glaucoma	No	NA	18 meses	p.Phe857Tyr	(28)
Arabia Saudi	Sí	37	M	Sí	1.984	Sí	1	Sí	>150	Quistes	No	Hepatitis	Glaucoma	No	Retraso del desarrollo psicomotor	Vivo	p.Gln798Ter/ p.Gln798Ter	(29)
Arabia Saudi	Sí	37	F	Sí	1.600	Sí	1	Sí	>150	Quistes	No	Hepatitis	Glaucoma	No	Retraso del desarrollo psicomotor	Vivo	p.Gln798Ter/ p.Gln798Ter	(29)
Turquía	Sí	39	M	No	2.800	Sí	NA	Sí	NA	No	No	No	Glaucoma, opacidad corneal	No	Criotorquidia, retraso del desarrollo psicomotor, implantación baja de las orejas, filtro largo	Vivo	Exón 10-11 deleción	(30)
Polonia	No	39	F	Sí	1.900	Sí	1	Sí	75	Quistes	No	No	No	No	Foramen oval, retraso del desarrollo psicomotor	Vivo	p.Pro144fsdelG y p.His647Arg	(31)
Siria	Sí	37	M	Sí	1.995	Sí	1	Sí	>250	Quistes	No	Colestasis	Megalocornea	No	Retraso del desarrollo psicomotor, implantación baja de las orejas, filtro largo	Vivo	Exón 5-9 deleción	(32)
Arabia Saudi	Sí	36	M	No	1.300	Sí	2	Sí	270				Glucoma		Depresión del puente nasal, mentón puntiagudo e hipertelorismo ocular	Vivo	c.23113_2314 dupTC	(33)
Colombia	Sí	35	M	Sí	1.650	Sí	1	Sí	143		Pérdida de la diferencia corticosubcortical	No	Bufalmos	No	Filtro corto, implantación baja de las orejas, <i>pectus excavatum</i>	Vivo	p.Ty545ser	

Con: consanguinidad; Días: días de presentación de la diabetes; Edad G: edad gestacional en semanas; NA: no aportan datos; RCU: retraso del crecimiento intrauterino; TSH: tirotropina;^a No se observó tiroides; ^b Hipoplásia.

- tes in children aged less than 15 years and its clinical and metabolic characteristics at the time of diagnosis: data from the Childhood Diabetes Registry of Saxony, Germany. *Horm Res Paediatr* 2010; 74: 285-91.
5. Nagashima K, Tanaka D, Inagaki N. Epidemiology, clinical characteristics, and genetic etiology of neonatal diabetes in Japan. *Pediatr Int* 2017; 59: 129-33.
 6. Slingerland AS, Shields BM, Flanagan SE, Bruijning GJ, Noordam K, Gach A, et al. Referral rates for diagnostic testing support an incidence of permanent neonatal diabetes in three European countries of at least 1 in 260,000 live births. *Diabetologia* 2009; 52: 1683-5.
 7. Bappal B, Raghupathy P, De Silva V, Al Khusaiby SM. Permanent neonatal diabetes mellitus: clinical presentation and epidemiology in Oman. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: F209-12.
 8. De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA, Allen HL, Mackay DJ, Temple IK, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet* 2015; 386: 957-63.
 9. Bonnefond A, Unnikrishnan R, Doria A, Vaxillaire M, Kulkarni RN, Mohan V, et al. Monogenic diabetes. *Nat Rev Dis Primers* 2023; 9: 12.
 10. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013; 13: 59.
 11. Senée V, Chelala C, Duchatelet S, Feng D, Blanc H, Cossec JC, et al. Mutations in GLIS3 are responsible for a rare syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism. *Nat Genet* 2006; 38: 682-7.
 12. Wen X, Yang Y. Emerging roles of GLIS3 in neonatal diabetes, type 1 and type 2 diabetes. *J Mol Endocrinol.* febrero de 2017; 58: R73-85.
 13. Taha D, Barbar M, Kanaan H, Williamson Balf J. Neonatal diabetes mellitus, congenital hypothyroidism, hepatic fibrosis, polycystic kidneys, and congenital glaucoma: a new autosomal recessive syndrome? *Am J Med Genet A* 2003; 122A: 269-73.
 14. The GLIS3 gene homepage [Internet]. 2023. Global Variome shared LOVD GLIS3 (GLIS family zinc finger 3). URL: <https://databases.lovd.nl/shared/genes/GLIS3>. Fecha última consulta: junio 2024.
 15. Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJG, Edghill EL, Gloyn AL, Robinson D, et al. Mutations in ATP-sensitive K⁺ channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes* 2007; 56: 1930-7.
 16. Rurale G, Marelli F, Duminuco P, Persani L. GLIS3 as a critical regulator of thyroid primordium specification. *Thyroid* 2020; 30: 277-89.
 17. Kang HS, Grimm SA, Jothi R, Santisteban P, Jetten AM. GLIS3 regulates transcription of thyroid hormone biosynthetic genes in coordination with other thyroid transcription factors. *Cell Biosci* 2023; 13: 32.
 18. Kang HS, Grimm SA, Liao XH, Jetten AM. GLIS3 expression in the thyroid gland in relation to TSH signaling and regulation of gene expression. *Cell Mol Life Sci* 2024; 81: 65.
 19. Winkler C, Krumsiek J, Buettner F, Angermüller C, Giannopoulou EZ, Theis FJ, et al. Feature ranking of type 1 diabetes susceptibility genes improves prediction of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014; 57: 2521-9.
 20. Awata T, Yamashita H, Kurihara S, Morita-Ohkubo T, Miyashita Y, Katayama S, et al. A low-frequency GLIS3 variant associated with resistance to Japanese type 1 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 437: 521-5.
 21. Barker A, Sharp SJ, Timpson NJ, Bouatia-Naji N, Warrington NM, Kanoni S, et al. Association of genetic loci with glucose levels in childhood and adolescence. *Diabetes* 2011; 60: 1805-12.
 22. Goodarzi MO, Guo X, Cui J, Jones MR, Haritunians T, Xiang AH, et al. Systematic evaluation of validated type 2 diabetes and glycaemic trait loci for association with insulin clearance. *Diabetologia* 2013; 56: 1282-90.
 23. Yang Y, Chang BH, Chan L. Sustained expression of the transcription factor GLIS3 is required for normal beta cell function in adults. *EMBO Mol Med* 2013; 5: 92-104.
 24. Dooley J, Tian L, Schonefeldt S, Delgingaro-Augusto V, Garcia-Perez JE, Pasciuto E, et al. Genetic predisposition for beta cell fragility underlies type 1 and type 2 diabetes. *Nat Genet* 2016; 48: 519-27.
 25. Dimitri P, Warner JT, Minton JAL, Patch AM, Ellard S, Hattersley AT, et al. Novel GLIS3 mutations demonstrate an extended multisystem phenotype. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 437-43.

26. Dimitri P, Habeb AM, Garbuz F, Millward A, Waliis S, Moussa K, et al. Expanding the Clinical Spectrum Associated With GLIS3 Mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: E1362-9.
27. Cao B, Gong C, Wu D, Lu C, Liu F, Liu X, et al. Genetic analysis and follow-up of 25 neonatal diabetes mellitus patients in China. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 1-9.
28. London S, De Franco E, Elias-Assad G, Barhoum MN, Felszer C, Paniakov M, et al. Case report: neonatal diabetes mellitus caused by a novel GLIS3 mutation in twins. *Front Endocrinol* 2021; 12: 673755.
29. Sarıkaya E, Kendirci M, Demir M, Dündar M. Neonatal diabetes, congenital hypothyroidism, and congenital glaucoma coexistence: a case of GLIS3 mutation. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2023; 15: 426-30.
30. Perdas E, Gadzalska K, Hrytsiuk I, Borowiec M, Fendler W, Mlynarski W. Case report: neonatal diabetes mellitus with congenital hypothyroidism as a result of biallelic heterozygous mutations in GLIS3 gene. *Pediatr Diabetes* 2022; 23: 668-74.
31. Splittstoesser V, Vollbach H, Plamper M, Garbe W, De Franco E, Houghton JAL, et al. Case report: extended clinical spectrum of the neonatal diabetes with congenital hypothyroidism syndrome. *Front Endocrinol* 2021; 12: 665336.
32. Alghamdi KA, Alsaedi AB, Aljasser A, Altawil A, Kamal NM. Extended clinical features associated with novel Glis3 mutation: a case report. *BMC Endocr Disord* 2017; 17: 14.

Paraganglioma vesical en un paciente pediátrico: reporte de caso y revisión de bibliografía

Bladder paraganglioma in a pediatric patient: a case report and literature review

María Daniels García¹, Paola Manjarres Figueredo¹, Juan Maciá Carrasquilla², Roberto García-Bermejo³

¹ Residente de Pediatría. Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias (Colombia)

² Urólogo Pediatra. Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja. Cartagena de Indias (Colombia)

³ Endocrinólogo Pediatra. Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja. Cartagena de Indias (Colombia)

Resumen

Introducción. El paraganglioma vesical es un tumor de origen neuroendocrino de presentación poco frecuente en la población pediátrica. Los síntomas son secundarios a la liberación de catecolaminas, donde predominan las manifestaciones cardiovasculares, como palpitaciones, dolor torácico, cefalea e hipertensión.

Objetivo. Presentar el caso inusual de un paciente pediátrico con un paraganglioma vesical.

Pacientes y métodos. Paciente masculino de 10 años, con clínica de larga duración, caracterizada por dolor torácico, desvanecimiento y palpitaciones, que ocurrían posteriormente a la micción. Se evidencia con imágenes la lesión vesical, sospechosa de un paraganglioma. Se realiza un rastreo imagenológico que corrobora otros dos sitios de lesión. Se miden los niveles de catecolaminas y sus metabolitos, que demuestran elevación. Se corrabora el diagnóstico con patología e inmunohistoquímica. No ha tenido recidiva de la enfermedad en los dos años de seguimiento después de la resección quirúrgica.

Conclusión. La sospecha clínica y diagnóstica de paraganglioma vesical en la población pediátrica constituye un reto diagnóstico por ser inusual y por

la amplia variedad de síntomas. Es una enfermedad que puede simular otras patologías más comunes, lo que hace importante conocer esta entidad.

Palabras clave: *paraganglioma infantil, catecolaminas, neoplasias de la vejiga urinaria.*

Abstract

Introduction. Bladder paraganglioma is a neuroendocrine tumor, rarely occurring in the pediatric population. Symptoms occur secondary to the release of catecholamines. Cardiovascular manifestations predominate, including palpitations, chest pain, headache and hypertension.

Objective. To present an unusual case of a pediatric patient with a bladder paraganglioma.

Patients and methods. A 10-year-old male patient, with long-standing symptoms characterized by chest pain, fainting and palpitations, occurring after urination. Imaging studies showed a bladder lesion, suggesting paraganglioma. Catecholamine levels and their metabolites were measured, and were elevated. The diagnosis was corroborated with pathology and immunohistochemistry. The patient has had no disease recurrence in the 2 years of follow-up since surgical resection.

Conclusion. A clinical and diagnostic suspicion of bladder paraganglioma in the pediatric population is a challenge for physicians because of its unusual nature and the wide variety of symptoms. It is a disease that can simulate other more common

Correspondencia:

Roberto García-Bermejo

Endocrinólogo Pediatra, Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, Cra. 4 # 7 – 145, Cartagena de Indias, Colombia
E-mail: endocrinocartagena@gmail.com

pathologies, and as such knowledge of this entity is important.

Key words: *pediatric paraganglioma, catecholamines, bladder neoplasms.*

Introducción

Los paragangliomas vesicales son tumores neuroendocrinos productores de catecolaminas que surgen de los tejidos cromafínes de los ganglios simpáticos en la pared de la vejiga^(1,2). Este tipo de tumores representan aproximadamente el 0,06% de los tumores de vejiga y el 79,2% de los paragangliomas genitourinarios⁽³⁾. La mayoría son esporádicos, con una incidencia de 0,6 casos por 100.000 personas-año, y hasta el 2020 se habían descrito no más de 200 casos en la bibliografía⁽⁴⁾.

Aproximadamente el 10% de los paragangliomas surgen fuera de la glándula suprarrenal, más típicamente en ubicaciones a lo largo de la cadena autónoma, incluido el bulbo yugular, el cuerpo carotídeo y el órgano de Zuckerkandl⁽⁴⁾. Aunque los paragangliomas viscerales son excepcionales, la vejiga urinaria es uno de los sitios de aparición más frecuentes, seguido de la uretra, la pelvis y el uréter⁽¹⁾.

Pueden ocurrir en pacientes de todas las edades, con un pico de presentación entre los 20 y los 50 años (en niños, no más del 10% de los casos), y son más frecuentes en mujeres que en hombres⁽⁵⁾. La mayoría de los tumores son benignos; sin embargo, la infiltración y la metástasis favorecen la malignidad⁽⁶⁾.

Estos tumores suelen ser funcionales, y los síntomas más comunes son hipertensión paroxística, dolor de cabeza, hematuria, palpitaciones y episodios sincopales asociados con la micción⁽⁴⁾. Sin embargo, aproximadamente entre el 10 y el 15% de estos tumores no son funcionales y en el 10% la actividad hormonal no se manifiesta clínicamente, por lo que en algunas ocasiones su diagnóstico es incidental⁽⁷⁾.

El diagnóstico se basa en cuatro pilares: la clínica, la bioquímica, las imágenes y, finalmente, la histopatología y la inmunohistoquímica⁽⁸⁾. Debido a su rareza y variabilidad sintomática, comúnmente se diagnostican erróneamente, lo que retrasa el diagnóstico y pone en riesgo a los pacientes por los eventos de predominio cardiovascular que se pueden desencadenar⁽²⁾.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica; no obstante, los enfoques para realizar la resección quirúrgica siguen siendo debatidos⁽⁵⁾: hay protocolos que sugieren desde resección transuretral

hasta cistectomía total o parcial (estos últimos, dada la posibilidad de multifocalidad)⁽⁶⁾. La bibliografía publicada sobre tratamientos sistémicos en el caso de enfermedad avanzada no resecable es limitada⁽⁸⁾, incluyendo esquemas con fármacos antiangiogénos, como sunitinib o quimioterapia citotóxica, como ciclofosfamida, vincristina, dacarbacina y temozolomida⁽⁹⁻¹¹⁾.

A continuación, presentamos el caso de un paciente escolar masculino de 10 años que comenzó con una sintomatología de larga duración de síncope asociado a la micción, al que finalmente se le diagnosticó paraganglioma de la pared anterior vesical.

Descripción del caso clínico

Paciente masculino de 10 años que consultó a pediatría en varias ocasiones por clínica de dos años de evolución consistente en palpitaciones, dolor precordial y síncope desencadenados únicamente durante la micción. Los registros de cifras tensionales y la frecuencia cardíaca de las valoraciones siempre fueron normales. Fue remitido inicialmente a cardiología y neurología para estudio de síncope, con tomografía axial computarizada de cráneo, electroencefalograma, ecocardiograma y Holter cardíaco normales. Sin embargo, por persistencia de la sintomatología, se solicitó ecografía renal y de las vías urinarias. En este estudio se describió una lesión nodular hipoecoica de aspecto sólido de bordes definidos dependiente de la vejiga, con medidas de 13,5 x 8 x 13 mm. Fue remitido a urología infantil, donde inicialmente se solicitó una tomografía axial computarizada abdominopélvica con hallazgo de masa tumoral en la vejiga en la pared lateral derecha de 16 x 24 mm. Por los hallazgos imagenológicos y la sintomatología del paciente, urología sospechó un paraganglioma vesical, programó para cistoscopía y remitió a endocrinología pediátrica.

El paciente fue valorado por endocrinología infantil y se le encontró normotensión; tensión arterial: 90/70 (p50 sistólica/p50 diastólica) mmHg; frecuencia cardíaca: 90 latidos por minuto; talla: 143 cm (+1,8 desviaciones estándar); peso: 50 kg; e índice de masa corporal: 24,7 (+2 desviaciones estándar). No tenía fenotipo especial, ni bocio ni hallazgo de lesiones en la lengua. Se indagó sobre los antecedentes familiares y personales, en los que destacaban tumor de tímpano recidivante a la vena yugular y la base de cráneo en el padre, descrito como paraganglioma; cáncer de cerebro en la abuela materna, cáncer de seno en la abuela paterna y cáncer de colon en un tío paterno. Se solicitaron estudios de extensión: resonancia magnética de tórax, abdomen e hipófisis, perfil tiroideo, catecol-

minas, y metabolitos en el plasma y la orina. En la resonancia magnética de abdomen y pelvis se apreció una lesión en la pared derecha de la vejiga de 30×10 mm, otra lesión en el espacio interaortocavado redondeada de 9×8 mm y una tercera en cadena ilíaca derecha de 5×4 mm (Figura 1). La resonancia magnética de tórax e hipófisis no tenía alteraciones, y la ecografía de tiroides y la función tiroidea eran normales. En los estudios de catecolaminas se encontró elevada la noradrenalina en la orina, con $140 \mu\text{g}/24$ horas (valor de referencia: $0-20 \mu\text{g}/24$ horas), y ácido vanilmandélico en la orina de $15 \text{ mg}/24$ horas (valor de referencia: $<13,6 \text{ mg}/24$ horas) (Tabla 1).

Se le llevó a cistoscopia, cistectomía parcial y laparotomía por urología y cirugía pediátrica, y se le encontró una lesión tumoral pétrea redonda de 20×20 mm adyacente a la vena cava 4 cm por encima

de la bifurcación de las ilíacas, en la cresta ilíaca derecha otra lesión de 10×10 mm y sobre la pared anterior de la vejiga otra masa de 25×25 mm, las cuales se disecaron sin complicaciones. Antes del procedimiento el paciente estuvo siete días en tratamiento con prazosina en dosis de $0,05 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$, sin necesidad de betabloquear.

El informe de la inmunohistoquímica de la lesión mostró positividad en los marcadores de cromogranina, sinaptofisina y proteína S-100, con reactividad fuerte, compatibles con un paraganglioma. También se realizaron por antecedentes familiares cariotipo e hibridación genómica comparativa (750 K), con resultados normales.

El paciente evolucionó satisfactoriamente en su postoperatorio, sin alteración hemodinámica. Se realizaron controles a los 12 y a los 24 meses de catecolaminas y metabolitos (Tabla 2), resonancia magnética de abdomen y pelvis, y tomografía axial computarizada de tórax, sin evidencia de recidiva de la enfermedad.

Discusión

Los tumores neuroendocrinos se caracterizan por ser muy heterogéneos debido a su localización y tienen un crecimiento indolente, así como la posibilidad de secreción de péptidos hormonales y de aminas biogénas⁽¹²⁻¹⁴⁾. Así, los tumores neuroendocrinos de la glándula suprarrenal incluyen el feocromocitoma y los paragangliomas, estos últimos de localización extrasuprarrenal^(13,15). Los paragangliomas son tumores que se originan en las cadenas simpáticas paravertebrales y los ganglios parasim-



Figura 1. Resonancia magnética de pelvis contrastada. En la secuencia T2 axial se aprecia una lesión en la pared derecha de la vejiga (señalada en el círculo rojo).

Tabla 1. Estudios bioquímicos realizados en el inicio del diagnóstico.

1. Catecolaminas en la orina (inmunoensayo enzimático)	Resultado	Valor de referencia
Adrenalina	$5,3 \mu\text{g}/24$ horas	$0-20 \mu\text{g}/24$ horas
Noradrenalina	$140 \mu\text{g}/24$ horas ^a	$0-20 \mu\text{g}/24$ horas
2. Catecolaminas en el plasma –cromatografía líquida (HPLC)-	Resultado	Valor de referencia
Noradrenalina	$62 \text{ pg}/\text{mL}^a$	$300-650 \text{ pg}/\text{mL}$
Adrenalina	$24 \text{ pg}/\text{mL}$	$20-60 \text{ pg}/\text{mL}$
Dopamina	$29 \text{ pg}/\text{mL}$	$20-150 \text{ pg}/\text{mL}$
3. Metanefrinas en la orina (HPLC)	$147 \mu\text{g}/24$ horas	$<350 \mu\text{g}/24$ horas
4. Ácido vanilmandélico en la orina de 24 horas (HPLC)	$15 \text{ mg}/24$ horas ^a	$<13,6 \text{ mg}/24$ horas
5. Ácido homovanílico en la orina de 24 horas (HPLC)	$6,7 \mu\text{g}/24$ horas	$3-8 \mu\text{g}/24$ horas

HPLC: cromatografía líquida de alta eficacia. ^a Valores fuera del rango normal.

Tabla 2. Estudios bioquímicos realizados a los 12 y 24 meses después de la resección quirúrgica.

Control a los 12 meses		
Catecolaminas en el plasma (HPLC)	Resultado	Valor de referencia
Dopamina	96 pg/mL	20-150 pg/mL
Metanefrinas en la orina	59 µg/24 horas	<350 µg/24 horas
Ácido vanilmandélico en la orina de 24 horas	2,9 mg/24 horas	<13,6 mg/24 horas
Ácido homovanílico en la orina de 24 horas	1,2 µg/24 horas ^a	3-8 µg/24 horas
Control a los 24 meses		
Catecolaminas en plasma (HPLC)	Resultado	Valor de referencia
Dopamina	37 pg/mL	20-150 pg/mL
Metanefrinas en la orina	42,5 µg/24 horas	<350 µg/24 horas
Ácido vanilmandélico en la orina de 24 horas	5 mg/24 horas	<13,6 mg/24 horas
Ácido homovanílico en la orina de 24 horas	0,3 µg/24 horas ^a	3-8 µg/24 horas

HPLC: cromatografía líquida de alta eficacia. ^a Valores fuera del rango normal.

páticos del tórax, el abdomen y la pelvis, incluidos los de localización vesical⁽¹⁵⁾.

El paraganglioma vesical es un tumor extremadamente raro dentro de todos los tumores de vejiga, tanto en adultos como en niños⁽¹⁶⁾. En la bibliografía se describen algunos informes en pacientes pediátricos: Mou et al informaron de un caso de una paciente de 14 años que comenzó con dolor de cabeza y palpitaciones posmicturales secundarios a un paraganglioma vesical con extensión vascular resecado sin complicaciones⁽¹⁷⁾. Quist et al realizaron una serie de paragangliomas malignos con un total de 38 casos, de los cuales notificaron cuatro casos pediátricos, con una presentación preponderante en el género masculino, con edades por encima de los 14 años⁽⁵⁾. De Pasquale et al informaron del caso de un niño de 14 años con crisis ocasionales de dolor de cabeza, sudoración y palpitaciones no asociadas a síncope después de la micción con diagnóstico de paraganglioma vesical resecado con buen pronóstico⁽¹⁸⁾. Por su parte, Malhotra et al describieron a un niño de 12 años que presentaba hematuria macroscópica asociada a episodios eméticos dados por la presencia de un paraganglioma de pared posterolateral de la vejiga⁽¹⁹⁾. Mosquera Gorostidi et al realizaron una presentación de dos casos en adolescentes de 14 años, uno de localización retroperitoneal izquierda y con mutación del gen SDHB, y otro en el espacio anatómico de la glándula suprarrenal en un paciente con neurofibromatosis familiar de tipo 1⁽²⁰⁾.

Nuestro paciente tiene manifestaciones clínicas similares a las de estos informes, y se recalca la pre-

sencia de síncope posmicturacional. De todos modos, llama la atención la presentación más atípica, por la extensión multifocal de nuestro paciente (presencia de otras lesiones), ya que esto se presenta sólo en el 3% de los paragangliomas⁽¹⁶⁾.

Por otra parte, aunque suelen ser esporádicos, casi la mitad de los paragangliomas son hereditarios debido a variantes patógenas de la línea germinal en más de 12 genes de susceptibilidad asociados con paragangliomas familiares, neurofibromatosis de tipo 1, enfermedad de von Hippel-Lindau y la tríada de Carney^(21,22). Los síndromes familiares de paragangliomas son enfermedades hereditarias autosómicas dominantes causadas por mutaciones en los genes *SDHX* y se han clasificado como PGL1, PGL2, PGL3, PGL4 y PGL5 según sean mutaciones en *SDHD*, *SDHAF2*, *SDHC*, *SDHB* y *SDHA*, respectivamente. En los pacientes con variantes patógenas de *SDHB* que desarrollan paraganglioma (síndrome de tipo 4), entre el 70 y el 80% de los tumores son paragangliomas simpáticos (principalmente extrasuprarrenales), y los localizados en la cabeza y el cuello casi todos son derivados del sistema nervioso parasimpático⁽²³⁾. A nuestro paciente, por su antecedente paterno de paraganglioma en cuello, se le realizó un estudio de hibridación genómica comparativa, y su resultado fue normal.

El diagnóstico se basa en cuatro pilares: la clínica, la bioquímica, las imágenes y, finalmente, la histopatología e inmunohistoquímica⁽⁶⁾. Los pacientes afectados pueden cursar con clínica de hipertensión, palpitaciones, cefalea, diaforesis o incluso síncope después de la micción debido al exceso de

catecolaminas⁽¹⁶⁾. Muchos pacientes son sometidos a exámenes cardiológicos y neurofisiológicos como parte del estudio de episodios sincopales^(2,5), tal como sucedió en nuestro caso, lo que ocasiona confusión y retrasos en el diagnóstico.

Los estudios bioquímicos, ante la sospecha de la presencia de paraganglioma, se realizan con la medición de las concentraciones urinarias de catecolaminas, que incluyen ácido vanilmandélico, normetanefrinas y metanefrinas; sin embargo, las concentraciones de metanefrinas libres en el plasma y las metanefrinas urinarias fraccionadas son las pruebas más sensibles para la detección o exclusión de la liberación excesiva de catecolaminas⁽²⁴⁾. Sin embargo, como las catecolaminas y los metabolitos se secretan de forma intermitente, su tasa de positividad es demasiado baja (alrededor del 60%), y se necesita su medición en varias ocasiones⁽⁵⁾. En nuestro paciente se encontraron elevadas la noradrenalina y el ácido vanilmandélico en la orina.

Las imágenes diagnósticas incluyen la tomografía y la resonancia magnética, ambas con una misma sensibilidad y especificidad del 90-100% y del 70-80% respectivamente⁽²⁵⁾. Por la no superioridad entre ambas, es razonable que la resonancia magnética sea el estudio de elección en los niños, evitando así la exposición a la radiación⁽¹⁷⁾. Asimismo, los últimos informes avalan la utilización de la resonancia magnética sobre la tomografía en caso de sospecha de diagnósticos diferenciales^(2,6). En nuestro paciente se realizaron ambas para evaluar la presencia de lesiones a distancia, tal como se describe en la figura. Otros estudios como la I¹³¹-metiliodobencilguanidina y la tomografía por emisión de positrones, ayudan a localizar la posible diseminación del tumor⁽²⁶⁾. Sin embargo, su uso está limitado por los altos costos o el difícil acceso⁽¹⁵⁾.

El diagnóstico definitivo se realiza después de la cirugía, el estudio patológico e inmunohistoquímico. La lesión vesical se interviene quirúrgicamente mediante cistectomía radical o cistectomía parcial⁽²⁷⁾. La mayoría de los urólogos cree que la cistectomía parcial es la forma más segura de resección del tumor, pero también hay muchos defensores de la resección transuretral, afirmando que es mínimamente invasiva y también lo suficientemente segura⁽⁵⁾. En nuestro paciente se realizó un abordaje abierto por la extensión de la lesión, por ubicación de otros tumores, con un resultado favorable.

Es muy importante una preparación médica adecuada antes de la cirugía, por lo que está indicado un bloqueo adrenérgico con fenoxibenzamina o doxazosina al menos 10-14 días antes de la cirugía⁽²⁸⁾. En la edad pediátrica no hay un protocolo claro, pero se usó prazosina durante siete días por

la disponibilidad inmediata de este medicamento en nuestro país, con ausencia de episodios sincopales durante e inmediatamente después de la intervención quirúrgica.

En relación con el seguimiento de este tipo de lesiones, se ha descubierto que los tumores familiares recurren con mayor frecuencia, con una tasa entre el 6 y 20% después de cinco años⁽²⁹⁾. Por lo tanto, se recomienda repetir los estudios bioquímicos y las imágenes en pacientes con paraganglioma de vejiga dentro de los tres meses posteriores a la cirugía^(15,30). La persistencia de niveles de catecolaminas, metanefrinas e imágenes negativas es un requisito previo para determinar una cura efectiva⁽²¹⁾, si bien la ausencia de protocolos definidos en la edad infantil hace difícil establecer cualquier recomendación en cuanto al seguimiento de estos pacientes⁽¹⁷⁾.

En nuestro paciente, el seguimiento estricto paraclínico e imagenológico ha demostrado resolución completa del paraganglioma hasta la fecha (después de dos años de su intervención quirúrgica). No obstante, se continúa con el seguimiento, dado que la tasa de recurrencia es considerable, principalmente si hay antecedentes familiares, en este tipo de lesiones, a pesar de ser benignas⁽⁶⁾.

En conclusión, los paragangliomas son tumores raros en niños y difíciles de diagnosticar por la presentación clínica inespecífica, que puede simular otras patologías más comunes. Por ende, ante la alta sospecha clínica, se deben realizar los estudios pertinentes para un diagnóstico y tratamiento oportuno y así lograr la resolución de los síntomas y su curación.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidenze Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Lu H, Male M, Jiang K, Ye Z, Song D, Xia D. Clinical significance of functional and anatomical classifications in paraganglioma of the urinary bladder. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2019; 37: 354.e9-354.e17.

2. Falcão G, Carneiro C, Pinheiro LC. Bladder paraganglioma: a case report. *Pan Afr Med J* 2020; 36: 1-5.
3. Beilan JA, Lawton A, Hajdenberg J, Rosser CJ. Pheochromocytoma of the urinary bladder: a systematic review of the contemporary literature. *BMC Urol* 2013; 13: 2-7.
4. Lam AK. Update on adrenal tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of endocrine tumours. *Endocr Pathol* 2017; 28: 213-27.
5. Quist EE, Javadzadeh BM, Johannessen E, Johansson SL, Lele SM, Kozel JA. Malignant paraganglioma of the bladder: a case report and review of the literature. *Pathol Res Pract* 2015; 211: 183-8.
6. Li H, Xie J, Chen Z, Yang S, Lai Y. Diagnosis and treatment of a rare tumor-bladder paraganglioma. *Mol Clin Oncol* 2020; 13: 1-7.
7. Muhammad S, Yousaf A, Qayyum A, Nazim R, Taqi M. Paraganglioma of urinary bladder in a pediatric patient. *Cureus* 2021; 13: 1-4.
8. Tu X, Zhang N, Zhuang X, Chen S, Luo X. Incidental diagnosis of nonfunctional bladder paraganglioma: a case report and literature review. *BMC Urol* 2021; 21: 1-5.
9. Stigliano A, Lardo P, Cerquetti L, Aschelter AM, Matarazzo I, Capriotti G, et al. Treatment responses to antiangiogenetic therapy and chemotherapy in nonsecreting paraganglioma (PGL4) of urinary bladder with SDHB mutation: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: 2-5.
10. Canu L, Pradella S, Rapizzi E, Fucci R, Valeri A, Briganti V, et al. Sunitinib in the therapy of malignant paragangliomas: Report on the efficacy in a SDHB mutation carrier and review of the literature. *Arch Endocrinol Metab* 2017; 61: 90-7.
11. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, Welin S, Granberg D, Kindmark H, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2986-91.
12. Sesti F, Feola T, Puliani G, Centello R, Di Vito V, Bagni O, et al. Sunitinib treatment for advanced paraganglioma: case report of a novel SDHD gene mutation variant and systematic review of the literature. *Front Oncol* 2021; 11: 1-10.
13. Li P. A rare case of retroperitoneal paraganglioma - Case report and literature review. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 58.
14. Wilches RO. Tumores neuroendocrinos Neuroendocrine tumors. *Rev Colomb Cancerol* 2018; 22: 97-8.
15. Farooqui ZA, Chauhan A. Neuroendocrine tumors in pediatrics. *Glob Pediatr Heal* 2019; 6: 1-7.
16. Xiong SC, Di XP, Zhang MN, Wu K, Li X. A rare case report of multifocal para-aortic and paravesical paragangliomas. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 1-5.
17. Mou JW, Lee KH, Tam YH, Cheung ST, Chan KW, Thakre A. Urinary bladder pheochromocytoma, an extremely rare tumor in children: case report and review of the literature. *Pediatr Surg Int* 2008; 24(4):479-80.
18. De Pasquale V, Magistrelli A, Diomedi Camassei F, Caione P. Unusual bladder mass in a 14-year-old boy: Bladder paraganglioma. *Urol Int* 2011; 86(1):117-20.
19. Malhotra AK, Yan R, Tabeshi R, Nadel H, Tran H, Masterson J. Case — Bladder paraganglioma in a pediatric patient. *Can Urol Assoc J* 2018; 12(5):E260-4.
20. Mosquera Gorostidi A, Justo Ranera A, Zakirian Denis SE, González Temprano N, Sagaseta de Ilúrdoz Uranga M, Molina Garicano J. Feocromocitoma y paraganglioma en la infancia: a propósito de 2 casos. *An Pediatr* 2015; 82: e175-80.
21. Fishbein L. Pheochromocytoma/paraganglioma: is this a genetic disorder? *Curr Cardiol Rep* 2019; 21: 104.
22. Rednam SP, Erez A, Druker H, Janeway KA, Kamihara J, Kohlmann WK, et al. Von Hippel-Lindau and hereditary pheochromocytoma/paraganglioma syndromes: clinical features, genetics, and surveillance recommendations in childhood. *Clin Cancer Res* 2017; 23: e68-75.
23. Taïeb D, Nöltig S, Perrier ND, Fassnacht M, Carrasquillo JA, Grossman AB, et al. Management of phaeochromocytoma and paraganglioma in patients with germline SDHB pathogenic variants: an international expert Consensus statement. *Nat Rev Endocrinol* 2024; 20: 168-84.
24. Roman Gonzales A, Sierra Zuluaga J, Gutierrez Restrepo J, Builes Barrera CA, Jimenes Vasquez C. Feocromocitoma-paraganglioma: revisión de tema. *Medicina & Laboratorio*. 2015; (1): 111-30.

25. Yi C, Han L, Yang R, Yu J. Paraganglioma of the renal pelvis: a case report and review of literature. *Tumori* 2017; 103 (Suppl 1): S47-9.
26. Türkkan A, Kuytu T, Bekar A, Yildirim S. Nuan-ces to provide ideas for radiologic diagnosis in primary spinal paragangliomas: report of two cases. *Br J Neurosurg* 2019; 33: 210-2.
27. Pelegrín-Mateo FJ, Seguí-Moya E, Fernández-Cruz M, García-Seguí A, De Nova-Sánchez E, Sánchez-Heras AB. Paraganglioma vesical: reporte de dos casos clínicos y revisión de la lite-ratura. *Arch Esp Urol* 2021; 4: 445-9.
28. Qin J, Zhou G, Chen X. Imaging manifestations of bladder paraganglioma. *Ann Cardiothorac Surg* 2020; 9: 340-51.
29. Patnayak R, Preetam P, Jena A, Satyanarayana S, Subramanian S, Lakshmi AY. Space occu-pying lesion (paraganglioma) of the urinary bladder in a young male: a case report and brief review of the literature. *J Cancer Res Ther* 2015; 11: 1265-7.
30. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, Zin-zindohoue F, Chatellier G, Plouin PF. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2110-6.

Diabetes insípida central adípsica: un reto diagnóstico que se debe considerar en neonatos con hipernatremia recurrente y malformaciones del sistema nervioso central

Adipsic diabetes insipidus: a challenging diagnosis to consider in neonates with recurrent hypernatremias and malformations of the central nervous system

Sara Vallejo Tamayo¹, María Del Mar Támara Cantillo², Luisa Fernanda Rojas Rosas³

¹ *Pediatria. Universidad CES. Medellín, Antioquia (Colombia)*

² *Pediatria. Corporación Universitaria Remington. Medellín, Antioquia (Colombia)*

³ *Nefrología pediátrica. Hospital General de Medellín; Corporación Universitaria Remington. Medellín, Antioquia (Colombia)*

Resumen

La diabetes insípida central (DIC) es un trastorno complejo en el que hay una incapacidad para concentrar la orina que da como resultado poliuria y polidipsia; se produce como consecuencia de un déficit de la hormona arginina-vasopresina, está causada por una variedad de afecciones subyacentes que pueden tener origen genético, congénito, inflamatorio o neoplásico, entre otros, y surge principalmente de afecciones hipotalámicas. La diabetes insípida es rara, con una prevalencia estimada de 1:25.000 en la población pediátrica, y la DIC corresponde a más del 90% de los casos. Las etiologías congénitas incluyen anomalías de la línea media, incluyendo alteraciones en el desarrollo de la hipófisis, displasia septoóptica, hipoplasia hipofisaria y holoprosencefalía.

Su presentación puede variar, y puede cursar con hipernatremias asintomáticas o presentar diversos síntomas secundarios a grados variables de deshidratación e hiperosmolalidad. El diagnóstico se basa en documentar la poliuria, definir la osmolalidad urinaria baja, hipernatremia e hiperosmolalidad sérica frente a la disminución del aporte hídrico

con respecto a pérdidas. Asimismo, la resonancia magnética es el método de referencia para evaluar alteraciones estructurales que afecten a la hipófisis y definan la causa de la DIC.

Presentamos el caso de un neonato con antecedente de prematuridad, facies dismórficas y microcefalia por esquisencefalía de labio abierto y displasia septoóptica, quien cursó con hipernatremias recurrentes sugestivas de DIC, pero con poliuria que sólo se presenta de forma intermitente, lo que sugiere comportamiento 'adípsico', basado en la fisiopatología de esta condición y no en su comportamiento clínico. Se realizó una prueba terapéutica con acetato de desmopresina, con adecuada evolución y normalización tanto del sodio como de la osmolalidad urinaria y plasmática.

Palabras clave: *diabetes insípida central, diabetes insípida adípsica, adipsia, poliuria, gasto urinario, osmolaridad, hipernatremia, neurohipófisis.*

Abstract

Central diabetes insipidus (CDI) is a complex disorder in which there is an inability to concentrate urine, resulting in polyuria and polydipsia. It is a consequence of arginine-vasopressin deficiency and caused by a variety of conditions (genetic, congenital, inflammatory, neoplastic, traumatic), arising mainly from the hypothalamus. The condition

Correspondencia:

Sara Vallejo Tamayo

Pediatria, Universidad CES, Medellín, Antioquia, Colombia

E-mail: sara.vallejotamayo@gmail.com

E-mail: vallejo.sara@uces.edu.co

is rare, with an estimated prevalence of 1:25,000 in the pediatric population, and CDI accounts for more than 90% of cases. Congenital etiologies include midline defects, including abnormalities in pituitary development, septo-optic dysplasia, pituitary hypoplasia, and holoprosencephaly.

Clinical manifestations are varied, and may present with asymptomatic hypernatremia or various symptoms secondary to various degrees of dehydration and hyperosmolality. The diagnosis is based on establishing polyuria, defining low urinary osmolarity, hypernatremia, and serum hyperosmolality in the face of decreased water intake in comparison to the urinary output. Magnetic resonance imaging is the gold standard method for evaluating structural alterations that compromise the pituitary gland and define the cause of the CDI. We present the case of a preterm neonate with a history of dysmorphic facial features and microcephaly secondary to open lip schizencephaly and septo-optic dysplasia, who presented with recurrent hypernatremia suggestive of CDI but with transient episodes of polyuria, suggesting central diabetes insipidus with adipic behavior. A therapeutic trial was performed with desmopressin, with adequate evolution and normalization of both sodium, urinary and plasma osmolality.

Key words: *Central diabetes insipidus, adipic diabetes insipidus, adipisia, polyuria, urinary output, osmolality, hypernatremia, neurohypophysis.*

Introducción

La diabetes insípida central (DIC) es la causa más común de diabetes insípida; en ella se excretan grandes volúmenes de orina diluida debido a la deficiencia de hormona antidiurética (ADH). La poliuria y la polidipsia en esta patología ocurren cuando más del 80-90% de las neuronas secretoras de ADH, localizadas en los núcleos supraóptico y paraventricular, están dañadas. No es de extrañarse, entonces, que las malformaciones cerebrales sean la causa más común de DIC en pediatría^(1,2). Los pacientes con anomalías complejas del sistema nervioso central en la línea media suelen tener defectos en la osmorregulación, en lugar de diabetes insípida franca, lo cual se caracteriza por secreción intermitente e inapropiadamente tardía de ADH frente a incrementos en la osmolalidad plasmática (OsmP)⁽³⁾. Los síntomas se presentan debido a que las pérdidas renales de agua no pueden compensarse con los ingresos de líquidos, y producen así grados variables de deshidratación e hiperosmolalidad.

A continuación, se revisa el caso clínico de un neonato pretérmino, con facies dismórficas y microce-

falia por esquisencefalia de labio abierto y displasia septoóptica, quien cursó con hipernatremia recurrente sugestiva de DIC, pero con poliuria, que sólo se presenta de forma intermitente, lo que sugiere comportamiento 'adípsico', basado en la fisiopatología de esta condición y no en comportamiento clínico. Se realizó prueba terapéutica con acetato de desmopresina (DDAVP) con adecuada evolución y normalización tanto del sodio como de la osmolalidad urinaria (OsmU) y plasmática.

Caso clínico

Se trata de un neonato masculino con antecedente de prematuridad a las 30 semanas, que nació por cesárea por restricción del crecimiento intrauterino de tipo III y preeclampsia materna grave. En el examen físico inmediato se identificó microcefalia con una fontanela anterior puntiforme que impresionó trigonocefalia, facies dismórficas dadas por desproporción craneofacial, hipoplasia mediofacial y orejas de implantación baja, asociado a peso (980 g P3-10) y longitud (34 cm P<3) bajos para la edad gestacional. Ingresó en la unidad de cuidados intensivos neonatal, donde iniciaron tratamiento para su síndrome de dificultad respiratoria con presión positiva continua de las vías respiratorias; se descartaron infecciones del grupo TORCH, y las inmunoglobulinas para citomegalovirus, rubéola y toxoplasmosis, reacción en cadena de la polimerasa para el virus del Zika y carga vírica para citomegalovirus arrojaron resultados negativos.

Se realizó una ecografía cerebral temprana que mostró gran hendidura llena de líquido cefalorraquídeo rodeada de sustancia gris a lo largo de la región frontotemporoparietal izquierda, que tiene conexión aparente con el sistema ventricular predominantemente izquierdo, por lo cual se consideró defecto de la migración neuronal (esquisencefalia) dentro de los diagnósticos diferenciales.

El paciente en sus primeros días de vida estuvo estable e inició nutrición parenteral desde el segundo día de vida. Se realizó una ecografía renal y de las vías urinarias temprana con riñones de forma, tamaño y posición normales, sin dilatación de los sistemas pielocolectores. Al séptimo día permaneció sin mayor cambio desde la parte hemodinámica, pero en paraclínicos de control se encontró sodio plasmático en 164 mEq/L, por lo que se suspendió la nutrición parenteral y se inició agua libre por vía oral y solución salina al 0,45%. Se evidenció ese mismo día OsmP de 335 mOsm/kg y OsmU de 112 mOsm/kg, sin alteración en la función renal. Se sospechó cuadro sugestivo de diabetes insípida; sin embargo, ante la presencia de gasto urinario adecuado (sin poliuria) y fracción excretada de sodio aumentada del 7,1%, se consideró

poco probable el diagnóstico de diabetes insípida. Hacia el noveno día de vida, se logró el desmonte de la presión positiva continua de las vías respiratorias y se hizo transición a una cánula nasal de bajo flujo.

En los siguientes días tuvo tendencia a elevación del gasto urinario e hipernatremia persistente (Tabla 1).

A los 32 días se revisó nuevamente el gasto urinario de los días previos y se evidenciaron episodios intermitentes de poliuria transitoria, que se lograron documentar al hacer evaluaciones en períodos de seis horas. En una nueva evaluación en busca de criterios de diabetes insípida, los resultados mostraron OsmP elevada y OsmU disminuida, con fracción excretada de sodio también disminuida, con lo cual se inició prueba terapéutica con DDAVP en dosis de 25 µg vía oral cada 24 horas. A las horas y días siguientes, el paciente evolucionó con adecuada respuesta, se evidenció inicialmente descenso del sodio y elevación de la osmolaridad urinaria; sin embargo, con el paso de los días en los controles del sodio sérico se encontraron descensos pocos significativos, por lo que requirió reajuste de la dosis hacia el día 38 de vida a 25 µg cada 12 horas. Se evidenció posterior normalización completa del sodio plasmático, la OsmP y la OsmU a los 40 días de vida. Durante su estancia en la unidad neonatal, aproximadamente hacia el día 17 de vida, se buscó descartar otras alteraciones del eje hipotalámico-hipofisario, por lo que se solicitó nuevo control tiroideo con resultados en rangos de normalidad (tirotropina: 7,53 µmol/L; y tiroxina libre, 16,2 ng/dL) y cortisol sin alteraciones (90 nmol/L). Adicionalmente, se solicitó cariotipo en búsqueda de causas genéticas, el cual no fue posible realizar por trámites administrativos. La resonancia magnética cerebral mostró alteración en la neurogenia, con neurohipófisis ectópica, displasia septoóptica y agenesia del cuerpo calloso, que confirma el diagnóstico de DIC (Figura 1).

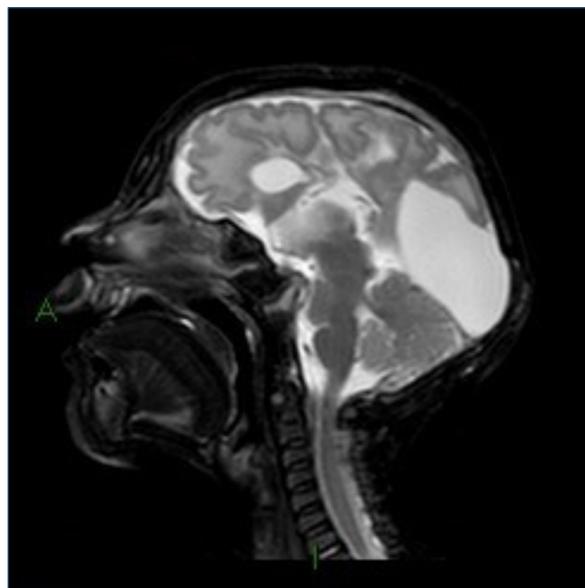


Figura 1. Resonancia magnética sagital en T_2 FLAIR. Malformación del desarrollo cortical con alteración en la neurogenia, en la migración y en la posmigración neuronal, y neurohipófisis ectópica.

Discusión

La DIC es un trastorno complejo en el que hay una incapacidad para concentrar la orina que da como resultado poliuria y polidipsia, provocada por el déficit absoluto o relativo de la ADH secundario a lesiones en los núcleos supraóptico y paraventricular, y está causada por una variedad de afecciones hipotalámicas (genéticas, congénitas, inflamatorias, neoplásicas, traumáticas, etc.)^(1,2).

Los pacientes con anomalías complejas del sistema nervioso central en la línea media suelen tener defectos en la osmorregulación, en lugar de DIC franca, lo cual se caracteriza por un aumento en el umbral de detección de los cambios en la osmolaridad.

Tabla 1. Gasto urinario y valores de sodio. Elaboración propia.

Día de vida	Sodio (mEq/L)	Diuresis (cc/kg/hora)	Osmolaridad sérica (mOsm/kg)	Osmolaridad urinaria (mOsm/kg)
7	164	5,3	335	112
9	152	8,5		
10	150	8,6		
15	147	6,1		
32	158	4		
33	156,4	2,1	319	177
Inicio desmopresina día 35				
35	153	5,0	313	695
40	143,5	3,3	286	

dad, que lleva a secreción intermitente e inadecuadamente tardía frente a osmolaridades plasmáticas altas⁽³⁾. La liberación de la ADH está regulada principalmente por osmorreceptores a nivel central y se secreta en respuesta a incrementos de la OsmP (>285 mOsm/kg) o a la disminución del volumen circulante efectivo. El mecanismo de la sed se desencadena con una OsmP > 290 mOsm/kg. La arginina-vasopresina actúa sobre el receptor V2 en el túbulito colector para aumentar su permeabilidad al agua, lo que lleva a un equilibrio osmótico entre el intersticio medular y la luz tubular; por consiguiente, se extrae agua de la orina y disminuye el volumen urinario, y, por ende, se produce una orina más concentrada⁽⁴⁻⁶⁾. En la DIC, ante el déficit de ADH, se presenta una incapacidad para la reabsorción del agua, lo que desencadena poliuria, hiperosmolalidad plasmática y, consecuentemente, polidipsia⁽⁷⁾.

Las manifestaciones clínicas de la diabetes insípida son variables. Los pacientes pueden cursar con hipernatremia asintomática, como en el caso de nuestro paciente, o presentar diversos síntomas secundarios al estado de deshidratación e hiperosmolalidad. La deshidratación produce hipotensión, hipoperfusión renal y shock; y la hiperosmolalidad induce un estado de deshidratación cerebral, que ocurre como resultado del movimiento osmótico de agua desde el compartimento intracelular, lo cual se refleja en manifestaciones neurológicas inespecíficas, como irritabilidad, alteración de la conciencia, convulsiones, coma, déficit neurológico focal e incluso infarto cerebral^(5,8,9). La poliuria y la polidipsia ocurren cuando más del 80-90% de las neuronas secretoras de ADH, que se originan en los núcleos supraóptico y paraventricular, están dañadas^(10,11).

Hacer del diagnóstico de la diabetes insípida y su tratamiento es un reto antes de la identificación de la causa subyacente. El primer paso es establecer la poliuria definida por el volumen de orina > 2 L/m²/día o 150 mL/kg/día al nacer (> 6 mL/kg/hora), 100-110 mL/kg/día hasta los 2 años (> 4 mL/kg/hora) y 40-50 mL/kg/día en el niño mayor y el adulto. La evaluación de 24 horas del balance hídrico es obligatoria y la presencia de poliuria en ausencia de diuresis osmótica (por pérdida urinaria de glucosa u otros solutos) debe levantar la sospecha de diabetes insípida^(2,5).

En el caso de nuestro paciente, los episodios ocasionales de poliuria durante cortos períodos de tiempo (mediciones de seis horas) nos hace sospechar que el mecanismo que da lugar a este cuadro clínico es una osmorregulación defectuosa frente a los cambios de la osmolaridad sérica con secreción discontinua y tardía de ADH. Esto es común en pacientes con DIC de comportamiento adípsico, en la que se presenta un daño principalmente a nivel de los osmorreceptores, y no en los núcleos supraópti-

co y paraventricular, con consecuente fallo en el mecanismo de la sed^(12,13). Lo anterior hizo complejo el diagnóstico inicial, pues no había evidencia de poliuria franca en las evaluaciones realizadas en períodos de 24 horas.

Los pacientes con DIC normalmente tienen capacidad para compensar las pérdidas urinarias con la ingesta de líquidos, regulando las concentraciones de sodio plasmático. Por el contrario, en los de comportamiento adípsico, la respuesta de los osmorreceptores ocurre ante grados más intensos de deshidratación, y llegan a la liberación de arginina-vasopresina con una OsmP mucho más elevada; sin embargo, cuando se corrige la hipovolemia, se pierde la capacidad de responder a la alta OsmP y, por ende, se suprime la liberación de vasopresina, lo que lleva a que la poliuria ocurra de forma intermitente^(3,12,14). La bibliografía acerca de casos similares es extremadamente escasa y cuenta principalmente con una cohorte observacional publicada por Djermane et al de 12 pacientes identificados en la base de datos del hospital Robert Debré en París, entre 2005 y 2015, con DIC de inicio neonatal, algunos de ellos con comportamiento adípsico. En ese estudio se describen diversas causas subyacentes de la DIC, incluyendo malformaciones cerebrales, como la hipoplasia del nervio óptico, la displasia septoóptica y la neurohipofisis ectópica, como nuestro paciente. Adicionalmente, describieron que los niños con DIC adípsica cursan con mayor riesgo de alteraciones del sodio y un retraso grave del desarrollo neurológico en comparación con los que no tienen adipsia⁽¹⁴⁾.

Una vez confirmada la poliuria, el segundo paso es evaluar la OsmU. Un resultado aleatorio $> 700-800$ mOsm/kg indica una respuesta renal apropiada a la vasopresina endógena. Las mediciones de osmolalidad urinaria $< 700-800$ mOsm/kg, sodio sérico > 143 mmol/L y osmolalidad plasmática > 295 mOsm/kg podrían sugerir diabetes insípida, mientras que niveles normales bajos o bajos de sodio y OsmP < 280 mOsm/kg pueden no ser una regla en pacientes con ingresos de agua adecuados^(1,3).

En ausencia de un diagnóstico directo, se requiere una prueba de privación de agua y un ensayo de DDAVP⁽²⁾. La primera, por tratarse de un neonato, no fue posible realizarla; sin embargo, la prueba con DDAVP se aplicó en nuestro paciente con una respuesta adecuada; su efecto antidiurético nos ayudó a confirmar el origen central de la patología, a la vez que su administración fue el pilar fundamental para el tratamiento; asimismo, la resonancia magnética como método de referencia para evaluar alteraciones estructurales que afecten a la hipófisis^(2,4,15).

En cuanto al diagnóstico específico de la DIC adípsica, se utilizan los mismos criterios previamente

mencionados, y la condición 'adípsica' se define como una dificultad o el rechazo a la alimentación a pesar de la hipernatremia⁽¹⁴⁾. Dada la edad del paciente que aquí describimos, la condición adípsica no se puede establecer con certeza; sin embargo, la sospecha diagnóstica surge por la presentación intermitente de la poliuria con base en la fisiopatología descrita y la adecuada respuesta a la DDAVP. Debido a lo anterior, el diagnóstico certero de diabetes insípida de comportamiento adípsico se relegaría a edades más avanzadas.

Los resultados a largo plazo de los pacientes con DIC adípsica registrados en las series de casos y cohortes aún no se han evaluado por completo; sin embargo, el pronóstico suele depender de varios factores, como la causa de base, las comorbilidades, y la eficacia en el tratamiento y seguimiento de estos pacientes^(3,14).

Conclusión

La DIC es un síndrome complejo en el cual las malformaciones cerebrales son una de las principales causas. Su presentación clínica implica signos y síntomas heterogéneos, los cuales generan un reto diagnóstico. Si bien la poliuria es clave para el diagnóstico, se debe tener en cuenta la presentación adípsica en pacientes con hipernatremia recurrente y malformaciones de línea media, recordando que la secreción discontinua y defectuosa de arginivinasopresina desencadena aumentos intermitentes del gasto urinario a lo largo del día, lo que enmascara la poliuria franca.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidenze Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Dabrowski E, Kadakia R, Zimmerman D. Diabetes insipidus in infants and children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30: 317-28.
2. Patti G, Ibba A, Morana G, Napoli F, Fava D, Di Iorgi N, et al. Central diabetes insipidus in children: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020; 34: 101440.
3. Karthikeyan A, Abid N, Sundaram PCB, Shaw NJ, Barrett TG, Höglér W, et al. Clinical characteristics and management of cranial diabetes insipidus in infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26: 1041-6.
4. Durrani NUR, Imam AA, Soni N. Hypernatremia in newborns: a practical approach to management. *Biomed Hub* 2022; 7: 55-69.
5. Di Iorgi N, Morana G, Napoli F, Allegri AEM, Rossi A, Maghnie M. Management of diabetes insipidus and adipsia in the child. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 415-36.
6. Seay NW, Lehrich RW, Greenberg A. Diagnosis and management of disorders of body tonicity—hyponatremia and hypernatremia: core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2020; 75: 272-86.
7. Mejorado FJ, Soriano L. Diabetes insípida. Enfoque diagnóstico y terapéutico. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2021; 12 (Supl 2): S56-66.
8. Brown DH, Paloian NJ. Hypokalemia/hyperkalemia and hyponatremia/hypernatremia. *Pediatr Rev* 2023; 44: 349-62.
9. Mahon M, Amaechi G, Slattery F, Sheridan AL, Roche EF. Fifteen-minute consultation: Polydipsia, polyuria or both. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2019; 104: 141-5.
10. Gastón O, Villagra A, Meyer E. Poliuria: un desafío a la interpretación y al manejo terapéutico. *Bioquímica y Patología Clínica* 2006; 69: 38-50.
11. Wright CJ, Posencheg MA, Seri I. Fluid, Electrolyte, and acid-base balance. In Gleason CA, Juul SE, eds. *Avery's Diseases of the Newborn*. 11 ed. New York: Elsevier; 2024. p. 231-52.
12. Bourque CW. Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 519-31.
13. Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL. Neurogenic disorders of osmoregulation. *Am J Med* 1982; 72: 339-53.
14. Djermane A, Elmaleh M, Simon D, Poidvin A, Carel JC, Léger J. Central diabetes insipidus in infancy with or without hypothalamic adipsic hypernatremia syndrome: early identification and outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 635-43.
15. Christ-Crain M, Gaisl O. Diabetes insipidus. *La Presse Médicale* 2021; 50: 104093.

Insuficiencia suprarrenal primaria autoinmunitaria y enfermedad inflamatoria intestinal: una asociación infrecuente

Autoimmune primary adrenal insufficiency and inflammatory bowel disease: an unusual association

María José Romero Egea, Aránzazu Escribano Muñoz, José María Martos Tello, Sara De Murcia Lemaувель

Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia (España)

Resumen

La insuficiencia suprarrenal primaria es una entidad poco frecuente en pediatría e infradiagnosticada. Se puede presentar de forma aislada o formar parte de un síndrome poliglandular autoinmunitario.

Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de insuficiencia suprarrenal primaria autoinmunitaria tras ingreso por crisis suprarrenal que durante su seguimiento ha desarrollado una enfermedad inflamatoria intestinal, asociación muy poco frecuente con pocos casos descritos en la bibliografía, junto con positivización reciente de anticuerpos anti-GAD con pruebas funcionales normales de diabetes mellitus de tipo 1, con sospecha de un síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 2, actualmente incompleto y potencial.

Para el diagnóstico de síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 2 se requieren al menos dos de las manifestaciones clínicas principales: insuficiencia suprarrenal primaria (debe estar presente), tiroditis autoinmunitaria y diabetes mellitus de tipo 1, asociado o no a otras enfermedades autoinmunitarias, endocrinológicas o no.

Dada la potencial letalidad de la insuficiencia suprarrenal primaria, es de vital importancia un alto índice de sospecha e iniciar tratamiento de forma

precoz. De igual forma, los síndromes poliglandulares autoinmunitarios deben diagnosticarse en etapas precoces por su alta morbilidad.

Palabras clave: *síndrome poliglandular autoinmunitario, insuficiencia suprarrenal primaria, crisis suprarrenal.*

Abstract

Primary adrenal insufficiency is a rare and underdiagnosed entity in pediatrics. It can occur in isolation, or as part of an autoimmune polyglandular syndrome.

We present the case of a patient diagnosed with autoimmune primary adrenal insufficiency after admission for adrenal crisis, who developed inflammatory bowel disease during follow-up, a very rare association with few cases described in the literature, together with recent positivization of anti-GAD antibodies with a normal functional test of type 1 diabetes mellitus. We suspected a type 2 autoimmune polyglandular syndrome, which is currently incomplete and potential.

At least two of the major clinical manifestations are required for a diagnosis of type 2 autoimmune polyglandular syndrome: primary adrenal insufficiency (which must be present), autoimmune thyroiditis and type 1 DM, associated or not with other autoimmune diseases, endocrine or otherwise.

Given the potentially lethal nature of primary adrenal insufficiency, a high index of suspicion and early treatment are vitally important. Similarly, autoimmune

Correspondencia:

María José Romero Egea
Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría, Hospital
Virgen de la Arrixaca, Murcia, España
E-mail: mjre26@hotmail.com
E-mail: mjre26@gmail.com

polyglandular syndromes should be diagnosed at an early stage due to their high morbidity and mortality rates.

Key words: *autoimmune polyglandular syndrome, primary adrenal insufficiency, adrenal crisis.*

Introducción

La insuficiencia suprarrenal primaria (ISRP) es una entidad poco frecuente en la edad pediátrica e infadiagnosticada. Se define como la imposibilidad de mantener una adecuada síntesis de hormonas corticosuprarrenales por defecto a nivel suprarrenal (enfermedad de Addison). Puede ser familiar o esporádica. En la infancia, la causa más frecuente de ISRP es la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa. El origen autoinmunitario es infrecuente y de prevalencia desconocida. Sus manifestaciones clínicas son a menudo inespecíficas y de presentación insidiosa, lo que lleva a un retraso en el diagnóstico e instauración del tratamiento adecuado. Cuando el déficit es agudo o en déficits crónicos sometidos a situaciones de estrés, se origina un cuadro de crisis suprarrenal que puede comprometer la vida del paciente y precisa atención urgente. Una clínica compatible, junto con niveles bajos de cortisol y elevados de corticotropina (ACTH), llevarían al diagnóstico de ISRP. En los casos dudosos sería necesaria la realización de un test de estímulo con ACTH. La presencia de anticuerpos antisuprarrenales positivos establecería el diagnóstico de ISRP autoinmunitaria por suprarrenatitis autoinmunitaria. Independientemente de su etiología, el tratamiento de la ISRP incluye el reemplazo de glucocorticoides y, en las formas primarias con pérdida salina, de mineralocorticoides.

La ISRP autoinmunitaria se puede presentar como enfermedad aislada o formar parte de un síndrome poliglandular autoinmunitario (SPA). El SPA es la asociación entre dos o más enfermedades endocrinas autoinmunitarias y puede coexistir con otras enfermedades autoinmunitarias no endocrinas. Se distinguen dos tipos fundamentales de SPA, los tipos 1 y 2, junto con otros dos tipos de descripción más reciente, los tipos 3 y 4. Según la clasificación de Neufeld y Blizzard, SPA de tipo 1: al menos dos de candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo crónico e ISRP autoinmunitaria; SPA de tipo 2: el más frecuente, al menos dos de ISRP autoinmunitaria (debe estar siempre presente), tiroiditis autoinmunitaria y diabetes mellitus de tipo 1; SPA de tipo 3: tiroiditis autoinmunitaria y una o más enfermedades autoinmunitarias, excepto ISRP; y SPA de tipo 4: asociación de distintas enfermedades autoinmunitarias que no corresponda a ninguno de los síndromes previos. En todos ellos se pueden presentar otras enfermedades autoinmunitarias, endo-

crinas o no. Por estas posibles asociaciones es importante, ante un diagnóstico de enfermedad endocrina autoinmunitaria, descartar la coexistencia con otros procesos o su aparición posterior, ya que los diagnósticos tempranos de estas asociaciones reducen significativamente la morbilidad y la mortalidad de estos procesos.

Presentamos el caso de una paciente con ISRP de ocho años de evolución y diagnóstico desde hace 14 meses de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), una infrecuente asociación, junto con positivización reciente de anticuerpos anti-GAD con glucemias normales, hemoglobina glucosilada normal y test de sobrecarga oral de glucosa normal, lo que nos lleva a la sospecha diagnóstica de SPA de tipo 2, actualmente incompleto potencial.

Caso clínico

Paciente de 6 años, sin antecedentes de interés, que acude a urgencias de su hospital de referencia por cuadro de vómitos con intolerancia oral y dolor abdominal cólico de 48 horas de evolución. En la exploración física presentaba regular estado general, signos de deshidratación moderada e hiperpigmentación generalizada de la piel y las mucosas (encías, labios y mucosa genital). Tenía una frecuencia cardíaca de 120 lpm y una tensión arterial de 90/42. En la analítica inicial presentaba acidosis metabólica (pH, 7,18; HCO_3 , 10,5; y exceso de base, -16,4), hipoglucemia leve (60 mg/dL) e hiponatremia grave (120 mEq/L), con potasio 5,1 mEq/L. Inicialmente se interpretó como deshidratación secundaria a gastroenteritis aguda, y se inició fluidoterapia intravenosa con mejoría de la acidosis, pero hiponatremia persistente. Se solicitó orina con natriuresis elevada (119 mEq/L: valor normal: <20 mEq/L). Ante asociación de hiperpigmentación, hiponatremia refractaria a sueroterapia, natriuresis elevada y acidosis metabólica, se sospechó ISRP con crisis suprarrenal. La hiperpigmentación había sido progresiva en los últimos 2-3 meses, con pérdida de peso de 900 g, sin otra clínica asociada. Se recogió el estudio hormonal, se inició tratamiento corticoide intravenoso y se trasladó a nuestro hospital. Se corrigió progresivamente la hiponatremia hasta su resolución. Las determinaciones hormonales basales fueron: ACTH, 176 pg/mL; cortisol, 2,4 $\mu\text{g}/\text{dL}$; aldosterona, < 10 pg/mL; y actividad de la renina plasmática, 22,9 ng/mL/hora. La paciente no asociaba acalasia, ni alacrimia ni clínica neurológica, con un desarrollo psicomotor normal. Se realizó serología para descartar suprarrenitis infecciosa y Mantoux con resultados negativos. Se detectaron anticuerpos antisuprarrenales positivos altos, lo que confirmó el diagnóstico de ISRP autoinmunitaria. La ecografía abdominal y la resonancia magnética suprarrenal fueron normales. Se amplió el estu-

dio de autoinmunidad con anticuerpos antitiroglobulina y antitiroperoxidasa negativos, anticuerpos antitransglutaminasa IgA negativos y anticuerpos anti-GAD y anti-IA2 negativos. Las hormonas tiroideas y el estudio del metabolismo calcio-fósforo-hormona paratiroides fueron normales. Recibió tratamiento inicial con hidrocortisona intravenosa 80 mg/m²/día, con descenso progresivo de la dosis hasta una dosis de mantenimiento oral de 15 mg/m²/día y fludrocortisona de 0,05 mg/día. Tuvo una buena evolución clínica y se le dio de alta a los 10 días de su ingreso tras instruir a los padres en actitud ante situaciones de estrés.

Se le hizo un seguimiento posterior en servicio de endocrinología pediátrica con ajuste del tratamiento según los datos clínicos y antropométricos, así como los niveles de ACTH y la actividad de la renina plasmática. Tuvo una buena evolución clínica, somatométrica y analítica hasta octubre de 2020 (11 años y 2 meses), con cribado periódico de otros trastornos autoinmunitarios negativos. En ese momento, se constató disminución de la velocidad de crecimiento, no progresión de la telarquia iniciada en octubre de 2019 y anemia ferropénica, con clínica de dolor abdominal intermitente relacionado con situaciones de nerviosismo y rectorragia ocasional, con diagnóstico por su pediatra de fisura anal. Se repitieron los anticuerpos antitransglutaminasa negativos y se consideró la disminución de la velocidad de crecimiento una frenación prepuberal del crecimiento. En una revisión posterior presentó estancamiento ponderal y mantenía la disminución de la velocidad de crecimiento sin progresión de la telarquia (foltropina, lutropina y estradiol normales, descartado hipogonadismo hipergonadotrópico autoinmunitario) con resolución de la anemia. Se insistió en la descripción de la clínica digestiva, y refirió clínica intermitente, desde hacía dos años cada 2-3 meses, de dolor abdominal asociado a diarrea con sangre fresca, generalmente desencadenado por situaciones de estrés. Se solicitaron nuevos anticuerpos antitransglutaminasa IgA negativos y se añadió sangre oculta en las heces y calprotectina fecal, con resultado positivo (sangre oculta en las heces: 25 ng/mL; y calprotectina: 353 µg/g heces (valor normal: < 150 µg/g heces). Se remitió al servicio de gastroenterología pediátrica, donde, tras su valoración y seguimiento inicial, se realizó una endoscopia digestiva con diagnóstico de EII con biopsias sugerentes de enfermedad de Crohn. Se inició tratamiento con mesalacina, con respuesta parcial, por lo que asociaron al tratamiento azatioprina, suspendida por reacción a ella. Desde hace unos meses se ha asociado adalimumab a la mesalacina con mejoría clínica. Tras el diagnóstico y el inicio de tratamiento de la EII se ha observado una mejoría del peso, la talla y la velocidad de crecimiento, y un avance de la pubertad sin menarquia en momento actual (Fig. 1a y b).

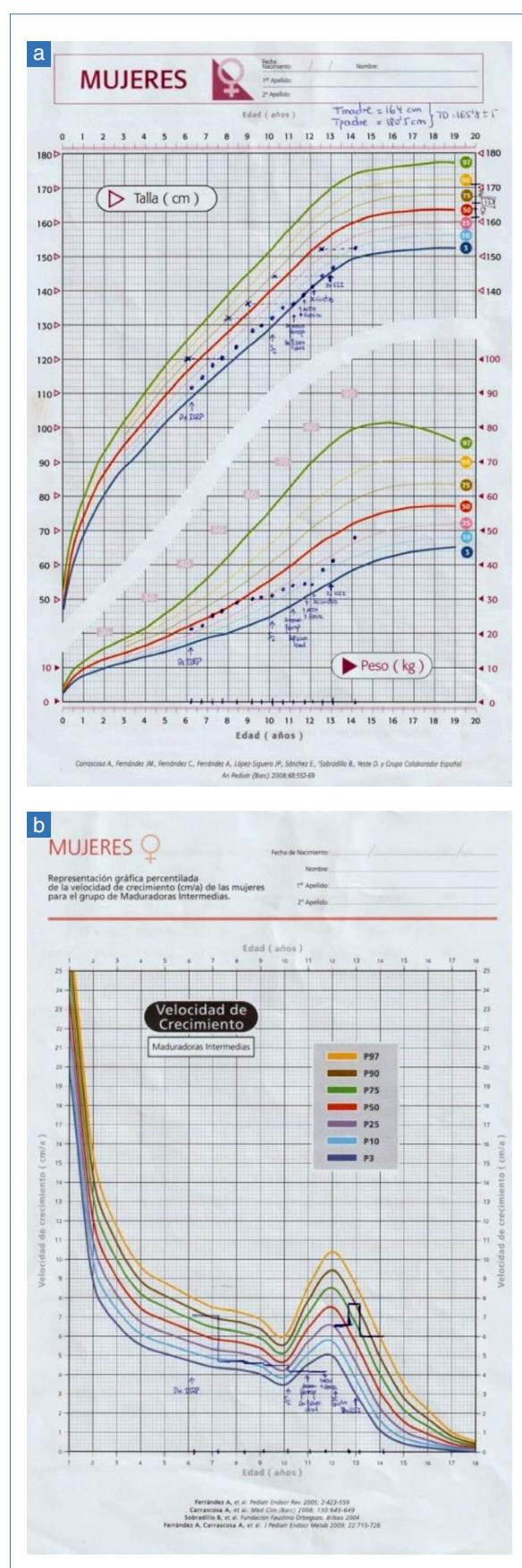


Figura 1. a. Gráfica de peso-talla; b. Gráfica de velocidad de crecimiento.

Tras el diagnóstico de EII se realizó un nuevo cribado de otras enfermedades autoinmunitarias, con anticuerpos anti-GAD65 positivos (22 UI/mL; valor normal: 0-5 UI/mL; técnica ELISA), anti-IA2 negativos, antitiroglobulina ligeramente positivos (56 UI/mL; valor normal: 0-40 UI/ml; técnica ELISA), que se negativizaron en el siguiente control, y antitiroperoxidasa negativos, con controles glucémicos normales, hemoglobina glucosilada normal (5,4%), test de sobrecarga oral de la glucosa normal y hormonas tiroideas normales (tirotropina, 1,76 μ UI/mL; y tiroxina libre, 1,17 ng/mL), que se mantienen normales.

Discusión

La prevalencia de la ISRP autoinmunitaria se estima de 1/6.000-1/9.000 en los países desarrollados⁽¹⁾.

La ISRP puede tener un comienzo insidioso, con síntomas poco específicos que van a dificultar o retrasar el diagnóstico, poniendo en riesgo la vida del paciente, que puede sufrir una crisis suprarrenal ante situaciones de estrés^(2,3). La clínica de la ISRP crónica es inespecífica y consiste principalmente en astenia, anorexia, pérdida de peso, mareos y molestias gastrointestinales. Puede confundirse con otros procesos más frecuentes. Cabe destacar, como ocurría en nuestra paciente, la presencia de hiperpigmentación cutánea y de las mucosas, signo presente de forma casi constante en los pacientes con ISRP y muy importante para establecer la sospecha diagnóstica^(2,4). Cuando el déficit es agu-

do o en déficits crónicos sometidos a situaciones de estrés (fiebre, proceso infeccioso, cirugía o traumatismo), se origina una crisis suprarrenal que pone en peligro la vida del paciente si no se maneja adecuadamente⁽⁵⁾. Debemos sospechar una crisis suprarrenal ante la presencia de decaimiento, vómitos e hipotensión arterial. Los hallazgos analíticos característicos de la crisis suprarrenal son hiponatremia con hipernatriuria, hipoglucemias, acidosis metabólica e hipopotasemia⁽⁶⁾.

Ante la sospecha de ISRP aguda-crisis suprarrenal, se solicitará cortisol, ACTH, aldosterona, actividad de la renina plasmática y 17-OH progesterona (en lactantes), y se iniciará tratamiento urgente, considerándose diagnósticas de ISRP cifras de cortisol < 5 μ g/dL con cifras de ACTH > 100 pg/mL; los niveles de aldosterona estarán disminuidos, y los de actividad de la renina plasmática, elevados. En pacientes con sospecha clínica de ISRP crónica se deben determinar los niveles hormonales entre las 08:00 y las 09:00 horas por el ritmo circadiano del cortisol, que alcanza el pico máximo a primera hora de la mañana. Cifras basales de cortisol entre 3-10 μ g/dL (5-20 μ g/dL si hay estrés) precisarán confirmación diagnóstica mediante la realización de un test de estímulo. El test más sencillo y seguro para la evaluación del eje glucocorticoide es el test corto de ACTH y se considera normal si el cortisol sube por encima de 18-20 μ g/dL^(5,7) (Fig. 2).

Para el diagnóstico etiológico de la ISRP^(8,9) se solicitarán serologías (citomegalovirus, virus de la in-

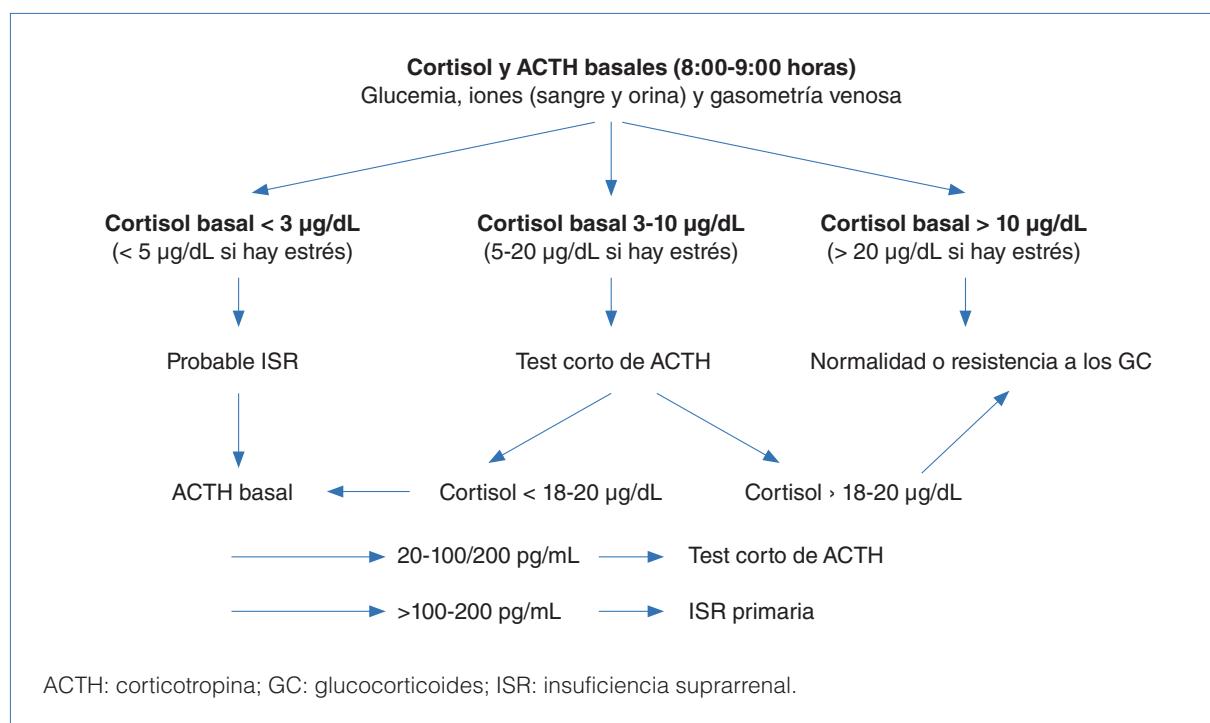


Figura 2. Sospecha de hipocortisolismo/insuficiencia suprarrenal.

munodeficiencia humana y virus del herpes simple) y Mantoux-estudio de tuberculosis para descartar una suprarrenalitis infecciosa, prueba de imagen para la visualización del área suprarrenal, determinación de anticuerpos antisuprarrenales para el estudio de la suprarrenalitis autoinmunitaria y medición plasmática de ácidos grasos de cadena muy larga en varones si son niños mayores, y en ambos sexos si son lactantes con deterioro neurológico progresivo para descartar adrenoleucodistrofia. En nuestra paciente, la presencia de anticuerpos anti-suprarrenales estableció el origen autoinmunitario, ya que son marcadores de suprarrenalitis autoinmunitaria con alta sensibilidad y especificidad^(2,9).

El reconocimiento y el tratamiento inmediatos de la crisis suprarrenal son críticos para la supervivencia del paciente. Este último consiste en el reemplazo de glucocorticoides y, en las formas primarias con pérdida salina, de mineralocorticoides. Tras la extracción analítica previa iniciaremos tratamiento urgente^(6,7) (Fig. 3). La dosis posterior de mantenimiento de glucocorticoides se irá ajustando según la respuesta clínica y antropométrica, y habitualmente en la ISRP es entre 10 y 12 mg/m²/día⁽⁶⁾. La monitorización de la dosis de mineralocorticoide se realiza con la actividad de la renina plasmática y los valores de tensión arterial. Es muy importante instruir a los padres ante situaciones de estrés para que dupliquen o tripliquen la dosis habitual de hidrocortisona para evitar una crisis suprarrenal^(6,7), así como en el uso de actocortina intramuscular.

La ISRP autoinmunitaria se puede presentar de forma aislada o formando parte de un SPA. Los SPA son raras endocrinopatías caracterizadas por la coexistencia de al menos dos alteraciones de las glándulas endocrinas, basadas en mecanismos autoinmunitarios, a las que suelen unirse otras enfermedades no endocrinas de base autoinmunita-

- Bolo de HC i.v. a 75-100 mg/m² más bolo de SSF a 20 mL/kg. Reposición de líquidos y electrólitos. HC i.v. a 50-75 mg/m²/día repartida en cuatro dosis
- Pasadas 24 horas, HC i.v. a 30 mg/m²/día en cuatro dosis
- A las 48 horas, asociamos fluorhidrocortisona a 0,1 mg/día
- Si a las 48 horas hay normalización clínicoanalítica:
 - Suspender los aportes i.v. de líquidos y electrólitos
 - HC a 15 mg/m²/día por vía oral en tres dosis

HC: hidrocortisona; i.v.: intravenoso; SSF: solución salina fisiológica.

Figura 3. Tratamiento de la crisis suprarrenal.

• Tiroiditis de Hashimoto	3,7-32%
• Enfermedad de Graves-Basedow	2-22,7%
• Gastritis crónica atrófica	25%
• Candidiasis crónica	0,8-21%
• Diabetes mellitus de tipo 1	1,2-20,4%
• Hipoparatiroidismo	1,2-20%
• Hipogonadismo hipergonadótropo	4,5-17,6%
• Vitílico	0,8-16%
• Alopecia	0,8-12%
• Enfermedad celíaca	1,2-12%
• Anemia perniciosa	0,8-6%
• Esclerosis múltiple	3,7%
• Enfermedad inflamatoria intestinal	2,4%

Figura 4. Prevalencia de la enfermedad autoinmunitaria.

ria^(10,11). En la figura 4⁽¹²⁾ se muestra la prevalencia de distintas enfermedades autoinmunitarias en la ISRP autoinmunitaria.

Los SPA comprenden un amplio espectro de trastornos autoinmunitarios, pero en una asociación que no es al azar, sino en patrones repetidos, lo que llevó en 1980 a Neufeld y Bizzard a clasificar en cuatro tipos a estos síndromes^(11,13) (Fig. 5). Más recientemente, Kahaly, considerando criterios epidemiológicos y genéticos, ha realizado modificaciones a esta clasificación, y tiende a clasificar dentro del SPA de tipo 2 a los tipos 3 y 4^(14,15).

La presentación clínica suele ocurrir en etapas; en la mayoría de los casos se manifiesta una enfermedad endocrina de etiología autoinmunitaria y, tras unos meses o incluso años, van apareciendo otras, que no siempre son endocrinas, con las que llega a establecerse una relación⁽¹³⁾. Dada la alta frecuencia de asociación con otras endocrinopatías en la ISRP autoinmunitaria, hasta en un 50%⁽¹³⁾, es necesario completar el cribado de otros trastornos autoinmunitarios tanto en el diagnóstico como posteriormente de forma sistemática^(2,12,13). En la figura 6 se recogen los estudios recomendados para el cribado del SPA⁽¹²⁾.

En nuestra paciente se realizó al diagnóstico de ISRP autoinmunitaria y posteriormente de forma semestral/anual determinaciones de glucemia, iones, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, tirotropina y tiroxina libre, con resultados siempre normales, y de anticuerpos anti-GAD, anti-IA2, antitiroglobulina, anti-tiroperoxidasa y antitransglutaminasa, inicialmente de forma anual y posteriormente cada dos años, con resultados inicialmente negativos. La clínica digestiva con anemia ferropénica nos llevó a sospechar enfermedad celíaca, que no se confirmó, lo

	Componente principal	Componentes menores	Edad de inicio	Genética
SPA1	Enfermedad de Addison Hipoparatiroidismo Candidiasis mucocutánea	Hipogonadismo Alopecia Queratitis Hepatitis autoinmunitaria Vitílico DM1 Tiroiditis crónica Malabsorción Anemia perniciosa Gastritis atrófica Enfermedad celíaca Adenohipofisitis	Infancia	Gen <i>AIRE</i>
SPA2	Enfermedad de Addison Enfermedad tiroidea autoinmunitaria DM1	Vitílico Gastritis atrófica Hepatitis autoinmunitaria Anemia perniciosa Hipogonadismo Alopecia Miastenia grave	Adolescencia Adultos	Poligénica
SPA3	Enfermedad tiroidea autoinmunitaria		Adultos	Desconocido
	SPA 3A	Otras enfermedades endocrinas		
	SPA 3B	Enfermedad hepática o gastrointestinal autoinmunitaria		
	SPA 3C	Enfermedad neuromuscular o de la piel autoinmunitaria		
	SPA 3D	Enfermedad del colágeno Enfermedades vasculares o hematológicas autoinmunitarias		
SPA4	Combinaciones no incluidas en los grupos previos	Hipogonadismo Vitílico Alopecia Gastritis atrófica Anemia perniciosa Hepatitis crónica Hipofisitis DM1 Enfermedad celíaca	Adultos	Desconocido

DM1: diabetes mellitus de tipo 1; SPA: síndrome poliglandular autoinmunitario.

Figura 5. Clasificación de los síndromes poliglandulares autoinmunitarios.

cual, junto con el diagnóstico inicial de fisura anal, condicionó un retraso en el diagnóstico de EII.

La prevalencia de EII en población con ISRP autoinmunitaria se estima en el 2,4%, y es una de las asociaciones menos frecuentes⁽¹²⁾ (Fig. 4).

La EII es una enfermedad crónica en la que se produce una respuesta inmunológica anómala que se mantiene en el tiempo, ocasionando una inflamación del colon y/o el intestino delgado y que cursa en forma de brotes. Engloba dos entidades, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Los pacientes con EII tienen un mayor riesgo de asociar enfermedades autoinmunitarias, por lo que una disfunción del sistema inmunitario estaría implicada en la patogenia de la EII⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. A parte de las manifestaciones extraintestinales de la EII, se conoce poco

sobre la asociación de la EII y enfermedades inmunoindidas. Estudios realizados sugieren una asociación con el asma, la artritis reumatoide, la psoriasis, la esclerosis múltiple, la tiroiditis autoinmunitaria, la diabetes mellitus de tipo 1 y la vasculitis⁽¹⁸⁾. Existen pocos casos descritos de asociación entre la ISRP y la EII⁽¹⁶⁾.

La discriminación entre EII y trastornos funcionales gastrointestinales es compleja, debido a que pueden presentar cuadros clínicos similares, y la calprotectina fecal es un marcador inflamatorio útil (*cut-off* de 150 µg/g) para seleccionar a pacientes que pueden beneficiarse de una colonoscopia⁽¹⁹⁾.

Manifestaciones clínicas frecuentes en la EII, sobre todo en la enfermedad de Crohn, son el fallo del crecimiento y el retraso puberal. El fallo en el creci-

Test funcionales:

- TSH, T₄ libre, cortisol, glucemia, iones, FSH, LH, testosterona, estradiol
- Test de ACTH para cortisol
- Hemograma
- Calcio, fósforo, PTH

Autoanticuerpos contra:

- ICA, GAD e IA2
- TPO y TSI
- 21-hidroxilasa y corteza suprarrenal
- Células parietales y factor intrínseco
- Transglutaminasa

Estudio molecular:

- Gen AIRE (SPA1)
- Tipificación para HLA (solo para propósito científico en el SPA2)

ACTH: corticotropina; FSH: folitropina; GAD: des-carboxilasa del ácido glutámico; HLA: antígenos leucocíticos humanos; IA2: tirosina fosfatasa IA2; ICA: anticuerpos anti islotes pancreáticos; LH: lutropina; PTH: hormona paratiroides; SPA: síndrome poliglandular autoinmunitario; T₄: tiroxina; TPO: peroxidasa tiroidea; TSH: tirotropina; TSI: inmunoglobulina estimulante de la tiroideas.

Figura 6. Cribado para el estudio del síndrome poliglandular autoinmunitario.

miento es la manifestación extraintestinal más frecuente en niños con EII y está presente en un 20-30% de los niños con enfermedad de Croh⁽²⁰⁾. Los pacientes con enfermedades inflamatorias prolongadas o malnutrición durante la pubertad no experimentan un *cath up* recuperador del crecimiento antes del cierre de las epífisis, lo que provoca afección de la talla adulta. Igualmente, el retraso puberal está mediado por la malnutrición y el estado inflamatorio, que causa un hipogonadismo tanto central como periférico⁽²⁰⁾. En nuestra paciente, el retraso diagnóstico de EII ha podido ser el causante del fallo de crecimiento presentado en los últimos años, con disminución de los percentiles de talla y de velocidad de crecimiento, y del retraso en el desarrollo puberal, con la no progresión de la pubertad iniciada a los 10 años (Fig. 1a y b) sin datos de hipogonadismo hipergonadótropico autoinmunitario. Aunque no disponemos aún de datos de la talla final ni de la edad final de la menarquía, parece existir una mejoría del crecimiento y un avance de la pubertad desde el inicio del tratamiento de la EII, aunque con una posible pérdida de talla final respecto a su talla diana (Fig. 1a y b).

Dentro de los SPA, el SPA de tipo 2 es una condición bastante rara, pero más frecuente que el tipo 1.

Tiene una prevalencia de 1,4-2 por 100.000 habitantes. Puede ocurrir a cualquier edad y en ambos sexos, pero es más frecuente en mujeres de edad media y es muy raro en la niñez. Se caracteriza por la concurrencia en un mismo paciente de dos o más de ISRP autoinmunitaria (enfermedad de Addison), enfermedad tiroidea autoinmunitaria (síndrome de Schmidt) y/o diabetes mellitus de tipo 1 (síndrome de Carpenter), asociado o no a otras enfermedades autoinmunitarias endocrinológicas o no^(12,13,21) (Fig. 5).

La presentación clínica de los SPA suele ocurrir en etapas, por lo que, en el momento en que se diagnostique una enfermedad endocrina autoinmunitaria, se debe descartar la coexistencia con otros procesos autoinmunitarios mediante determinaciones hormonales y cribado de autoanticuerpos específicos para cada patología⁽¹³⁾. La presencia de autoanticuerpos no siempre es sinónimo de enfermedad o de predicción de que ésta vaya a producirse tras un período de tiempo. Algunos autoanticuerpos pueden fluctuar y estar presentes durante ciertos períodos de tiempo solamente, lo que indica una agresión inmunitaria autolimitada. Su detección obliga a un estudio hormonal para establecer el diagnóstico de certeza de SPA en estadio preclínico. No se debe dar un diagnóstico de SPA de forma precipitada sólo por la detección de anticuerpos circulantes, puesto que su positividad no es un marcador fiable de enfermedad⁽¹³⁾.

Betterle propuso el término SPA de tipo 2 incompleto para clasificar a los pacientes que, teniendo ISRP, presentaban además anticuerpos antitiroideos y/o anticuerpos para diabetes autoinmunitaria positivos, o bien, si presentaban enfermedad tiroidea autoinmunitaria y/o diabetes mellitus de tipo 1, mostraban también anticuerpos suprarrenales positivos, sin evidencia de insuficiencia glandular. Dependiendo de la situación funcional de la glándula, el SPA de tipo 2 incompleto puede dividirse a la vez en forma potencial (sin alteraciones en las pruebas de estimulación glandular) o subclínica (pruebas de estimulación alteradas)⁽²¹⁾. Nuestra paciente presenta ISRP con anticuerpos anti-GAD positivos con pruebas de estimulación (test de sobrecarga oral de la glucosa) normales, por lo que podemos sospechar un SPA de tipo 2 incompleto potencial al estar presente también otra enfermedad autoinmunitaria no endocrina, la EII.

La detección de anticuerpos anti-GAD positivos en nuestra paciente obliga a la realización de controles de glucemia capilar y vigilancia de síntomas de poliuria y polidipsia por parte de la familia, y a la realización de controles de hemoglobina glucosilada, para que el diagnóstico de diabetes mellitus de tipo 1, si al final se produce, se realice en fases iniciales, dado que la instauración precoz del tratamiento re-

duce la morbilidad. No se les ha dado valor a los anticuerpos antitiroglobulina, al ser éstos muy ligeramente positivos con función tiroidea normal, con su negativización posterior.

En conclusión, es importante la sospecha y detección precoz de la ISRP, así como la investigación de otras enfermedades autoinmunitarias, tanto endocrinas como no endocrinas, para reducir la morbilidad e incluso la mortalidad que ocasiona un diagnóstico tardío en nuestros pacientes.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidenze Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Enfermedad de Addison. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Orphanet. URL: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=ES&Expert=85138. Fecha última consulta: septiembre 2023.
2. Miñones-Suárez L, Floristán-Resa P. Síndrome poliglandular autoinmunitario en adolescente con trastorno de la conducta alimentaria. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2015; 6: 78-9.
3. Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF, Lawson Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics* 2007; 119: e484-94.
4. Malikova J, Flück CE. Novel insight into etiology, diagnosis and management of primary adrenal insufficiency. *Horm Res Paediatr* 2014; 82: 145-57.
5. Gutiérrez Pascual L. Hipocortisolismo. Sospecha de insuficiencia suprarrenal. En González-Casado I, Guerrero-Fernández J, eds. *Manual de diagnóstico y terapéutica en endocrinología pediátrica*. Madrid: Ergon; 2020. p. 692-704.
6. Guerrero-Fernández J. Hipocortisolismo. Crisis adrenal. En González-Casado I, Guerrero-Fernández J, eds. *Manual de diagnóstico y terapéutica en endocrinología pediátrica*. Madrid: Ergon; 2020. p. 714-18.
7. Grau G, Vela A, Rodríguez Estévez A, Rica I. Insuficiencia suprarrenal. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019; 1: 205-15.
8. Muzzo S, Izquierdo G, Verbeke S. Insuficiencia suprarrenal primaria por adrenalitis autoinmune [Primary adrenal insufficiency due to autoimmune adrenalitis]. *Rev Med Chil* 2002; 130: 901-6.
9. Betterle C, Morlin L. Autoimmune Addison's disease. *Endocr Dev* 2011; 20: 161-72.
10. Roncales-Samanes P, de Arriba Muñoz A, Lou Francés GM, Ferrer Lozano M, Justa Roldán ML, Labarta Aizpun JI. Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 1 y mutación C322fsX372. *Anales de Pediatría* 2015; 82: e60-3.
11. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomed* 2003; 74: 9-33.
12. Letelier MC. Síndromes endocrinos autoinmunitarios: cuándo sospechar y estudiar un síndrome poliglandular (SPG). *Rev Med Clin Condes* 2013; 24: 784-89. /
13. Molina Garrido MJ, Guillén Ponce C, Guirado Risueño M, Mora A, Carrato A. Síndrome pluriglandular autoinmunitario. Revisión [Pluriglandular autoimmune syndrome. Systematic review]. *An Med Interna* 2007; 24: 445-52.
14. Mihalache L, Arhire LI, Gherasim A, Graur M, Preda C. A rare case of severe type 4 polyglandular autoinmunitario síndrome in a Young adult. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2016; 12: 104-10.
15. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 11-20.
16. Qiu Y, Mao R, Chen MH. A De novo arisen case of primary adrenal insufficiency in an adolescent patient with crohn disease: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e818.
17. Takahashi K, Anno T, Matsuda A, Kimura Y, Kawasaki F, Kaku K, et al. Case report: onset of type 1 diabetes mellitus in a patient with ulcerative colitis and Sjogren's syndrome under euthyroid hashimoto's thyroiditis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 836102.
18. Halling ML, Kjeldsen J, Knudsen T, Nielsen J, Hansen LK. Patients with inflammatory bowel

- disease have increased risk of autoimmune and inflammatory diseases. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6137-46.
19. Lozoya Angulo ME, de Las Heras Gómez I, Martínez Villanueva M, Noguera Velasco JA, Avilés Plaza F. Faecal calprotectin, an useful marker in discriminating between inflammatory bowel disease and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 40: 125-31.
 20. Teitelbaum JE. Growth failure and pubertal delay in children with inflammatory bowel disease. *UpToDate*. Pag 1-18. Fecha última consulta: junio 2024.
 21. Navarrete-Tapia U. Síndrome poliglandular autoinmunitario. *Rev Med Hosp Gen Méx* 2013; 76: 143-52.

Lactante con panhipopituitarismo e hiperinsulinismo congénito. Informe de caso y revisión de la bibliografía

An infant with panhypopituitarism and congenital hyperinsulinism.
Case report and literature review

Carolina Jaramillo Arango¹, Jennyfer Monroy Espejo², Verónica Margarita Romero Mouthon³

¹Endocrinología pediátrica. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín (Colombia)

²Endocrinología pediátrica. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín (Colombia)

³Residente de tercer año, pediatría. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín (Colombia)

Resumen

En el contexto de pacientes con hipoglucemia neonatal persistente, se considera el hiperinsulinismo congénito como la principal causa de este trastorno; el diagnóstico se realiza al tomar exámenes una vez detectada la hipoglucemia (tradicionalmente llamado 'muestra crítica') y evidenciando, junto con la hipoglucemia, cetonemia baja y valores elevados de insulina o péptido C. Es esperable que los niveles de cortisol también puedan encontrarse elevados como una respuesta fisiológica contrarreguladora a la hipoglucemia; sin embargo, en caso de documentarse otras alteraciones como cortisol y los niveles de la hormona del crecimiento bajos, es prudente realizar estudios adicionales para descartar un hipopituitarismo congénito.

Cuando ambas entidades coexisten, se debe intentar unificar su diagnóstico. A continuación, presentamos el caso de un paciente a quien, en el contexto de una hipoglucemia neonatal persistente con hallazgos clínicos que sugerían hipopituitarismo, se le diagnosticó una mutación en el gen *FOXA2* (*Forkhead Box A2*).

Palabras clave: *lactante, hiperinsulinismo, panhipopituitarismo congénito, genes, déficit combinado no adquirido de hormonas hipofisarias.*

Correspondencia:

Hospital Pablo Tobon Uribe, Calle 78b#69-240, 050034, Medellín, Colombia
E-mail: cjaramilloarango@gmail.com
E-mail: Jennifer_monroyespejo@yahoo.com
E-mail: rommeroveronica@gmail.com

Abstract

Congenital hyperinsulinism is considered the main cause of persistent neonatal hypoglycemia. The diagnosis is performed by taking tests once hypoglycemia is detected (traditionally called a 'critical sample') and as well as hypoglycemia, showing low ketonemia and high insulin or C-peptide values. Cortisol levels may also be elevated as a counterregulatory physiological response to hypoglycemia, but if other alterations such as cortisol and low growth hormone levels are documented, it is prudent to perform additional studies to rule out congenital hypopituitarism.

When both entities coexist, an attempt should be made to unify their diagnosis. We present the case of a patient who in the context of persistent neonatal hypoglycemia with clinical findings suggesting hypopituitarism, was diagnosed with a mutation in the *FOXA2* gene (*Forkhead Box A2*).

Keywords: *infant, hyperinsulinism, congenital panhypopituitarism, genes, non-acquired combined pituitary hormone deficiency.*

Introducción

El hiperinsulinismo congénito es la causa más frecuente de hipoglucemia neonatal persistente en recién nacidos. La identificación y el manejo apropiados y tempranos de esta entidad son muy importantes para evitar episodios de hipoglucemia grave y así prevenir las secuelas neurológicas asociadas. Como causas genéticas de hiperinsulinis-

mo se han descrito mutaciones en los genes *ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*, *HADH*, *UCP2*, *HNF4A*, *HNF1A*, *MCT1*, *HK1* y *PGM1*. Aunque es una patología rara, en países con alta tasa de consanguinidad (como el nuestro) su incidencia puede ser tan alta como en 1 de cada 2.500 nacidos vivos⁽¹⁾. La clave para su diagnóstico consiste en identificar una hipoglucemia hipocetósica con valores elevados de insulina e hiperrespuesta a la aplicación de glucagón. Sin embargo, el déficit de cortisol y de hormona de crecimiento también puede producir resultados similares en la muestra crítica y evidenciar casos de hipoglucemia hipocetósica grave.

El hipopituitarismo se define como una disminución en la producción de hormonas hipofisarias, ya sea por alteración de la glándula hipófisis o el hipotálamo. El desarrollo de la glándula hipófisis está altamente regulado por factores de transcripción, como *HESX1*, *PROP1*, *LHX3*, *LHX4*, *PITX1*, *PITX2*, *OTX2*, *SOX2* y *SOX3*, cuyas mutaciones se han descrito tanto en ratones como en humanos; sin embargo, la mayoría de los pacientes con hipopituitarismo permanecen sin un diagnóstico genético claro.

Se han descrito mutaciones en heterocigosis en el gen *FOXA2* (*Forkhead Box A2*) en pacientes con hipopituitarismo congénito, hiperinsulinismo congénito y alteraciones gastrointestinales.

Este gen se localiza en el cromosoma 20p11 y su proteína pertenece a una familia de proteínas de unión al ADN. *FOXA2* es necesario para la formación eficiente de células progenitoras pancreáticas en humanos⁽²⁾. Su papel en la secreción de insulina por las células beta maduras se ha demostrado en modelos animales con mutaciones específicas del mismo.

Materiales y métodos

La información clínica se consiguió de forma retrospectiva. Se obtuvieron muestras de sangre del paciente durante la hospitalización y el seguimiento ambulatorio. Se formalizó un consentimiento informado para la publicación de este caso.

Información del paciente

Presentamos el caso de un recién nacido a término, de 40 semanas y 3 días. La madre tuvo un embarazo controlado y estudios infecciosos negativos, ecografías antenatales que informaron de hidronefrosis sin otros hallazgos. El parto fue por cesárea debido a un estado fetal no tranquilizador y a la rotura de las membranas ovulares, con Apgar de 9/10 y luego de 10/10 a los cinco minutos, peso al nacer de 3.380 g y talla de 50 cm. La hemoclasiificación

fue O Rh positivo y la madre era A Rh positiva. La tirotropina neonatal tomada del cordón umbilical fue de 9,7 µU/mL.

A las 10 horas de vida, durante el alojamiento conjunto con su madre, notaron hipotermia y succión pobre, por lo que realizaron glucometría que mostró 'low', y se decidió complementar con fórmula de 20 kcal/onzas con nuevo control de la glucemia de 54 mg/dL y posterior de 41 mg/dL. Se hospitalizó en la unidad neonatal, con líquidos dextrosados (dextrosa al 10%) con un flujo metabólico inicial de 7 mg/kg/minuto y lactancia materna. Persistía con hipoglucemias, por lo que requirió aumento del flujo metabólico a 8,5 mg/kg/minuto y se le remitió a nuestra institución para valoración por endocrinología ante la hipoglucemia persistente y hallazgos en el examen físico de micropene. Ingresó en nuestra institución estable hemodinámicamente, con glucometría de ingreso de 48 mg/dL, llanto fuerte, buena succión, fontanela anterior normotensa, testículos no descendidos, micropene por longitud de 1 cm desde la base. Se le trasladó a la unidad de cuidados intensivos neonatal por glucometría inferior a 50 mg/dL a pesar de infusión con dextrosa y flujo metabólico de 10 mg/kg/minuto; en la unidad, el paciente persistía con glucometrías bajas, por lo que requirió incrementos de flujo metabólico hasta 13,6 mg/kg/minuto.

Conocido por el servicio de endocrinología pediátrica al cuarto día de vida (18.01.2021), se revisaron los valores de muestra crítica compatibles con hipopituitarismo, pero, adicionalmente, con insulina no suprimida y cuerpos cetónicos bajos, lo que sugería, además, un hiperinsulinismo congénito. Se solicitó consejo por genética ante la posible alteración del gen *FOXA2*. Inicialmente se trató sólo con hidrocortisona 10 mg/m²/día; sin embargo, por persistencia de hipoglucemias, se inició diazóxido 6 mg cada ocho horas (5 mg/kg/día).

La resonancia de silla turca confirmó microhipófisis con ausencia del infundíbulo hipofisario y neurohipófisis ectópica. Se le evaluó por oftalmología, que descartó displasia septoóptica. El paciente presentaba respuesta adecuada al tratamiento médico y toleraba la suspensión de los líquidos endovenosos. La estancia hospitalaria total fue de 28 días, durante la cual presentó sepsis e infección urinaria tratadas con evolución satisfactoria.

Egresó del hospital con levotiroxina 25 µg cada día, hidrocortisona 1 mg vía oral cada ocho horas (15 mg/m²/día), diazóxido 6 mg vía oral cada ocho horas (6 mg/kg/día) e hidroclorotiacida 2 mg vía oral cada 24 horas, con indicación de seguimiento ambulatorio por endocrinología pediátrica para luego realizar reposición de testosterona y hormona de

crecimiento, y seguimiento por genética para estudio molecular.

La secuenciación exómica completa demostró una variante en heterocigosis en el gen *FOXA2*, c.661G>T p.(Asp221Tyr), asociada a hipopituitarismo congénito de herencia autosómica dominante; aunque el informe la consideró de significado incierto, la clínica del paciente orientaba a una variante patógena.

Actualmente, el paciente, de 2 años y 5 meses, quien ha continuado controles semestrales con endocrinología pediátrica, tiene buena evolución y buen control metabólico. Está en tratamiento con diazóxido 6 mg cada ocho horas, hidrocortisona 1,5 mg cada ocho horas (10 mg/m²/día), hidroclorotiazida 2 mg cada 24 horas, levotiroxina 25 µg durante cinco días y 50 µg dos días de la semana y testosterona tres dosis de 25 mg. Recientemente ha comenzado con hormona del crecimiento por demoras administrativas con su asegurador.

La línea de tiempo se puede observar en la figura, y la evaluación del diagnóstico, en las tablas 1-3.

Discusión

Presentamos el caso de un paciente con clínica de hipopituitarismo (ictericia, micropene e hipoglucemia), con una muestra crítica que confirma la sospecha diagnóstica, pero que adicionalmente sugiere un hiperinsulinismo congénito. Aunque inicialmente consideramos que su hipoglucemia hipocetósica era sólo consecuencia de su alteración hipofisaria, la pobre respuesta de la hipoglucemia después de

los reemplazos hormonales nos aclaró que el hiperinsulinismo era un diagnóstico adicional.

Aunque el hiperinsulinismo congénito es la causa más frecuente de hipoglucemia en el período neonatal, la asociación con alteraciones craneofaciales u otras anomalías endocrinas debe motivar al clínico en la búsqueda de una etiología común y no considerarlo como condiciones aisladas. Llegar al diagnóstico inicialmente no es fácil; el hipopituitarismo puede enmascarar el hiperinsulinismo por la falta de activación adecuada de la cetogenia durante la hipoglucemia y la respuesta parcial al tratamiento instaurado puede encender alarmas sobre otra causa subyacente que aún no se haya considerado. En nuestro paciente, la hipoglucemia fue el primer síntoma inicial, seguido de un examen físico minucioso en el que llamaron la atención las alteraciones genitales, por lo que se decidió realizar estudios de extensión⁽¹⁾.

La ontogenia y el desarrollo de la hipófisis son un proceso fascinante y altamente complejo. En él intervienen factores y moléculas de transcripción, que regulan la expresión de genes específicos que guían el destino celular, llevando a la especificación y diferenciación celular que compone la glándula⁽³⁾. Hasta ahora, se han descrito más de 30 genes involucrados en la formación de la hipófisis, que podían verse implicados en el hipopituitarismo congénito⁽⁴⁾. Hacia 2016, estudios en modelos animales mostraban que la ablación del gen *FOXA2* alteraba el desarrollo pancreático y generaba un desequilibrio en la relación β/α, hipoglucagonemia profunda, hiperinsulinemia inapropiada e hipoglucemia⁽⁵⁾. Giri et al, en 2017, realizaron uno de los primeros informes sobre la mutación de gen *FOXA2* en un paciente con hipopituitarismo e hiperinsulinismo congénito,



Figura 1. Línea de tiempo.

Tabla 1. Resultados de los estudios durante la hospitalización.

	2 días de vida	4 días de vida	6 días de vida	10 días de vida
	Muestra crítica			
Glucosa	36 mg/dL			
Insulina	2,5 µUI/mL			
Cuerpos cetónicos	0,1 mmol/L			
Cortisol	1,3 µg/dL			
GH	2,8 ng/mL			
ACTH		3,7 pg/mL		
Prolactina		52,78 ng/mL		
TSH		4,58 mUI/L		
T ₄ libre		0,89 ng/dL		0,41 ng/dL
LH			0,02 mUI/mL	
FSH			0,11 mUI/mL	
Testosterona total			22,93 ng/dL	
Amonio	143			
Resonancia de la silla turca	Microhipófisis, ausencia del infundíbulo hipofisario y neurohipófisis ectópica (no se identifican otras malformaciones de la línea media). El resto del estudio, dentro de los límites normales			
Ecografía testicular	Testículos no descendidos en el canal inguinal correspondiente			
CentoXome	Sólo se identifica variante en heterocigosis en el gen FOXA2, c.661G>T p.(Asp221Tyr), asociado a hipopituitarismo congénito de herencia autosómica dominante.			

ACTH: corticotropina; FSH: folitropina; GH: hormona del crecimiento; LH: lutropina; T₄: tiroxina; TSH: tirotropina.

Tabla 2. Seguimiento de la velocidad de crecimiento.

Edad	Talla (cm)	Desviación estándar Talla/edad	Peso (g)	Desviación estándar Peso/edad	Velocidad de crecimiento (cm/año)
Nacimiento 14.01.2021	30		3.380		
8 meses 09.09.2021	62	-3,79	7.360	-1,37	
10 meses 11.11.2021	64	-4,01	8.520	-0,64	
13 meses 23.02.2022	68	-3,79	9.180	-0,73	
16 meses 25.05.2022	69,5	-4,24	9.340	-1,13	
22 meses 15.12.2022	70,5	<- 5DE	9.400	-2,11	
28 meses 22.06.2023	81	-3,08	9,8	-1,87	18 cm/año

Tabla 3. Seguimiento de la analítica.

	23 meses	24 meses	29 meses
Somatomedina C (ng/mL)	<15		64,9
Testosterona total (ng/dL)			5,8
TSH			
T ₄ libre (ng/dL)	0,76		0,97
HbA1c (%)			4,5
Glucemia en ayunas (mg/dL)	57		60
Sodio	139		140
Potasio	4,5		4,4

HbA1c: hemoglobina glucosilada; T₄: tiroxina; TSH: tirotropina.

dismorfias craneofaciales y malformaciones de órganos derivados del endodermo (hígado, pulmón y tracto gastrointestinal)⁶⁾.

Describimos el caso de un paciente con una mutación en heterocigosis en el gen *FOXA2*, c.661G>T p.(Asp221Tyr), que demuestra la trascendencia del papel que desempeña este gen en la regulación de la función y el desarrollo, tanto del páncreas como de la hipófisis, y resalta al tiempo la importancia de una evaluación diagnóstica exhaustiva, un tratamiento apropiado y oportuno de la hipoglucemia neonatal y cómo los estudios genéticos nos llevan a practicar una medicina de precisión.

Conclusión

Los avances en los estudios moleculares y genéticos permiten realizar diagnósticos de precisión en pacientes con características clínicas y bioquímicas que no encajan dentro de un mismo síndrome o una condición un poco más conocida. En la práctica clínica, la asociación con alteraciones craneofaciales u otras anomalías endocrinas debe motivar al clínico a la búsqueda de una etiología común, como en este caso.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidenze Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Vajravelu ME, De León DD. Genetic characteristics of patients with congenital hyperinsulinism. *Curr Opin Pediatr* 2018; 30: 568–575.
2. Lee K, Cho H, Rickert RW, Li QV, Pulecio J, Leslie CS, et al. *FOXA2* is required for enhancer priming during pancreatic differentiation. *Cell Rep* 2019; 28: 382-93.e7.
3. Xatzipsalti M, Voutetakis A, Stamoyannou L, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Congenital hypopituitarism: various genes, various phenotypes. *Horm Metab Res* 2019; 51: 81-90.
4. Vishnopska SA, Mercogliano MF, Camilletti MA, Mortensen AH, Braslavsky D, Keselman A,

et al. Comprehensive identification of pathogenic gene variants in patients with neuroendocrine disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 1956-76.

5. Wu Z, Fei A, Liu Y, Pan S. conditional tissue-specific *foxa2* ablation in mouse pancreas causes hyperinsulinemic hypoglycemia. *Am J Ther* 2016; 23: e1442-8.
6. Giri D, Vignola ML, Gualtieri A, Scagliotti V, McNamara P, Peak M, et al. Novel *FOXA2* mutation causes hyperinsulinism, hypopituitarism with craniofacial and endoderm–derived organ abnormalities. *Hum Mol Genet* 2017; 26: 4315-26.



Premios y Becas de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (F.S.E.E.P) 2024

FSEEP Awards 2024

Entregados en el 46 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica
(*Las Palmas de Gran Canaria, 8-10 de mayo de 2024*)

Beca FSEEP de Investigación Básica en Endocrinología Pediátrica 2024

Proyecto: '**Generación y caracterización del modelo de ratón *Ccdc142-knockout*: un nuevo gen candidato de polidactilia postaxial y talla baja**'.

Solicitante: Elsa Lucas Castro, INGEMM, Hospital Universitario La Paz. Madrid.

M.ª Cristina Azcona San Julián, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona.

M.ª Consuelo Sánchez Garre, Hospital de Terrassa, Terrassa.

Rosaura Leis Trabazo, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela.

Ana Pilar Nso Roca, Hospital Universitario de San Juan, Alicante.

María Uíz Del Campo, Hospital San Pedro, Logroño.

Beca FSEEP de Investigación Clínica en Endocrinología Pediátrica 2024

Proyecto: '**Estudio clínico, bioquímico y genético de pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica mediante secuenciación masiva**'.

Solicitante: Mariana Jesús Gomes Porras, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga.

Colaboradores:

Isabel González Casado, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Ángel Campos Barros, INGEMM, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Beca FSEEP para la Cooperación al Desarrollo en Endocrinología Pediátrica 2024

Proyecto: '**Unidad de diabetes del servicio de pediatría Anidan/Pablo Horstmann en el Hospital Público del Condado en Lamu (Kenia)**'.

Presentado por: Susana Ares Segura, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Beca FSEEP de Intercambio en Servicio y/o Unidades de Endocrinología Pediátrica 2024

(patrocinada por Sandoz)
Desierta.

Beca FSEEP José Igea 2024

(patrocinada por Pfizer)

Proyecto: '**Evaluación de la eficacia y seguridad del tratamiento con gonadotrofinas para la inducción puberal en adolescentes con hipogonadismo hipogonadótropo masculino**'.

Solicitante: María Clemente León, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Beca FSEEP Proyecto de Investigación Clínica 'Gabriela Morreale' 2024

Proyecto: '**Importancia de la microbiota intestinal y la función cognitiva en la obesidad infantil**'.

Coordinadora: Judit Bassols Casadevall, Institut d'Investigació Biomèdica, Girona.

Colaboradores:

María José Rivero Martín, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid.

Colaboradores:

Laura Sayol Torres, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.
Ariadna Campos Martorell, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.
Paula Fernández Álvarez, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.
Judith González Morla, Hospital de Palamós., Palamós
Nuria González Llorens, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.
Pilar Gussinye Canabal, Hospital de Mollet, Mollet.
Eduard Mogas Viñals, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.
Diego Yeste Fernández, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Premio FSEEP a la Investigación en Endocrinología Pediátrica y Crecimiento 2024

(patrocinado por Merck Serono)

Primer premio: 'Molecular basis of normal and pathological puberty: from basic mechanisms to clinical implications'

Jesús Argente, Leo Dunkel, Ursula B. Kaiser, Ana C. Latronico, Alejandro Lomniczi, Leandro Soriano-Guillén, Manuel Tena-Sempere.

Lancet Diabetes Endocrinol 2023; 11: 203-16.

Presentado por Jesús Argente. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.

1.^{er} accésit: 'Altered insulin secretion dynamics relate to oxidative stress and inflammasome activation in children with obesity and insulin resistance'

González-Domínguez A, Belmonte T, Domínguez-Riscart J, Ruiz-Ocaña P, Muela-Zarzuela I, Saez-Benito A, Montañez-Martinez R, Mateos RM, Lechuga-Sancho AM.

J Transl Med 2023; 21: 559.

Presentado por Alfonso Lechuga Sancho. Hospital Universitario Puerta del Mar. Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz. Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz, Cádiz.

2.^º accésit 'Genetic and natural history of non-pancreatectomized patients with congenital hyperinsulinism due to variants in ABCC8'

Clemente M, Cobo P, Antolín M, Campos A, Yeste D, Tomasini R, Caimari M, Masas M, García- Arumí E,

Fernández-Cancio M, Baz-Redón N, Camats-Tarrue-lla N.

J Clin Endocrinol Metab 2023; 108 :e1316-28.

Presentado por María Clemente León. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

Becas FSEEP Anne-Marie Kappelgaard a la investigación en Endocrinología Pediátrica 2024

(patrocinadas por Novo Nordisk)

Proyecto: **'Expresión de los miRNA leucocitarios y su relación con la obesidad infantil'**.

Solicitante: Abel López Bermejo. Hospital Dr. Josep Trueta, Girona.

Proyecto: **'Estudio de viabilidad de Salud Digital para el apoyo emocional y autogestión dirigido a cuidadores de niños con diabetes de tipo 1'**.

Solicitante: Antonio de Arriba Muñoz. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Premio a la mejor comunicación oral del Congreso FSEEP 2024

'Papel de la metilación de Aspg (asparaginasa) en el desarrollo de obesidad infantil'.

Gómez-Villarrubla A¹; Niubó M¹; Mas-Parés B¹; Carreras-Badosa G¹; Bonmatí A²; Martínez-Calcerrada JM³; Díaz-Roldán F²; Ibañez L⁴; López-Bermejo A⁵; Bassols J¹.

¹ Fundació Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta (IDIBGI), Girona.

² Hospital Dr. Josep Trueta, Girona.

³ Instituto de Medicina Legal, Girona.

⁴ Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat.

⁵ Fundació Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta (IDIBGI) y Hospital Dr. Josep Trueta, Girona.

Premio al mejor póster del Congreso FSEEP 2024

'Exposición a bisfenol A y otros fenoles sintéticos y adelanto de signos puberales en niñas: un estudio de casos y controles multicéntrico'.

Ventura Wichner PS¹; Freire C²; Olivas A³; Castiello F⁴; Suárez B⁵; Escribano A⁶; Torrebias M⁷; Corripio R⁸; Riaño I⁹; Bosch Z¹⁰; Herrero X¹¹.

¹ Instituto de Salud Global, Barcelona.

- ² Departamento de Medicina Legal, Toxicología y Antropología Física, Universidad de Granada, Granada.
- ³ Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibls.GRANADA), Granada.
- ⁴ Unidad Pediátrica, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona.
- ⁵ Departamento de Química Analítica, Universidad de Granada.
- ⁶ Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.
- ⁷ Hospital Universitari de Vic, Vic.
- ⁸ Corporación Parc Taulí Hospital, Sabadell.
- ⁹ Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.
- ¹⁰ HM Nens Hospital, Barcelona.
- ¹¹ Hospital Sant Jaume, Calella.
- ² Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Araba, Vitoria.
- ³ Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Navarra, Pamplona.
- ⁴ Endocrinología Pediátrica. Hospital Quirón Salud. Barcelona, Barcelona.
- ⁵ Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.
- ⁶ Endocrinología Pediátrica. Hospital Infanta Sofía, Madrid.
- ⁷ Endocrinología Pediátrica. Clínica Universidad de Navarra, Madrid.
- ⁸ Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela.

Publicado en: Rev Esp Endocrinol Pediatr 2023; 14: 22-30.

Premio al mejor caso clínico:

‘Cuando la hipercolesterolemia no responde a las estatinas: sitosterolemia’.

Autores: Lourdes Rey Cordo¹, Iris González Caba-leiro¹, José Luis Chamorro Martín¹, Olga Lores González², Mercedes Castaño Garrido², Ana Concheiro Guisán².

¹ Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo.

² Servicio de Pediatría. Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo.

Publicado en: Rev Esp Endocrinol Pediatr 2023; 14:52-57.

Resumen de resultados de las BECAS 2022 y 2023 de la F.S.E.E.P

Presentados en el 46 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica.
(Las Palmas de Gran Canaria, 8-10 de mayo de 2024)

- **Beca de Investigación Básica Gabriela Morreale 2022 de la F.S.E.E.P**
- **Beca de Investigación Clínica en Endocrinología Pediátrica 2023 de la F.S.E.E.P**
- **Beca José Igea 2023**
- **Beca de Investigación Básica en Endocrinología Pediátrica 2023 de la F.S.E.E.P**

Resistencia a la levotiroxina en niños y adolescentes: identificación de bioindicadores para el tratamiento dirigido del hipotiroidismo con $T_4 + T_3$

Resistance to levothyroxine in children and adolescents: identification of biomarkers for the targeted treatment of hypothyroidism with $T_4 + T_3$

José Carlos Moreno¹, María Chueca Guindulain², Paula Casano³, Gema Grau Bolado⁴, José Ignacio Perales⁵, Ariadna Campos⁶, Isabel González-Casado⁷, Amparo Rodríguez⁸, Susana Ares⁷

¹ Laboratorio Molecular de Tiroides. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Hospital Universitario la Paz. Madrid (España)

² Hospital Virgen del Camino. Pamplona (España)

³ Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona (España)

⁴ Hospital de Cruces. Bilbao (España)

⁵ Hospital Miguel Servet. Zaragoza (España)

⁶ Hospital Vall d'Hebron. Barcelona (España)

⁷ Hospital Universitario La Paz. Madrid (España)

⁸ Hospital Gregorio Marañón. Madrid (España)

Introducción

La levotiroxina es actualmente la formulación más utilizada para el tratamiento del hipotiroidismo en todo el mundo. Es un fármaco seguro y eficaz para restaurar el estado eutiroideo en la mayoría de los pacientes con hipotiroidismo, incluidos los niños con hipotiroidismo congénito⁽¹⁾. Sin embargo, en la endocrinología de adultos se ha demostrado que existe una forma de 'resistencia' a la hormona tiroidea exógena (RHT, o RETH por sus siglas en inglés) en el 5-10% de la población hipotiroidea, particularmente en pacientes sometidos a tiroidectomía^(2,3). A pesar del correcto cumplimiento del tratamiento con levotiroxina, los pacientes afectados se quejan de forma persistente de síntomas como letargo, déficit de concentración, ansiedad y nerviosismo, que se resumen en un estado de malestar físico y psíquico. Las Asociaciones de Tiroides Europea y Americana reconocen este fenómeno y publicaron de forma independiente directrices sobre cómo abordar el problema, incluidas reco-

mendaciones para modificar la estrategia de sustitución hormonal, desde la clásica levotiroxina aislada a otra combinada con levotiroxina + triyodotironina (T_3), en determinadas circunstancias clínicas^(2,3). Reconocer y sospechar tales circunstancias clínicas es muy importante, ya que la tiroxina (T_4) libre (parámetro más utilizado para determinar si realmente existe el hipotiroidismo) puede mostrarse normal en el suero (o incluso elevada yatrógenamente), lo que hace que la resistencia a la levotiroxina corra el riesgo de pasar desapercibida en la práctica clínica. Un alto índice de sospecha de una RHT es esencial en los endocrinólogos pediátricos, puesto que, dependiendo de su edad, nuestros pacientes hipotiroideos son incapaces de expresar correctamente su letargo, falta de concentración, ansiedad o nerviosismo. Por esto es crucial la identificación de biomarcadores sensibles y fiables, aplicables a la práctica clínica, que indiquen que un paciente hipotiroideo pediátrico con levotiroxina aislada pueda presentar una RHT de forma inequívoca. Sin embargo, hasta fechas muy recientes no se había identificado un biomarcador, asequible y seguro en clínica, que nos indicara que un paciente tiene un problema de desyodación de T_4 a T_3 , la hormona tiroidea activa, y, por tanto, un hipotiroidismo tisular: un hipotiroidismo que ocurre exclusivamente en los tejidos periféricos, lugares donde son enzimáticamente activas las desyodadas de yodotironinas de tipo I (D1) y de tipo II (D2).

Correspondencia:

José Carlos Moreno

Laboratorio Molecular de Tiroides, Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid, España
E-mail: josecarlos.moreno@salud.madrid.org

Situación en pediatría

Nos podemos preguntar razonablemente cómo podemos abordar este fenómeno en la atención endocrinológica pediátrica. ¿Puede la RHTE ocurrir exclusivamente en adultos con hipotiroidismo y no en niños que usan el mismo medicamento? ¿Hasta qué punto podemos suponer que los niños y adolescentes hipotiroides que se han sometido a tiroidectomía (por bocio compresivo, enfermedad de Graves o cáncer de tiroides) están 'exentos' de experimentar RHTE? Y, como caso pediátrico particular, ¿cómo puede afectar la resistencia a la levotiroxina a los niños con agenesia congénita de la glándula tiroidea, pues nunca pudieron sintetizar el habitual 10% de hormona tiroidea en forma de T_3 ? En ausencia de un consenso internacional sobre la mejor forma de detectar la RHTE, es concebible que los pediatras se enfrenten al desafío adicional de sospechar una RHTE en niños con hipotiroidismo bajo levotiroxina que no pueden comunicar adecuadamente su estado de malestar.

Fisiopatología de la resistencia a la hormona tiroidea exógena

Aún no se ha establecido completamente la fisiopatología global de la resistencia a la T_4 exógena. Sin embargo, el hecho de que los síntomas de RHTE, similares a los del hipotiroidismo clásico, sean concomitantes con un 'eutiroidismo de T_4 ' en el suero, llevó a la hipótesis de que la RHTE genera un tipo de hipotiroidismo que sólo existe en los tejidos. La activación y la inactivación de la hormona tiroidea se realizan en los tejidos locales mediante tres selenoenzimas diferentes: las desyodadas de yodotironina D1, D2 y D3 (codificadas desde los genes *DIO1*, *DIO2* y *DIO3*, respectivamente). Mientras que D1 y D2 convierten la T_4 en T_3 (la forma activa de la hormona tiroidea), D3 convierte T_4 y T_3 en T_3 reversa y T_2 (3,5-diyodotironina), metabolitos inactivos para la transcripción de genes diana (Figura 1). La presencia de cada desyodasa es diferente en diferentes tejidos: D1 es muy importante en el hígado, D2 está principalmente en la hipófisis (regulando la retroalimentación negativa de la tirotropina), el cerebro y los músculos, y D3 se expresa en el cerebro.

Curiosamente, los ratones *knockout* del gen *Dio2* (que codifica D2) presentan resistencia hipofisaria a los efectos de la T_4 exógena, lo que sugiere que los defectos de RHTE y las desyodadas también podrían estar relacionados causalmente en humanos. Sin embargo, hasta fechas muy recientes no se han encontrado defectos en los genes *DIO1*, *DIO2* o *DIO3* humanos. Recientemente, dos descubrimientos importantes han arrojado luz sobre la causa y los mecanismos de la resistencia a la levo-

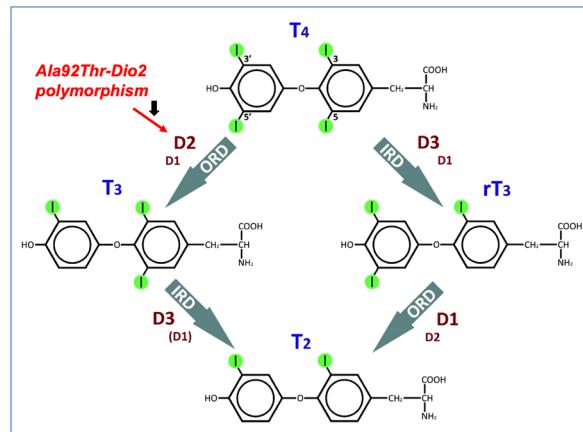


Figura 1. Rutas de desyodación de yodotironinas en los tejidos. D1, D2 y D3: enzimas desyodadas de tipos 1, 2 y 3. D2 es la enzima más eficiente en la activación de T_4 a T_3 a través de la desyodación del anillo externo (ORD). D3 es la enzima más eficiente inactivando T_4 a T_3 reversa, y T_3 a T_2 por desyodación del anillo interno (IRD). D1 es capaz de ambas actividades, pero es más eficiente en la desyodación del anillo externo (ORD) que del interno (IRD). El polimorfismo Ala92 de la D2 reduce su capacidad para generar T_3 en un modelo murino de hipotiroidismo cerebral local.

tiroxina en humanos y ratones. Castagna et al demostraron que un polimorfismo humano muy frecuente en *DIO2* (Ala92Thr-D2) reduce la actividad de la enzima *in vitro* y genera menos T_3 que la enzima de tipo salvaje bajo los estímulos adecuados⁽⁴⁾. También demostraron por primera vez que pacientes adultos tiroidectomizados y tratados con levotiroxina que portan el polimorfismo Ala92Thr en D2 tenían T_3 significativamente más bajas en el suero, en comparación con sus niveles previos a su cirugía⁽⁴⁾. Estos hallazgos muestran inequívocamente que ciertos polimorfismos frecuentes en *DIO2* son 'funcionales' y pueden afectar al metabolismo de la hormona tiroidea, reflejándose en los parámetros séricos. La pregunta sigue siendo si tales polimorfismos pueden realmente obstaculizar el estado eutiroideo de los tejidos, especialmente el cerebro, en pacientes hipotiroides que toman sólo levotiroxina. Esta hipótesis ha sido demostrada en un artículo fundamental de Jo et al, donde se demuestra que ratones con expresión cerebral específica de la variante Ala92 de D2 presentan efectivamente un hipotiroidismo cerebral, pero no en el suero⁽⁵⁾. Además, demostraron que la proteína anómala de D2 es retenida en el retículo endoplásmico, lo que causa estrés del retículo endoplásmico, lo que desencadena un exceso de degradación de esta desyodasa mutante. De gran relevancia clínica, estos autores realizaron pruebas de comportamiento en los roedores y demostraron que el hipotiroidismo cerebral era depen-

diente de T_3 , y causaba un fenotipo de mala memoria, ansiedad y miedo, que remedaba las quejas psicológicas en los pacientes con RHTE.

Diagnóstico de la resistencia a la hormona tiroidea exógena, un reto clínico

Desde el punto de vista de la aplicación clínica a pacientes, la mejor noticia de los hallazgos mencionados es que el ‘fenotipo hipotiroideo-cerebral’ de los ratones Ala92-D2 puede ser revertido mediante la administración de $T_4 + T_3$ (o una chaperona del retículo endoplasmático), pero no con T_4 aislada, que no puede remediar los síntomas del hipotiroidismo cerebral de T_3 . Estos elegantes trabajos representan un tema de reflexión para los endocrinólogos, pero especialmente para los endocrinólogos pediátricos, responsables del cuidado de los niños hipotiroideos que no pueden comunicar de manera integral los síntomas típicos de la RHTE. Sin embargo, queda identificar un método eficaz para identificar qué pacientes hipotiroideos en la clínica tienen RHTE y, por tanto, podrían beneficiarse de un tratamiento combinado de $T_4 + T_3$, esto es, se necesita un biomarcador de RHTE en pacientes bajo levotiroxina. Recientemente, nuestro grupo ha analizado en el suero las tres yodotironinas (T_4 , T_3 y T_3 reversa) en pacientes adultos y pediátricos con alta sospecha de RHTE, y revelado que la ratio sérica de T_3 y T_3 reversa (T_3/T_3 reversa) disminuida es el mejor biomarcador para identificar a pacientes hipotiroideos con RHTE⁽⁶⁾.

Muy recientemente, nuestro grupo ha identificado las primeras mutaciones patógenas en *DIO1* en pacientes adultos con RHTE. Estos dos hallazgos representan la clave para un tratamiento con $T_4 + T_3$ dirigido a pacientes con certeza clínica y genética de RHTE. Pero antes, ha de demostrarse en ensayos clínicos controlados la eficacia del tratamiento combinado de $T_4 + T_3$, o bien de otras modalidades propuestas, como las chaperonas de retículo endoplasmático (como el ácido 4-fenilbutírico, ya empleado en niños con metabolopatías) en la resolución de la resistencia hormonal y todos los síntomas hipotiroideos que conlleva, que es el objetivo final que perseguimos con este proyecto.

Objetivos

- Identificar a niños y adolescentes con sospecha de RHTE a través de la ratio tirotropina/ T_4 libre y confirmar el diagnóstico a través de tres biomarcadores: T_3/T_4 , T_3 reversa/ T_4 y T_3/T_3 reversa, y determinar cuál de ellos es el más sensible en la identificación de la RHTE pediátrica.

- Analizar la prevalencia de estos defectos de resistencia a la levotiroxina en población pediátrica y adolescente, así como la etiología del hipotiroidismo que llevó a la necesidad de tratamiento sustitutivo con levotiroxina.
- Determinar si los pacientes con RHTE son portadores o no del polimorfismo de Ala92Thr en el gen *DIO2*, y estudiar la base genética de este fenómeno en otras desyodadas y en genes cuya función es el mantenimiento de la homeostasis del retículo endoplasmático, a través de un panel de secuenciación masiva.
- Realizar, a futuro, un ensayo clínico controlado en niños mayores de 3 años y adolescentes con RHTE (confirmada por clínica y por biomarcadores: *ratios* de yodotironinas) para determinar las posibles ventajas de la terapia combinada $T_4 + T_3$ o de chaperonas.

Metodología

La sospecha de RHTE se determinó con una ratio de tirotropina/ T_4 libre⁽⁶⁾, o bien una imposibilidad de normalizar la tirotropina con dosis habituales de levotiroxina.

La confirmación de la RHTE se llevó a cabo con la determinación sérica de T_4 , T_3 y T_3 reversa totales por radioinmunoensayo de manera centralizada y, en paralelo, con la determinación local en cada hospital de las hormonas libres T_4 , T_3 y T_3 reversa, y se calcularon las ratios T_3/T_4 , T_3 reversa/ T_4 y T_3/T_3 reversa en fase eutiroidea del defecto (aceptando una hipertiropinemia moderada <10 mU/L). Los rangos que se deben aplicar sobre la normalidad de las ratios son los ya descritos⁽⁶⁾.

Se compararon las *ratios* de hormonas totales y libres para definir el método de referencia del diagnóstico actual de RHTE a través de radioinmunoensayo.

Se estudió genéticamente a los niños afectos de RHTE tanto para polimorfismos frecuentes en la D2 como para defectos genéticos en otras desyodadas y factores como SECISBP2, que ayudan a la síntesis de selenoproteínas, y también genes de la homeostasis del retículo endoplasmático, a través de un panel dirigido de tiroides con 490 genes (TiroSeq-V2).

El planteamiento más adecuado del ensayo clínico en fase II, consensuado con expertos en farmacología clínica, es un ensayo de tipo ‘add-on’ con dos brazos experimentales y tres fases de evaluación clínica y analítica, como se representa esquemáticamente en la figura 2.

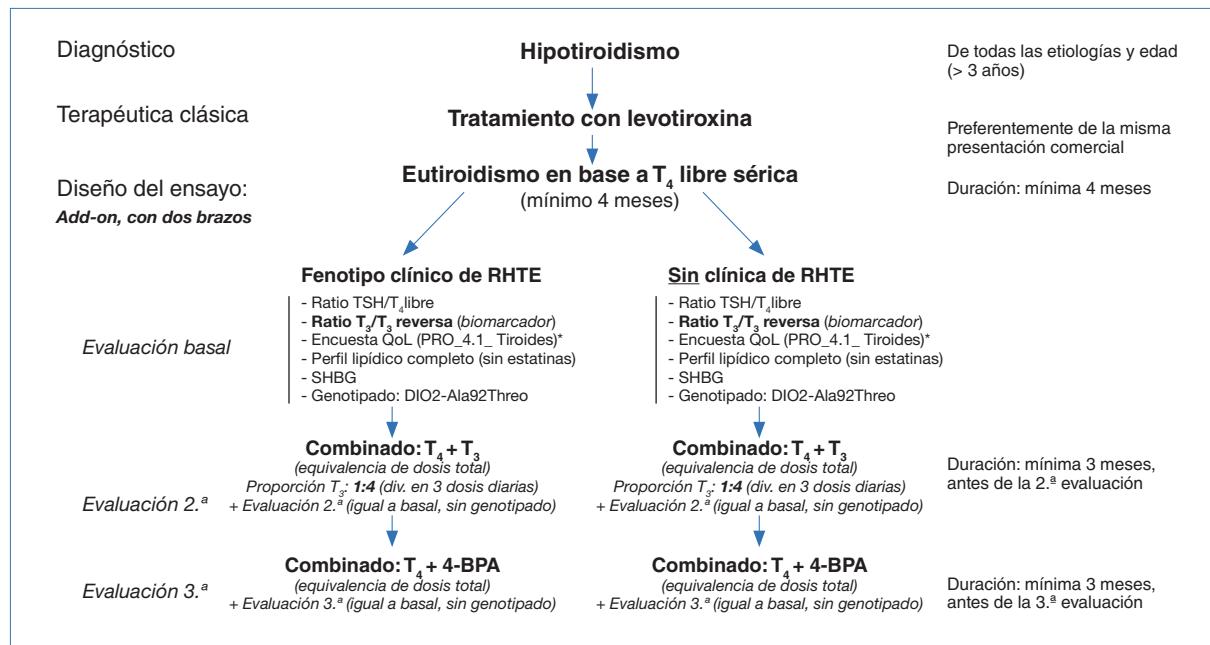


Figura 2. Propuesta de ensayo clínico en pacientes hipotiroideos con RHTE para testar la eficacia individual de terapia combinada ($T_4 + T_3$) y chaperonas.

Resultados

En el momento actual del desarrollo del proyecto, hemos identificado una cohorte de 13 niños hipotiroideos españoles con sospecha de RHTE, a quienes se caracterizó clínicamente y se estudió la homeostasis tisular tiroidea. Se determinaron la tirotropina y la T_4 libre por quimioluminiscencia y las yodotironinas totales T_3 , T_4 y T_3 reversa por radioinmunoensayo. Se calculó la ratio tirotropina/ T_4 libre (en mU/L y pmol/L) en el momento de la sospecha clínica, y las tres ratios de yodotironinas totales: T_3/T_4 (en nmol/L $\times 10^3$), T_3 reversa/ T_4 (en nmol/L $\times 10^{-2}$) y T_3/T_3 reversa (en nmol/L) para la confirmación diagnóstica de RHTE, comparado con rangos establecidos en unidades internacionales. Se calculó la dosis de levotiroxina en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ en el momento de las determinaciones. Genéticamente, se estudió a los pacientes por secuenciación de nueva generación con un panel tiroideo de diseño propio (TiroSeq-v2).

Los pacientes con RHTE tenían una edad entre 6 meses y 5 años. La etiología del hipotiroidismo subyacente fue múltiple, y predominaron las disgenesias tiroideas (41%; tres agenesias, dos hipoplasias), las dishormonogenias con glándula *in situ* (33%; dos hipotiroidismos congénitos bociogénos y dos hipertiropinemias congénitas), el síndrome de Danon (15%; dos pacientes) y el síndrome eutiroideo enfermo durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos (1%; un paciente).

En la sospecha clínica, la media de tirotropina/ T_4 libre estaba muy elevada en todos los pacientes: $0,38 \pm 0,2$ (normal: 0,027-0,13). En el diagnóstico

de RHTE, la ratio T_3/T_4 estaba disminuida en 3/11 pacientes, con una media de $14 \pm 6,4$ (normal: 11,3-15,3), la T_3 reversa/ T_4 estaba aumentada en 8/10 pacientes (media: $0,66 \pm 0,3$; normal: 0,43-0,49), y la T_3/T_3 reversa, invariablemente disminuida en todos los pacientes (media: $2,6 \pm 1$; normal: 7,6-8,4). La dosis de levotiroxina varió entre 1,87 y 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. El polimorfismo Ala92-DIO2 estaba presente en homocigosis sólo en dos pacientes. Las variantes genéticas identificadas apuntan a posibles defectos de estrés de retículo endoplásmico o lisosómico, o bien al polimorfismo Ala92-DIO2 en homocigosis como probable hipótesis patógena en el 60% de los pacientes.

Por tanto, la resistencia al tratamiento con levotiroxina existe en niños hipotiroideos de diferentes etiologías. La mitad presenta hipotiroidismo congénito, y el resto, adquirido. La ratio T_3/T_4 puede hallarse normal dependiendo de la tirotropina concomitante (que incrementa selectivamente la secreción de T_3 por parte de la tiroides) y la intensidad del exceso de dosis de levotiroxina en el momento del diagnóstico. Los pacientes con RHTE serían candidatos a tratamiento combinado con $T_4 + T_3$.

Conclusiones

En el momento actual, considerando un solo centro de referencia en hipotiroidismo congénito en España, la cohorte de RHTE pediátrica incluye a un total de 22 niños. Esta nueva cohorte se suma a los niños diagnosticados previamente en nuestro trabajo⁽⁶⁾ y otros con presentación posterior a este resumen. La

participación de todos los centros hospitalarios españoles comprometidos con el proyecto será muy útil para aproximar una prevalencia nacional de esta patología en relación con la prevalencia global de hipotiroidismo congénito en nuestro país.

El análisis genético específico de esta cohorte ampliada de niños con RHTE está en curso y apunta a defectos diferentes a los que hemos hallado hasta el momento en adultos, con mutaciones en el gen *DIO1*, y apunta a una base genética diferenciada de la RHTE en adultos. El inicio del ensayo clínico aguarda la aceptación de la llegada de los medicamentos combinados de T_3 + T_4 en distintas proporciones (inicialmente 1:4 para T_3 : T_4) y del uso de la chaperona con otra indicación a la aceptada en pediatría en España (en curso desde la Comunidad de Madrid).

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidenze Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Krude H, Kühnen P, Biebermann H. Treatment of congenital thyroid dysfunction: achievements and challenges. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 399-413.
2. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA Guidelines: the use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2012; 1: 55-71.
3. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014; 24: 1670-751.
4. Castagna MG, Dentice M, Cantara S, Ambrosio R, Maino F, Porcelli T, et al. DIO2 Thr92Ala reduces deiodinase-2 activity and serum-T3 levels in thyroid-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1623-30.
5. Jo S, Fonseca TL, Bocco BMLC, Fernandes GW, McAninch EA, Bolin AP, et al. Type 2 deio-

dinase polymorphism causes ER stress and hypothyroidism in the brain. *J Clin Invest* 2019; 129: 230-4.

6. Lacámarra N, Lecumberri B, Barquiel B, Escrivano Muñoz A, González-Casado I, Alvarez-Escalá C, et al. Identification of resistance to exogenous thyroxine in humans. *Thyroid* 2020; 30: 1732-44.

Evaluación del estado metabolómico-nutricional y riesgo cardiovascular en adolescentes con anorexia nerviosa y bajo peso corporal

Evaluation of Metabolomic-Nutritional Status and Cardiovascular Risk in Adolescents with Anorexia Nervosa and Low Body Weight

Paula Sol Ventura¹, José Manuel Siurana², Diego Yeste³, Albert Feliu⁴, Vanessa Sánchez-Guistau⁵, Nuria Amigo⁶

¹ Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida; Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP). Badalona, Barcelona (España)

² Servicio de Cardiología Pediátrica. Hospital HM Nens, HM Hospitales. Instituto de Investigación Sanitaria HM Hospitales. Barcelona (España)

³ Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona (España)

⁴ Unidad de Endocrinología infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Sant Joan de Reus. Tarragona (España)

⁵ Genética y Ambiente en Psiquiatría. Hospital Universitari Institut Pere Mata, Reus CIBERSAM, ISCIII. Reus, Tarragona (España)

⁶ Metabolomics Platform. Biosfer Teslab Universitat Rovira i Virgili. Tarragona (España)

Resumen

Introducción. Los trastornos de la conducta alimentaria, como la anorexia nerviosa, tienen graves repercusiones en la salud, y afectan a los sistemas endocrino, cardiovascular y gastrointestinal. Pocos estudios han evaluado el perfil avanzado de lipoproteínas (ALP) en pacientes con anorexia nerviosa, el cual puede proporcionar una mejor caracterización del riesgo cardiovascular.

Métodos. Es un estudio longitudinal y observacional que incluye a adolescentes de 10 a 17 años, divididos en grupos con obesidad mórbida, normopeso y anorexia nerviosa. Se analizaron datos demográficos y muestras de sangre para el ALP, y se realizaron ecocardiogramas. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando pruebas de ANOVA, Kruskal-Wallis y Bonferroni.

Resultados preliminares. Se incluyó a 13 adolescentes con anorexia nerviosa, comparados con 41 adolescentes obesos y 25 adolescentes con normopeso. Los pacientes con anorexia nerviosa mostraron menor masa ventricular izquierda sin afectación de la fracción de eyección. En el perfil lipídico convencional presentaron disminución del colesterol y los triglicéridos, e incremento de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). El ALP reveló disminución en las partículas pequeñas de lipoproteínas de muy baja densidad, lipoproteínas de baja densidad y HDL, e incremento en las partículas medianas de HDL.

Conclusión. Los adolescentes con anorexia nerviosa no presentan un perfil lipídico avanzado aterosclerótico según los resultados preliminares, pero es necesario ampliar la muestra y continuar investigando para obtener conclusiones más sólidas.

Palabras clave: *Anorexia nerviosa, riesgo cardiovascular, perfil lipídico avanzado, adolescencia.*

Correspondencia:

Paula Sol Ventura
Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP),
Av. Maladeta, 25530, Badalona, Barcelona, España
E-mail: paulasolventura@hotmail.com
E-mail: paulasolventura@gmail.com

Abstract

Introduction. Eating disorders such as anorexia nervosa have severe repercussions for health,

affecting the endocrine, cardiovascular and gastrointestinal systems. Few studies have evaluated the advanced lipoprotein profile (ALP) in patients with anorexia nervosa, which could provide a better characterization of cardiovascular risk.

Methods. This longitudinal observational study includes adolescents aged 10 to 17, divided into groups with morbid obesity, normal weight, and anorexia nervosa. Demographic data, ALP blood samples and echocardiograms were analysed. Statistical analyses were conducted using the ANOVA, Kruskal-Wallis and Bonferroni tests.

Preliminary results. Thirteen adolescents with anorexia nervosa, 41 obese and 25 normal-weight adolescents were included. The patients with anorexia nervosa presented lower left ventricular mass without affecting the ejection fraction. In the conventional lipid profile, they showed reduced cholesterol and triglycerides, and an increase in HDL. The ALP revealed reduced small particles of VLDL, LDL and HDL, and an increase in medium-sized HDL particles.

Conclusión. Adolescents with anorexia nervosa do not present an advanced atherogenic lipid profile according to the preliminary results, but a larger sample size and further research are required in order to obtain firmer conclusions.

Key Words: *Advanced lipid profile, adolescence, anorexia nervosa, cardiovascular risk.*

Introducción

Los trastornos de la conducta alimentaria son entidades psiquiátricas que se caracterizan por conductas alimentarias patológicas que pueden tener repercusiones en la salud. En la anorexia nervosa, el estado de desnutrición y la ingesta selectiva pueden afectar a los sistemas endocrino, cardiovascular y gastrointestinal, y son potencialmente peligrosos para la salud.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo⁽¹⁾ y esta tendencia se mantiene desde el año 2000; se presume que las enfermedades cardiovasculares se convertirán también en la principal causa de muerte entre los niños contemporáneos en un futuro.

Las complicaciones cardiovasculares que se pueden encontrar en la anorexia nervosa son una de las principales comorbilidades y suponen un riesgo aumentado de mortalidad en esta población. Alrededor del 80% de los pacientes con anorexia nervosa presentan alteraciones cardíacas, especialmente los que presentan un grado de desnutrición más

grave. Las alteraciones más frecuentes son las del ritmo cardíaco, entre las que destaca la bradicardia, cuyas causas pueden ser aumento del tono vagal, desequilibrio electrolítico, atrofia miofibrilar o disminución del contenido de glucógeno miocárdico⁽²⁾. Por otro lado, existen varios estudios en pacientes con anorexia nervosa que reportan cambios cardíacos y corroboran el aumento del colesterol, pero ninguno que haya valorado el perfil de lipoproteínas avanzado, el cual puede caracterizar mejor el nivel de riesgo que supone el aumento del colesterol.

En el perfil lipídico convencional se ha demostrado que el aumento del colesterol en las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) es un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares⁽³⁾. El perfil avanzado de lipoproteínas (ALP), evaluado mediante espectroscopia de resonancia magnética de protones de plasma, proporciona información sobre las características de las lipoproteínas, ya que cuantifica la concentración, el tamaño de la partícula y la composición de cada subclase de lipoproteínas (colesterol o triglicéridos). Estudios previos han demostrado cómo, en situaciones de aparente normalidad, las alteraciones específicas de lipoproteínas están altamente asociadas con futuros eventos de enfermedades cardiovasculares⁽⁴⁻⁷⁾. Así, el concepto de dislipidemia aterógena, aplicado a sujetos con hipocolesterol en las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), hipertrigliceridemia y LDL-C normal, pero con aumentos en algunos componentes del ALP, se ha asociado a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares^(8,9).

Diversos estudios han evaluado el ALP en adultos y adolescentes obesos, y han establecido su utilidad en la predicción de cambios en la pared arterial, la enfermedad coronaria o eventos de enfermedades cardiovasculares^(10,11). Un estudio previo realizado por nuestro grupo encontró que los adolescentes con obesidad mórbida y con cambios en el ventrículo izquierdo presentaron un fenotipo patológico en el ALP a pesar de mostrar valores normales en el perfil lipídico convencional⁽¹²⁾. Sin embargo, pocos estudios evalúan el ALP en pacientes con anorexia nerviosa y bajo peso, y menos aún en adolescentes.

El objetivo del presente estudio es evaluar el perfil del ALP y la morfología cardíaca en pacientes adolescentes con anorexia nerviosa, y compararlo con nuestros grupos previamente estudiados de adolescentes con normopeso y obesidad mórbida.

Métodos

Población de estudio

Es un estudio prospectivo longitudinal observacional multicéntrico de casos y controles en adoles-

centes de ambos性os entre 10 y 17 años. Este estudio se inició en 2018 con el reclutamiento en los servicios de endocrinología y cardiología de un grupo de adolescentes con obesidad grave y un grupo control de adolescentes sanos con normopeso⁽¹²⁾. Por tal motivo, en 2023 se inició el reclutamiento de adolescentes con diagnóstico de anorexia nerviosa y bajo peso (según criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición*, y un índice de masa corporal (IMC) < 18 kg/m² y/o $p < 3$).

Los criterios de exclusión en todos los grupos participantes fueron: procesos inflamatorios agudos actuales o recientes, antecedentes de prematuridad o peso al nacer menor a 2.000 g, fumadores, patologías que pudieran afectar al sistema cardiovascular, diabetes y/o sujetos que practicasen más de siete horas semanales de deporte, umbral explicado en nuestro estudio previo⁽¹³⁾.

Los sujetos de los grupos con normopeso y obesos fueron clasificados según su IMC, calculado a partir de las tablas del Estudio de Crecimiento Longitudinal de Barcelona 1995-2017⁽¹⁴⁾ en sujetos con obesidad mórbida (desviación estándar del IMC ≥ 4 ; $n = 41$) y sujetos con peso normal (IMC percentil = 5-85; $n = 25$).

Recogida de datos clínicos y análisis avanzado de lipoproteínas

Los datos demográficos se obtuvieron de la anamnesis de los pacientes. Las muestras de sangre con EDTA se obtuvieron por la mañana, después de al menos ocho horas de ayuno. Las muestras para el ALP se congelaron a -80°C y se enviaron en hielo seco a Biosfer Teslab, donde se midió mediante espectroscopia de resonancia magnética de protones, basada en la prueba LipoScale^{®(15)}. Para cada clase principal de lipoproteínas (VLDL, LDL y HDL) se obtuvieron concentraciones de partículas de subclases grandes, medianas y pequeñas –lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)-P, LDL-P y HDL-P-, tamaño medio de partícula y composición (relación VLDL-triglicéridos/VLDL-C, relación LDL-triglicéridos/LDL-C y relación HDL-triglicéridos/HDL-C).

Adquisición y análisis de imágenes ecocardiográficas

Los pacientes fueron examinados con un ecógrafo Vivid S60 y un transductor *phased-array* de 3 MHz. La metodología utilizada para obtener las imágenes ecocardiográficas y mediciones cardíacas en todos los sujetos se detalla en nuestro estudio previo realizado en pacientes con obesidad⁽¹²⁾.

Análisis estadístico

Los datos preliminares se analizaron mediante estadística descriptiva. Los resultados cuantitativos se expresaron como media y desviación estándar. Las variables cualitativas o dicotómicas se expresaron como porcentajes. Se utilizó la prueba de χ^2 para comparar proporciones y estudiar las relaciones entre ellas. La comparación de variables cuantitativas entre los tres grupos independientes se realizó mediante las pruebas de ANOVA y Kruskal-Wallis, seguidas de la prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples. Los datos se analizaron con el programa IBM SPSS Statistics for Windows, versión 23.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y.). Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados preliminares

Se incluyó en nuestro estudio a un total de 13 adolescentes con anorexia nerviosa, y los resultados se compararon con los resultados previamente obtenidos de 41 pacientes con obesidad y 25 adolescentes sin obesidad. Los pacientes con anorexia nerviosa presentaron una edad ligeramente menor. En la [tabla 1](#) se resumen los principales datos clínicos, ecocardiográficos y del análisis del perfil lipídico convencional y del APL de los tres grupos estudiados. La [figura 1](#) resume los resultados de manera esquemática.

En los pacientes con anorexia nerviosa, el estudio de la geometría del ventrículo izquierdo muestra que, si bien estos pacientes presentan una masa ventricular izquierda menor que los pacientes obesos, esto no afecta a la fracción de eyección. Por otro lado, en el perfil lipídico convencional, los pacientes con anorexia nerviosa presentaron una disminución del colesterol y de los triglicéridos transportados por las VLDL y un incremento de HDL-colesterol (HDL-C) respecto a los pacientes obesos.

Las diferencias significativas encontradas en el ALP del grupo de adolescentes con anorexia nerviosa respecto principalmente al grupo de adolescentes con obesidad fueron: disminución en las concentraciones de partículas de VLDL (VLDL-P) total, a expensas principalmente de la cantidad de las partículas de pequeño tamaño (*small* VLDL-P). Esta disminución significativa en pacientes con anorexia nerviosa de la concentración de partículas de pequeño tamaño respecto a los otros grupos también se observó en las LDL-P (*small* LDL-P) y en las HDL-P (*small* HDL-P). Por el contrario, la cantidad de partículas de HDL de tamaño mediano (*medium* HDL-P) se encontró significativamente incrementada en este grupo.

Tabla 1. Características clínicas, cardiológicas y de laboratorio de los sujetos en función de los grupos de índice de masa corporal.

	Normopeso n = 25	Obeso n = 41	Anorexia nerviosa n = 13	Valor de p ^b
Características antropométricas y cardiológicas				
Edad (años)	14,1 (1,5)	14 (1,5)	12,9 (0,9) ^a	0,017
Sexo (femenino), n (%)	12 (48)	28 (68)	11 (85)	0,63 ^c
IMC (kg/m²)	19,6 (2,4)	37,8 (5,2)	15,7 (1,4) ^a	<0,001
ITP (kg/m³)	11,8 (1,4)	23,3 (3,3)	9,9 (1,2) ^a	<0,001
Deporte (horas)	5,4 (1,5)	2,6 (1,7)	3,6 (2,6) ^a	<0,001
PAS (mmHg)	109,5	126,1 (13,1)	100,4 (9,6) ^a	<0,001
PAD (mmHg)	62,4 (6,3)	73,0 (12,2)	62,7 (11,2)	<0,001
FC (lpm)	67,7 (11,9)	83,9 (13,3)	56,9 (14,1)	<0,001
MVI	30,7 (5,9)	48,9 (8,7)	25,3 (5,8) ^a	<0,001
FE	67,4 (4,9)	68,1 (6,2)	69	0,818
E/A	2,1 (0,4)	1,7 (0,3)	2,3 (0,7) ^a	<0,001
Perfil lipídico convencional				
VLDL-C	11 (3,1)	16,6 (8,6)	9 (2,6) ^a	<0,001
IDL-C	6,4 (2,1)	8,7 (3,7)	6,9 (2,2)	0,024
LDL-C	105 (16,3)	108,4 (19,7)	111,9 (21,2)	0,628
HDL-C	55,1 (8,2)	46 (6,7)	60,3 (10,9) ^a	<0,001
C total (mg/100 mL)	177,5 (20,2)	179,7 (5,5)	188,1 (27,7)	0,411
TG totales (mg/100 mL)	72,5 (14,6)	100,5 (41,6)	71,9 (12,2) ^a	0,003
VLDL-TG	41,2 (11,2)	62,6 (29,8)	39,7 (7,7) ^a	<0,001
IDL-TG	7,9 (1,7)	9,8 (3,4)	7,6 (1,5) ^a	0,01
LDL-TG	11,3 (2,6)	14,1 (5,3)	12 (4,1)	0,059
HDL-TG	12,2 (2,3)	14 (5,4)	12,6 (3,2)	0,723
Partículas de lipoproteínas				
VLDL-P (nmol/L)	30,9 (7,5)	46,4 (21,8)	28,8 (4,1) ^a	<0,001
Large VLDL-P (nmol/L)	0,9 (0,2)	1,3 (,6)	0,9 (,2) ^a	<0,001
Medium VLDL-P (nmol/L)	3,4 (1,3)	5	3,1 (1,1) ^a	0,021
Small VLDL-P (nmol/L)	26,7 (6,1)	40,2 (18,7)	24,8 (3,3) ^a	<0,001
LDL-P (nmol/L)	1034,2 (153,1)	1109 (192,9)	1059,8 (197,8)	0,294
Large LDL-P (nmol/L)	167,7 (22,3)	166,1 (23,5)	193,2 (28,7) ^a	0,027
Medium LDL-P (nmol/L)	293,3 (85,1)	316,1 (105,2)	326,8 (116,9) ^a	0,529
Small LDL-P (nmol/L)	573,3 (73,4)	626,9 (92,8)	539,8 (83,1) ^a	0,008
HDL-P (μmol/L)	27,3 (3,8)	24,1 (3,9)	27,7 (4,8)	0,002
Large HDL-P (μmol/L)	0,2 (0,02)	0,3 (0,05)	0,3 (0,03)	<0,001
Medium HDL-P (μmol/L)	9,8 (1,5)	8,9 (1,4)	12 (1,9) ^a	<0,001
Small HDL-P (μmol /L)	17,3 (2,9)	14,9 (3,2)	15,5 (3,4)	0,014
Tamaño de las lipoproteínas				
VLDL (nm)	42,2 (0,2)	42,2 (0,3)	42,3 (0,2)	,684
LDL (nm)	21,1 (0,2)	21 (0,2)	21,3 (0,2) ^a	<0,001
HDL (nm)	8,3 (0,1)	8,3 (0,07)	8,4 (0,06) ^a	<0,001

C: colesterol; E/A: relación onda E/onda A; FC: frecuencia cardíaca; FE: fracción de eyección; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IDL: lipoproteínas de intensidad intermedia; IMC: índice de masa corporal; ITP: índice triponderal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; MVI: masa ventricular izquierda; P: partículas; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

Las variables cuantitativas están expresadas en media (DE). ^a Prueba PostHoc – Bonferroni: grupo Anorexia Nerviosa presenta diferencia significativa (<0,05) con uno o ambos grupos. ^b test de Kruskal -Wallis. ^c prueba x² utilizada para comparar la variable categórica sexo.

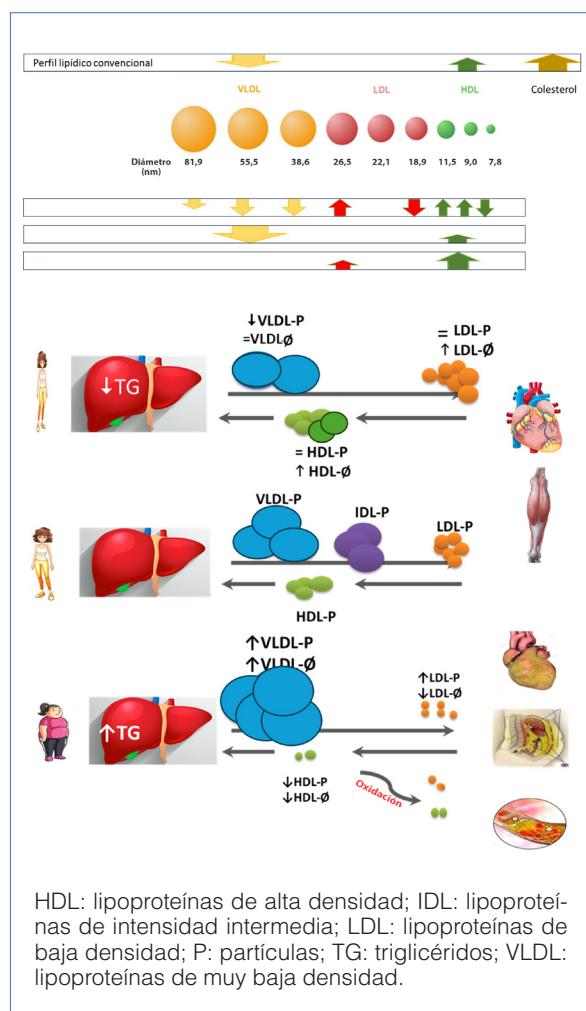


Figura 1. Resumen gráfico que compara los tres grupos: pacientes con anorexia nerviosa, normopeso y obesos.

La reproducibilidad de los parámetros ecocardiográficos se ha demostrado previamente⁽¹⁶⁾, y muestra buenos coeficientes de correlación intraclass.

Discusión

Los resultados preliminares y parciales de este estudio sugieren que los adolescentes con anorexia nerviosa no presentan una afectación de la funcionalidad cardíaca, ya que, pese a que se observa una disminución de la masa ventricular respecto a los otros grupos, no está afectada la fracción de eyección. Además, el ALP presente en los adolescentes con anorexia nerviosa no sugiere un perfil lipídico compatible con un mayor de riesgo aterosclerótico; esta observación se vuelve más evidente al compararlo con el perfil lipídico detectado en el grupo de pacientes con obesidad.

Estudios previos realizados en niños obesos o diabéticos han mostrado resultados similares a los observados en el grupo de obesos analizado en este estudio. El ALP descrito con mayor frecuencia se definió por aumento de LDL-P y VLDL-P pequeñas y disminuciones del tamaño de HDL-P^(10,16,17).

Si bien no hemos encontrado estudios sobre el análisis del ALP en adolescentes con anorexia nerviosa, si se valora la bibliografía existente, los resultados preliminares observados en los sujetos de este estudio no sugieren que estos pacientes presenten un perfil de riesgo aterosclerótico, ya que el perfil lipídico avanzado presenta una disminución del número de partículas de pequeño tamaño tanto de VLDL como de LDL, y un incremento en la concentración de las partículas medianas de HDL.

Las VLDL son las principales portadoras de triglicéridos plasmáticos y, por lo tanto, parecen particularmente aumentadas en sujetos con hipertrigliceridemia. Por el contrario, las LDL son lipoproteínas enriquecidas con colesterol y su concentración no depende tanto de los triglicéridos; sin embargo, en condiciones de hipertrigliceridemia, se ha descubierto que las partículas de LDL son más pequeñas y tienen una composición pobre en colesterol. Las LDL-P pequeñas poseen una aterogenicidad aumentada, debido a mecanismos como la facilidad de cruce de la barrera endotelial o la susceptibilidad a la oxidación⁽¹⁸⁾, y se ha postulado como un factor de riesgo predictor de enfermedad coronaria⁽¹⁹⁾. Las funciones protectoras del corazón del HDL abarcan, además del transporte inverso del colesterol hacia el hígado, la inhibición de la oxidación del LDL y acciones antiinflamatorias en el endotelio⁽²⁰⁾.

Los resultados presentados son preliminares y de una muestra reducida. Por tal razón, este estudio tiene limitaciones debido el pequeño tamaño de la muestra analizada y al diseño transversal que limita la extracción de conclusiones causales.

Conclusión

Los resultados preliminares de este estudio sugieren que los adolescentes con anorexia nerviosa no presentan un perfil lipídico avanzado aterosclerótico, pero es necesario tanto ampliar el tamaño muestral de este estudio como continuar investigando en este campo para poder obtener conclusiones consistentes.

Reconocimientos

Los autores quieren reconocer el trabajo de Girbau C, Sangorrín A, Castillo Y, Bosch Z, Sanz N, Nar-

vález JM, Akel G, Fernández S, Sabaté-Rotés A, Rosés-Noguer F, Collel R, Marimon C, Manzanares N, Sánchez V, Samino S, Vidal M, Parrilla C, Chausse V, Corrales E y Díaz E.

Declaración ética

Este proyecto de investigación ha sido aprobado por el comité ético de investigación con medicamentos de HM Hospitales (Código CEIM HM Hospitales: 23.02.2161-GHM). Todos los participantes dieron su asentimiento y el consentimiento informado fue firmado por sus padres/tutores legales.

Contribuciones de los autores

J.M.S., A.F., D.Y., P.S.V y N.A. diseñaron el estudio, realizaron la búsqueda bibliográfica y escribieron diferentes partes del manuscrito, y participaron en la evaluación, el análisis y la discusión de los resultados. J.M.S., D.Y., Z.B., N.S., J.M.N., A.G. y A.F. contribuyeron a la recolección de datos. P.S.V. y J.M.S. coordinaron la participación. Todos los autores contribuyeron al artículo y aprobaron la versión enviada.

Conflictos de intereses

N.A. tiene una patente y es accionista de Biosfer Teslab, la empresa que comercializa el perfil de lipoproteínas descrito en el presente manuscrito. Este estudio ha recibido financiación de la beca de investigación clínica en endocrinología pediátrica 2023 de la SEEP. Todos los autores declaran no tener otros intereses contrapuestos.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidenze Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Mortality and global health estimates. URL: Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>. Fecha última consulta: 04.07.2024.
2. Escudero CA, Potts JE, Lam PY, De Souza AM, Mugford GJ, Sandor GGS. An echocardiographic study of left ventricular size and cardiac function in adolescent females with anorexia nervosa. *Eur Eat Disord Rev* 2016; 24: 26-33.
3. Borén J, John Chapman M, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2020 Jun 21; 41: 2313-30.
4. Cromwell WC, Otvos JD, Keyes MJ, Pencina MJ, Sullivan L, Vasan RS, et al. LDL particle number and risk of future cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study - implications for LDL management. *J Clin Lipidol* 2007; 1: 583-92.
5. Davidson MH, Ballantyne CM, Jacobson TA, Bittner VA, Braun LT, Brown AS, et al. Clinical utility of inflammatory markers and advanced lipoprotein testing: advice from an expert panel of lipid specialists. *J Clin Lipidol* 2011; 5: 338-67.
6. Girona J, Amigó N, Ibarretxe D, Plana N, Rodríguez-Borjabad C, Heras M, et al. HDL triglycerides: a new marker of metabolic and cardiovascular risk. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 3151.
7. Fernández-cidón B, Candás-estébanez B, Gilserret M, Amigó N, Corbella E, Ángeles Rodríguez-Sánchez M, et al. Physicochemical properties of lipoproteins assessed by nuclear magnetic resonance as a predictor of premature cardiovascular disease. PRESARV-SEA Study. *J Clin Med* 2021; 10: 1379.
8. Tehrani DM, Zhao Y, Blaha MJ, Mora S, MacKey RH, Michos ED, et al. Discordance of low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol particle versus cholesterol concentration for the prediction of cardiovascular disease in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *Am J Cardiol* 2016; 117(1): 1921-7.
9. Mora S, Buring JE, Ridker PM. Discordance of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol with alternative LDL-related measures and future coronary events. *Circulation* 2014; 129: 553-61.
10. Urbina EM, McCoy CE, Gao Z, Khoury PR, Shah AS, Dolan LM, et al. Lipoprotein particle number and size predict vascular structure and function better than traditional lipids in adolescents and young adults. *J Clin Lipidol* 2017; 11: 1023-31.
11. Mackey RH, McTigue KM, Chang YF, Barinas-Mitchell E, Evans RW, Tinker LF, et al. Lipopro-

- tein particles and size, total and high molecular weight adiponectin, and leptin in relation to incident coronary heart disease among severely obese postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *BBA Clin* 2015; 3: 243-50.
12. Siurana JM, Sabaté-Rotés A, Amigó N, Martínez-Micaelo N, Arciniegas L, Riaza L, et al. Different profiles of lipoprotein particles associate various degrees of cardiac involvement in adolescents with morbid obesity. *Front Pediatr* 2022; 10: 887771.
 13. Siurana JM, Ventura PS, Yeste D, Riaza-Martin L, Arciniegas L, Clemente M, et al. Myocardial geometry and dysfunction in morbidly obese adolescents (BMI 35-40 kg/m²). *Am J Cardiol* 2021; 157: 128-34.
 14. Carrascosa A, Yeste D, Moreno-Galdó A, Gussinyé M, Ferrández Á, Clemente M, et al. Body mass index and tri-ponderal mass index of 1,453 healthy non-obese, non-undernourished millennial children. The Barcelona longitudinal growth study. *An Pediatr* 2018; 89: 137-43.
 15. Mallol R, Amigó N, Rodríguez MA, Heras M, Vinaixa M, Plana N, et al. Liposcale: a novel advanced lipoprotein test based on 2D diffusion-ordered ¹H NMR spectroscopy. *J Lipid Res* 2015; 56: 737-46.
 16. Shah AS, Davidson WS, Gao Z, Dolan LM, Kimball TR, Urbina EM. Superiority of lipoprotein particle number to detect associations with arterial thickness and stiffness in obese youth with and without prediabetes. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 610-8.
 17. Mietus-Snyder M, Drews KL, Otvos JD, Willi SM, Foster GD, Jago R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol versus particle number in middle school children. *J Pediatr* 2013; 163: 355-62.
 18. Sattar N, Petrie JR, Jaap AJ. The atherogenic lipoprotein phenotype and vascular endothelial dysfunction. *Atherosclerosis* 1998 Jun; 138: 229-35.
 19. Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W, Dodge RC, Crosby JR, Jiang J, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 1069-77.
 20. Rye KA, Barter PJ. Cardioprotective functions of HDLs. *J Lipid Res* 2014; 55: 168-79.

Caracterización molecular de variantes codificantes no HLA de riesgo en población pediátrica con diabetes de tipo 1 y su asociación con el perfil clínico y autoinmunitario

Molecular characterization of risk non-HLA coding genetic variants in a pediatric population with type 1 diabetes: association with clinical and autoimmune profile

Purificación Ros Pérez¹, Clara Pérez Barrios², Miriam Díez Blanco², Itziar Martínez-Badás³, Nuria Santiesteban Rodríguez², María Esmeralda Colino Alcol⁴, Ana Royuela Vicente⁵, Francisco A. Bernabeu Andreu², María Encarnación Donoso Navarro²

¹ Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid (España)

² Área de Bioquímica Especial. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid (España)

³ Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid (España)

⁴ Área de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid (España)

⁵ Unidad de Bioestadística. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid (España)

Resumen

Introducción. La interacción entre factores genéticos y ambientales desempeña un papel crucial en el desarrollo del proceso autoinmunitario en pacientes con diabetes de tipo 1 (DM1), y se han identificado numerosos alelos de riesgo. Así, la mitad del riesgo genético de padecer DM1 se ha atribuido a variantes HLA de clase II y del gen de la insulina (*INS*). No obstante, poco se conoce sobre la contribución funcional de variantes localizadas en la región codificante no HLA y su posible influencia en la heterogeneidad y evolución clínica de dicha entidad, que pueden llegar a ser potenciales marcadores para terapias dirigidas.

Objetivos. 1) Caracterizar cinco alelos no HLA de riesgo localizados en regiones codificantes y dos

variantes intrónicas de los genes de insulina (*INS*) y receptor de la interleucina 2 (*IL2R*) en una cohorte de pacientes pediátricos con diagnóstico de DM1, y 2) analizar su posible asociación con parámetros clínicos y otras comorbilidades autoinmunitarias –tiroditis y enfermedad celíaca (EC)–.

Pacientes y métodos. Se reclutó a 194 pacientes pediátricos (<18 años) con DM1. La extracción de ADN se realizó mediante QIAamp® DNA Mini Kit (Qiagen). Las variantes se analizaron utilizando seis sondas Taqman prediseñadas para los genes *PTPN22* (C_16021387_20), *CTLA4* (C_2415786_20), *CD226* (C_1464836_20), *SH2B3* (C_2981072_10), *INS* (C_1223317_10), *IL2R* (C_16095542_10) y una sonda de diseño customizado (ANWDEJA) de ThermoFisher en un equipo de qPCR Step One Plus (Applied Biosystems). Los datos clínicos se recogieron de la historia clínica electrónica. La frecuencia poblacional se obtuvo de la base de datos Reference SNP Report (National Institutes of Health) para raza caucásica y 50 controles sanos.

Resultados. Se analizó a 194 pacientes con DM1 (edad media en el inicio de $7,82 \pm 3,93$ años; 95 mu-

Correspondencia:

Purificación Ros Pérez

Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Joaquín Rodrigo, n.º 1, 28222, Madrid, España
E-mail: prosmmon@hotmail.com
E-mail: puri.rospe@salud.madrid.org

jerés); 19 de ellos asociaron EC, y 115, EC sin DM1 (edad media: $7,52 \pm 3,6$ años; 63 mujeres). Describimos las frecuencias alélicas encontradas en los distintos grupos analizados, así como las diferencias estadísticamente significativas en la expresión de algunas de las variantes; fundamentalmente en el gen de la insulina ($p < 0,001$) y de *CD226* ($p = 0,017$). En los pacientes que asociaban DM1 y EC observamos sobrerepresentación de las variantes de los genes *PTPN22*, *CTLA4* y *CD226* ($p < 0,05$).

Conclusiones. 1. La sobreexpresión de determinadas variantes de riesgo no HLA analizadas (*INS*, *PTPN22*, *CD226*) en pacientes pediátricos con DM1, apoya el carácter poligénico de la enfermedad, señalando posibles dianas terapéuticas que modulen el proceso autoinmunitario. 2. La asociación detectada entre algunas variantes de riesgo no HLA y determinados perfiles clínicos y autoinmunitarios, así como la edad en el inicio, podrían ayudar a identificar a pacientes de riesgo y a guiar su seguimiento clínico. 3. La sobreexpresión diferencial de algunas variantes (*CD226*) en pacientes con más de una patología autoinmunitaria (DM1 y EC) podría señalar un perfil de susceptibilidad distintivo en un subgrupo de pacientes.

Palabras clave: *diabetes de tipo 1, variantes genéticas de riesgo no HLA, dianas moleculares, terapia dirigida.*

Abstract

Introduction. In patients with type 1 diabetes (T1D), the interaction between genetic and environmental factors plays a critical role in the development of the autoimmune process, with several risk alleles identified. Half of the genetic risk of suffering from T1D has been attributed to major histocompatibility complex (MHC) class II and insulin gene (*INS*) variants. However, little is known about the functional contribution of variants located in the non-HLA coding region and their possible influence on the heterogeneity and clinical evolution of T1D, which could also become potential markers for targeted therapies.

Objectives. 1) Characterize 5 non-HLA risk alleles located in coding regions and 2 intronic variants of the Insulin gen (*INS*) and Interleukin 2 receptor (*IL2R*) genes, in a cohort of pediatric patients diagnosed with T1D, and 2) Analyze its potential association with clinical parameters, and other autoimmune comorbidities (thyroiditis and celiac disease –CD-).

Patients and methods. A total of 194 pediatric patients (<18 years) with T1D were recruited. DNA extraction was performed using QIAamp® DNA Mini

Kit (Qiagen). Variants were analyzed (Thermofisher on a Step One Plus qPCR) using 6 predesigned Taqman probes for the genes: *PTPN22* (C_16021387_20), *CTLA4* (C_2415786_20), *CD226* (C_1464836_20), *SH2B3* (C_2981072_10), *INS* (C_1223317_10), *IL2R* (C_160955_42_10), and 1 custom designed probe (ANWDEJA). Clinical data were collected from the electronic medical record. The allelic frequency in the general population was obtained from the *Reference SNP Report (NIH)* database for Caucasian individuals, and from 50 healthy controls.

Results. 194 patients with T1D (mean age at onset of $7,82 \pm 3,93$ years; n= 95 women) were analyzed; 19 of them also had CD. We also studied 115 patients with CD without T1D (mean age of $7,52 \pm 3,60$ years; 63 women) and 50 healthy controls. We describe the allelic frequencies found in those three groups, as well as the statistically significant differences found in the expression of some of the variants, mainly in the insulin gene ($p < 0,001$) and *CD226* ($p = 0,017$). In patients with associated T1D and CD, we observed an over-representation of the *PTPN22*, *CTLA4* and *CD226* gene variants ($p < 0,05$).

Conclusions. 1. The overexpression of certain non-HLA risk variants analyzed (*INS*, *PTPN22*, *CD226*) in pediatric patients with T1D suggests the polygenic nature of the disease, and highlights possible therapeutic targets that could modulate the autoimmune process. 2. The association detected between some non-HLA risk variants and certain clinical and autoimmune profiles, as well as the age at onset of T1D, could help identify patients at risk and guide their clinical follow-up. 3. The differential overexpression of some variants (*CD226*) in patients with T1D and CD could indicate a distinctive susceptibility profile.

Key words: *type 1 diabetes, non-HLA genetic risk variants, molecular targets, targeted therapy.*

Introducción

La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es la patología metabólica crónica más frecuente en la edad pediátrica, con incidencia creciente en los últimos años, especialmente en niños pequeños^(1,2). Se caracteriza por la presencia de hiperglucemia secundaria a un déficit en la producción de insulina por destrucción de las células β del páncreas, por lo general, debido a mecanismo autoinmunitario (DM1A), apareciendo anticuerpos frente a diversas dianas de la célula β pancreática –antiinsulina (IAA), antidescarboxilasa del ácido glutámico 65 (GADA), antitirosina fosfatasa IA2 (IA2) y antiisoflorma 8 del transportador de cinc (ZnT8)–; en casos minoritarios puede ser idiopática (DM1B)^(1,2).

La interacción entre factores genéticos y ambientales desempeña un papel crucial en el desarrollo del proceso autoinmunitario en los pacientes con DM1, y se han identificado numerosos alelos de riesgo. Así, la mitad del riesgo genético de padecer DM1 se ha atribuido a variantes HLA de clase II y del gen de la insulina (*INS*), que parecen estar relacionados con una desregulación de la autoinmunidad mediada por linfocitos T⁽³⁾. No obstante, poco se conoce sobre la contribución funcional de variantes localizadas en la región codificante no HLA y su posible influencia en la heterogeneidad y evolución clínica de dicha entidad, que pueden llegar a ser potenciales marcadores para terapias dirigidas.

En los últimos años, distintos estudios de asociación del genoma completo han permitido la identificación de múltiples variantes genéticas de riesgo no HLA, que parecen estar relacionadas con la heterogeneidad clínica de la enfermedad^(4,5). A pesar de que muchas de estas variantes de riesgo se localizan en regiones intrónicas y, por lo tanto, no son codificantes⁽⁴⁾, una reciente revisión de Shapiro et al⁽⁵⁾ ha analizado 13 variantes o polimorfismos de nucleótido único codificantes identificadas en 10 genes diferentes (*PTPN22*, *IFIH1*, *SH2B3*, *CD226*, *TYK2*, *FUT2*, *SIRPG*, *CTLA4*, *CTSH* y *UBASH3A*). Este artículo describe no sólo la relación de estas variantes con el riesgo de desarrollar DM1, sino que incluye también sus potenciales implicaciones clínicas y terapéuticas dentro de la medicina de precisión. Además, muchas de estas variantes se han relacionado con otras patologías autoinmunitarias, asociadas o no a la DM1.

Por otra parte, el desarrollo reciente de nuevas terapias capaces de frenar, al menos temporalmente, la progresión a fases clínicas de la enfermedad ha puesto de manifiesto la necesidad de realizar un diagnóstico precoz y preciso mediante sistemas de puntuación de riesgo, que incluyan tanto las variantes HLA como polimorfismos no HLA. Guiados por esa necesidad de identificar tanto marcadores de riesgo como posibles dianas terapéuticas para la DM1, apoyados por la beca José Igea de la Fundación Española de Endocrinología Pediátrica, hemos llevado a cabo la caracterización molecular de algunas de las variantes genéticas no HLA descritas en una cohorte pediátrica con DM1.

Objetivos

Principal

- Caracterizar cinco alelos no HLA de riesgo localizados en regiones codificantes y dos variantes intrónicas de los genes de insulina (*INS*) y receptor de la interleucina 2 (*IL2R*) en una co-

horte de pacientes pediátricos diagnosticados de DM1.

Secundarios

- Estimar la prevalencia de las variantes genéticas analizadas en la población de estudio, comparándola con una población general de referencia.
- Analizar su posible asociación con parámetros clínicos (edad de inicio) y otras comorbilidades autoinmunitarias –tiroiditis y enfermedad celiaca (EC)–.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, analítico y transversal, basado en el análisis de variantes genéticas no HLA de riesgo para DM1 en una cohorte de pacientes pediátricos (≤ 18 años) diagnosticados de esta patología ($n = 194$; 95 mujeres y 99 varones). Los participantes se seleccionaron en la consulta de endocrinología y diabetes pediátrica del Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, según los criterios de inclusión y exclusión posteriormente descritos, y tuvieron que firmar el correspondiente consentimiento informado. Dada la asociación clínica entre DM1 y EC, analizamos también la prevalencia de dichas variantes en una serie de pacientes con EC sin DM1 ($n = 115$; 63 mujeres y 52 varones), controlados en la consulta de gastroenterología pediátrica del mismo centro, así como en una población pediátrica control ($n = 50$). El estudio fue aprobado por el comité de ética y ensayos clínicos de nuestro centro. Se consideró criterio de exclusión no disponer de consentimiento informado, la imposibilidad de venopunción o la muestra insuficiente para el estudio, así como el diagnóstico de cromosopatías (por ejemplo, síndrome de Down o síndrome de Turner) o poliendocrinopatías familiares.

Los autoanticuerpos se analizaron mediante la técnica de ensayo inmunoadsorbente ligado a enzima (ELISA): antiinsulina –IAA– (ESKULISA insulina; AESKU Diagnostics), con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 98,5%; antitirosina fosfatasa 2 –anti-IA2– (ELISA RSR IA2 V2), con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 100%; y anti-GAD65 (ELISA RSR GADab), con una sensibilidad del 78% (IASP 2013) y del 90% (DSP 2010), y una especificidad del 99% (IASP2012) y del 94% (DSP 2010).

El ADN leucocítico se extrajo, una vez obtenido el *buffy coat* mediante centrifugación, utilizando un sistema Maxwell® (Promega), para su posterior

cuantificación en un espectrofotómetro *NanoDrop*™ (*Thermo Scientific*). Por último, las muestras de ADN se almacenaron a -20°C hasta su procesamiento. Se analizaron cinco alelos localizados en regiones codificantes y dos variantes intrónicas de los genes de insulina (*INS*) y receptor de la interleucina 2 (*IL2R*). La identificación de las variantes analizadas se llevó a cabo mediante amplificación de la región de interés, utilizando *primers* o cebadores específicamente diseñados para ello, y posterior secuenciación *Sanger*. Las variantes se analizaron utilizando seis sondas Taqman prediseñadas para los genes *PTPN22* (C_16021387_20), *CTLA4* (C_2415786_20), *CD226* (C_1464836_20), *SH2B3* (C_2981072_10), *INS* (C_1223317_10) e *IL2R* (C_16095542_10), y 1 sonda de diseño customizado (ANWDEJA) de ThermoFisher en un equipo de qPCR *Step One Plus* (Applied Biosystems).

La frecuencia alélica se calculó según la fórmula descrita [(n.º de homocigotos \times 2) + heterocigotos]/n total de población de estudio], y se comparó tanto con una población control de nuestro centro ($n = 50$ con edad ≤ 18 años) como con la frecuencia alélica poblacional de la base de datos *Reference SNP Report* (National Institutes of Health) para raza caucásica, donde estaba incluida el 86,7% de nuestra probación de estudio. Los datos de las variantes identificadas se relacionaron también con diversas variables clínicas: edad de inicio de la enfermedad, presencia/ausencia, tipo y número de autoanticuerpos, así como presencia de otras patologías autoinmunitarias concomitantes, como EC y tiroiditis.

Para el estudio descriptivo y estadístico, las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) según proceda. El análisis estadístico se realizó mediante el Stata v15.1 Software (StataCorp2017). Las pruebas con un valor de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativas.

Resultados

Del grupo de pacientes con DM1 ($n = 194$; 95 mujeres y 99 varones), la edad media en el inicio fue de $7,82 \pm 3,93$ años, y 19 de ellos (12 mujeres y 7 varones) asociaban EC, sin diferencias entre ambos grupos en cuanto a edad (edad media de individuos con DM1 y EC: $7,85 \pm 3,97$ años). La edad media de los pacientes con EC sin DM1 ($n = 115$; 63 mujeres y 52 varones) fue de $7,52 \pm 3,6$ años.

De los 188 pacientes de los que disponíamos de datos de autoinmunidad pancreática (anti-GAD, anti-IA2 e anti-IAA), un 89% ($n = 168$) tuvo algún anticuerpo positivo y 21 resultaron negativos para los tres autoanticuerpos analizados. De los 178 pa-

cientes con datos de autoinmunidad tiroidea en el momento del estudio, 30 tuvieron autoinmunidad tiroidea positiva (anti-TPO y/o antitiroglobulina), y siete desarrollaron hipotiroidismo.

Las frecuencias alélicas encontradas en cada grupo quedan representadas en la [figura 1](#). Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la expresión de la variantes del gen de la insulina ($p < 0,001$) y de *CD226* ($p = 0,017$), que mostraba sobreexpresión en los grupos con DM1 con o sin EC asociada cuando se comparaba con las frecuencias de los grupos de control. En los pacientes que asociaban DM1 y EC observamos una sobrerepresentación de las variantes de los genes *PTPN22*, *CTLA4* y *CD226* ($p < 0,05$). Por otra parte, encontramos que la variante del gen *SH2B3*, descrita como posible protectora del desarrollo de EC, estaba menos expresada en pacientes con EC con o sin DM1 ([Figura 1](#)). No encontramos ninguna diferencia estadísticamente significativa en las frecuencias alélicas de las variantes de *FUT2* e *IL2R* en los distintos grupos analizados ([Figura 1](#)).

La asociación de las distintas variantes genéticas analizadas con el perfil clínico queda resumida en la [tabla 1](#). Encontramos asociación de las variantes de *CTLA4* y *SH2B3* con una mayor edad en el inicio, así como de las variantes de *PTPN22* y *CTLA4* con la presencia de autoanticuerpos IA2 y GAD, respectivamente ([Tabla 1](#)). La variante de *FUT2* la encontramos asociada a un mayor número de autoanticuerpos pancreáticos en el inicio.

Discusión

De forma global, y en línea con resultados de otros estudios⁽⁵⁻⁹⁾ que describen determinadas variantes

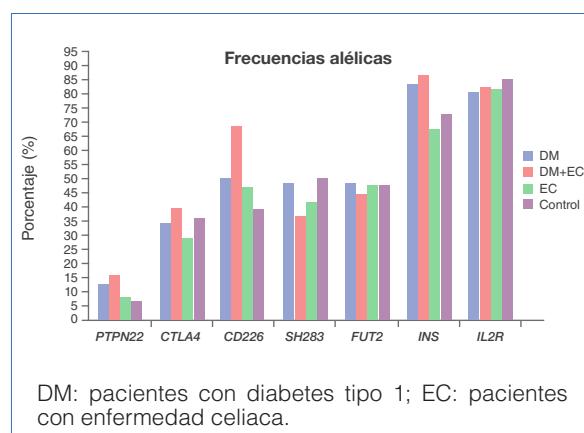


Figura 1. Frecuencias alélicas de las distintas variantes genéticas (*PTPN22*, *CTLA4*, *CD226*, *SH2B3*, *FUT2*, *INS* y *IL2R*) analizadas.

Tabla 1. Asociación entre las distintas variantes genéticas y el perfil clínico y autoinmune (edad, tipo y número de auto-anticuerpos pancreáticos -AutoAc- al debut, asociación de enfermedad celiaca- EC- y autoinmunidad tiroidea- anti-TG y/o anti-TPO).

GEN	Identificación rs	Edad de inicio	Autoinmunidad positiva (GAD/IA2/IAA) (n = 188)	N.º de autoanticuerpos (GAD/IA2/IAA)	E. Celiaca -EC-(n = 115)	Anti-TG y/o anti-TPO (n = 30)
PTPN22	rs2476601 (G/A)	NS	Anti-IA2 (p = 0,026)	NS	NS	NS
CTLA4	rs231775 (A/G)	p = 0,010	Anti-GAD (p = 0,005)	NS	p = 0,05	NS
CD226	rs763361 (C/T)	NS	NS	NS	NS	NS
SH2B3	rs3184504 (C/T)	p = 0,047	NS	NS	NS	p = 0,07
FUT2	rs601338 (G/A)	NS	NS	p = 0,02	NS	NS
INS	rs689 (A/T)	NS	NS	NS	NS	NS

EC: enfermedad de Crohn; GAD: descarboxilasa del ácido glutámico; IA2: tirosina fosfatasa IA2; IAA: antiinsulina; NS: no significativo; Tg: tiroglobulina; TPO: peroxidasa tiroidea.

no HLA como de riesgo para el desarrollo de DM1, hemos encontrado una sobreexpresión de algunas de ellas (*INS*, *PTPN22* y *CD226*) en pacientes pediátricos con DM1. Asimismo, hemos observado una expresión diferencial de algunas de estas variantes en los distintos grupos de pacientes (DM1 con/sin EC; EC sin DM y población control), tal y como queda reflejado en la figura 1. Todo ello apoya el carácter poligénico de la enfermedad, además de señalar posibles dianas terapéuticas que modulen el proceso autoinmunitario. Además, la sobrerepresentación de algunas variantes (*CD226*) en pacientes con más de una patología autoinmunitaria (DM1 y EC) podría señalar un perfil de susceptibilidad distintivo en un subgrupo de pacientes.

Así, por ejemplo, la variante rs2476601 en el gen *PTPN22* que presenta una adenina (A) en lugar del alelo mayoritario guanina (G), y que conlleva el cambio p.Arg620Tryp, está considerada el mayor factor de riesgo para el desarrollo de DM1 después del HLA-DR/DQ y del gen *INS*, con una *odds ratio* de 1,81⁽⁶⁾. En nuestra cohorte, hemos encontrado dicha variante sobrerepresentada en los pacientes con DM1 frente a la población control, al igual que la variante del gen de la insulina (*INS*), bien descrita en la bibliografía^(5,6). Aunque la presencia de esta variante en el gen *PTPN22* parece estar relacionada con la aparición de anticuerpos antiinsulina en estadios iniciales⁽⁷⁾, así como con otras patologías autoinmunitarias (artritis reumatoide, enfermedad de Crohn o enfermedad celiaca)^(8,9), curiosamente en nuestra cohorte hemos encontrado una asociación de dicha variante con la presencia de anticuerpos IA2, descritos en estadios en los que ya hay destrucción de la célula β pancreática. Ello puede deberse a un distinto estadio evolutivo de nuestra cohorte frente a las descritas, o bien a diferencias poblacionales.

La asociación detectada entre la variante *CTLA4* y la presencia de anti-GAD y mayor edad en el inicio coincide con lo descrito por otros autores^(10,11). Según Balic et al, la variante rs231775 en el gen *CTLA4*, en la que el cambio A por G genera una sustitución p. Thr17Ala (*odds ratio*: 1,2), parece estar relacionada con la presencia de anticuerpos anti-GAD y con la aparición tardía de la enfermedad⁽¹⁰⁾. La implicación de este receptor CTLA-4 en la regulación de las células T ha favorecido el interés en el uso del fármaco abatacept, una proteína de fusión CTLA4-IgG1, para retrasar la pérdida de función de las células β en pacientes recién diagnosticados de DM1⁽¹²⁾. En este sentido, existen en la actualidad varios ensayos clínicos que pretenden evaluar la utilidad de esta molécula sola o en combinación con rituximab (anti-CD20) para prevenir o retrasar la progresión de la DM1 en estadios iniciales⁽¹³⁾.

La interleucina 2 y su receptor (ILR2) desempeñan una función crítica en la homeostasis de las células T reguladoras, y contribuyen a la diferenciación de células T colaboradoras y citotóxicas, así como de linfocitos T de memoria y tolerancia inmunológica. Aunque la frecuencia alélica de la variante de *ILR2* analizada parece ser superior en la población general que en el resto de los grupos estudiados (DM1 con/sin EC y EC sin DM1), lo cual podría sugerir un efecto 'protector', no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos. Por otra parte, algunos autores han descrito una asociación significativa entre determinadas variantes del gen *ILR2* (rs12251307) y el riesgo de padecer DM1⁽¹⁴⁾. No obstante, en nuestra serie no encontramos asociación del polimorfismo analizado con ninguna de las variables estudiadas.

Es importante destacar que la identificación de los genes que presentan variantes de riesgo puede

ayudarnos a orientar la terapia más adecuada al perfil de cada paciente, incluyendo también puntuaciones de riesgo⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Tal y como sugieren Shapiro et al⁽⁵⁾, los pacientes portadores de variantes de riesgo en los genes *IFIH1* y *TYK2* podrían beneficiarse con terapias dirigidas frente a la respuesta mediada por interferón de tipo 1, mientras que los que sean portadores de variantes de riesgo en los genes *PTPN22*, *CD226*, *CTLA4*, *UBASH3A* y *SIR-PG* podrían hacerlo con fármacos moduladores de la coestimulación de células T. De forma similar, los pacientes con variantes de riesgo en *PTPN22* y *CTLA4*, por su propensión a desarrollar anticuerpos IAA y GAD, respectivamente, podrían beneficiarse de terapias de tolerancia específica del antígeno⁽⁷⁾.

Conclusiones

La sobreexpresión de determinadas variantes de riesgo no HLA analizadas (*INS*, *PTPN22* e *CD226*), en pacientes pediátricos con DM1, apoya el carácter poligénico de la enfermedad y señala posibles dianas terapéuticas que modulen el proceso autoinmunitario.

La asociación detectada entre algunas variantes de riesgo no HLA y determinados perfiles clínicos y autoinmunitarios, así como la edad en el inicio, podrían ayudar a identificar a pacientes de riesgo y guiar su seguimiento clínico.

La sobreexpresión diferencial de algunas variantes (*CD226*) en pacientes con más de una patología autoinmunitaria (DM1 y EC) podría señalar un perfil de susceptibilidad distintivo en un subgrupo de pacientes.

Futuros estudios

En cuanto a la ampliación del estudio, continuamos incrementando el tamaño muestral de pacientes y tenemos en marcha el análisis de otras variantes no HLA de genes implicados en el desarrollo de la DM1 y de la patología autoinmunitaria en general, así como el profundizar en el perfil alélico y autoinmunitario de los hermanos de pacientes con DM1 con/sin EC asociada.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidenze Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet* 2018; 391: 2449-62.
2. Spain diabetes report 2010-2045. URL: <https://diabetesatlas.org/data/en/country/187/es.html>. Fecha última consulta: 10th edición junio 2021.
3. Nyaga DM, Vickers MH, Jefferies C, Perry JK, O'Sullivan JM. The genetic architecture of type 1 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* 2018; 477: 70-80.
4. Grant SFA, Wells AD, Rich SS. Next steps in the identification of gene targets for type 1 diabetes. *Diabetologia* 2020; 63: 2260-9.
5. Shapiro MR, Thirawatananond P, Peters L, Sharp RC, Ogundare S, Posgai AL, et al. Decoding genetic risk variants in type 1 diabetes. *Immunol Cell Biol* 2021; 99: 496-508.
6. Robertson CC, Inshaw JRJ, Chen WM, Cutler AJ, Crouch DJM, Bridges SL, et al. Fine-mapping, trans-ancestral and genomic analyses identify causal variants, cells, genes and drug targets for type 1 diabetes. *Nat Genet* 2021; 53: 962-71.
7. Krischer JP, Liu X, Vehik K, Akolkar B, Hagopian WA, Rewers MJ, et al. Predicting islet cell autoimmunity and type 1 diabetes: an 8-year teddy study progress report. *Diabetes Care* 2019; 42: 1051-60.
8. Chung SA, Criswell LA. PTPN22: its role in SLE and autoimmunity. *Autoimmunity* 2007; 40: 582-90.
9. Houcken J, Degenhart C, Bender K, König J, Frommer L, Kahaly GJ. PTPN22 and CTLA-4 polymorphisms are associated with polyglandular autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 1977-84.
10. Balic I, Angel B, Codner E, Carrasco E, Pérez-Bravo F. Association of CTLA-4 polymorphisms and clinical-immunologic characteristics at onset of type 1 diabetes mellitus in children. *Hum Immunol* 2009; 70: 116-20.
11. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, Ilonen J, Lernmark Å, Hagopian WA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in

- genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia* 2015; 58: 980-7.
12. Orban T, Bundy B, Becker DJ, DiMeglio LA, Gitelman SE, Goland R, et al. Co- stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 412-9.
 13. CTLA4-Ig (Abatacept) for Prevention of Abnormal Glucose Tolerance and Diabetes in Relatives At -Risk for Type 1 - No Study Results Posted ClinicalTrials.gov. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01773707>. Fecha última consulta: 6 de junio 2024
 14. Sarma C, Ali BR, Osman W, Afandi B, Aburawi EH, Beshyah AS, et al. Association of variants in PTPN22, CTLA4, IL2_RA, and INS genes with type 1 diabetes in Emiratis. *Ann Hum Genet* 2021; 85: 48- 57.
 15. Battaglia M, Ahmed S, Anderson MS, Atkinson MA, Becker D, Bingley PJ, et al. Introducing the endotype concept to address the challenge of disease heterogeneity in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43: 5-12.
 16. Nguyen C, Varney MD, Harrison LC, Morahan G. Definition of high-risk type 1 diabetes HLA- DR and HLA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms. *Diabetes* 2013; 62: 2135-40.
 17. Luckett AM, Weedon MN, Hawkes G, Leslie RD, Oram RA, Grant SFA. Utility of genetic risk scores in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2023; 66: 1589-600.

Terapia intratecal con T_3 nanoencapsulada en un modelo murino del síndrome de Allan-Herndon-Dudley

Intrathecal therapy with nanoencapsulated T_3 in a murine model of Allan-Herndon-Dudley syndrome

José Carlos Moreno¹, Ana Guadaño Ferraz², María Josefa Alonso Fernández³

¹ Hospital Universitario La Paz. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Madrid (España)

² Instituto de Investigaciones Biomédicas CSIC. Madrid (España)

³ CIMUS-Centro Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas. Santiago de Compostela (España)

Introducción

El síndrome de Allan-Herndon-Dudley (SAHD) es una enfermedad neurológicamente devastadora causada por la ausencia de un transporte eficaz de las hormonas tiroideas (HT) al cerebro, debido a la deficiencia del transportador transmembrana de yodotironinas T_3 y T_4 , conocido como *monocarboxylate transporter 8* (MCT8).

Mutaciones o delecciones en el gen *SLC16A2*, localizado en el cromosoma X y que codifica el transportador MCT8, causan este síndrome, una enfermedad altamente incapacitante en pacientes varones que sufren hipotonía axial, graves anomalías del movimiento con espasticidad, falta de habla y marcha, y una grave discapacidad intelectual⁽¹⁻⁴⁾. El carácter inespecífico de estos síntomas neurológicos lleva normalmente a un diagnóstico tardío. En el SAHD realmente coexisten dos alteraciones endocrinas, pues junto al mencionado hipotiroidismo cerebral, existe un hipertiroidismo periférico por elevación de T_3 , que causa un hipermetabolismo crónico que conduce a la caquexia en estos niños.

En 2003, se identificó a MCT8 como un transportador específico de las hormonas tiroideas⁽⁵⁾, aunque

con preferencia en el transporte transmembrana de T_3 sobre T_4 . Aunque MCT8 es el transportador más relevante en humanos, también existen otros transportadores con menor capacidad de transporte o especificidades diferentes con respecto a las yodotironinas, como el OATP1C1, que tiene preferencia por la T_4 como sustrato, u otros miembros de la familia de proteínas Mct o de la familia Lat.

MCT8 se localiza en diferentes barreras entre el torrente sanguíneo y el cerebro, como la barrera hematoencefálica y la barrera sangre-plexo coroideo, pero también, una vez dentro del cerebro, en la barrera epitelial ependimaria que separa el líquido cefalorraquídeo del propio parénquima cerebral (Figura 1). Cuando ya se encuentran en el espacio intersticial del parénquima cerebral, las HT entran en los diferentes tipos celulares a través de diversos transportadores de membrana⁽⁶⁾ entre los que figura, nuevamente, MCT8 (con mayor especificidad de transporte por T_3 , en neuronas y astrocitos), OATP1C1 (con preferencia para el transporte de T_4 , en astrocitos y neuronas), MCT10 (que transporta tanto T_3 como T_4) o bien otros aún por caracterizar (Figura 1).

Actualmente, las opciones terapéuticas para pacientes con deficiencia de MCT8 son limitadas. Junto con el efecto no deseado que tienen los análogos de T_3 , Triac o Ditpa, de reducir aún más la T_4 sérica de lo que basalmente tienen *per se* los pacientes, no se han demostrado efectos beneficiosos significativos de estos compuestos en los niños con SAHD. Por tanto, el problema de la falta de efectos centrales de las terapias orales en el SAHD

Correspondencia:

José Carlos Moreno

Hospital Universitario La Paz, Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid, España

E-mail: josecarlos.moreno@salud.madrid.org

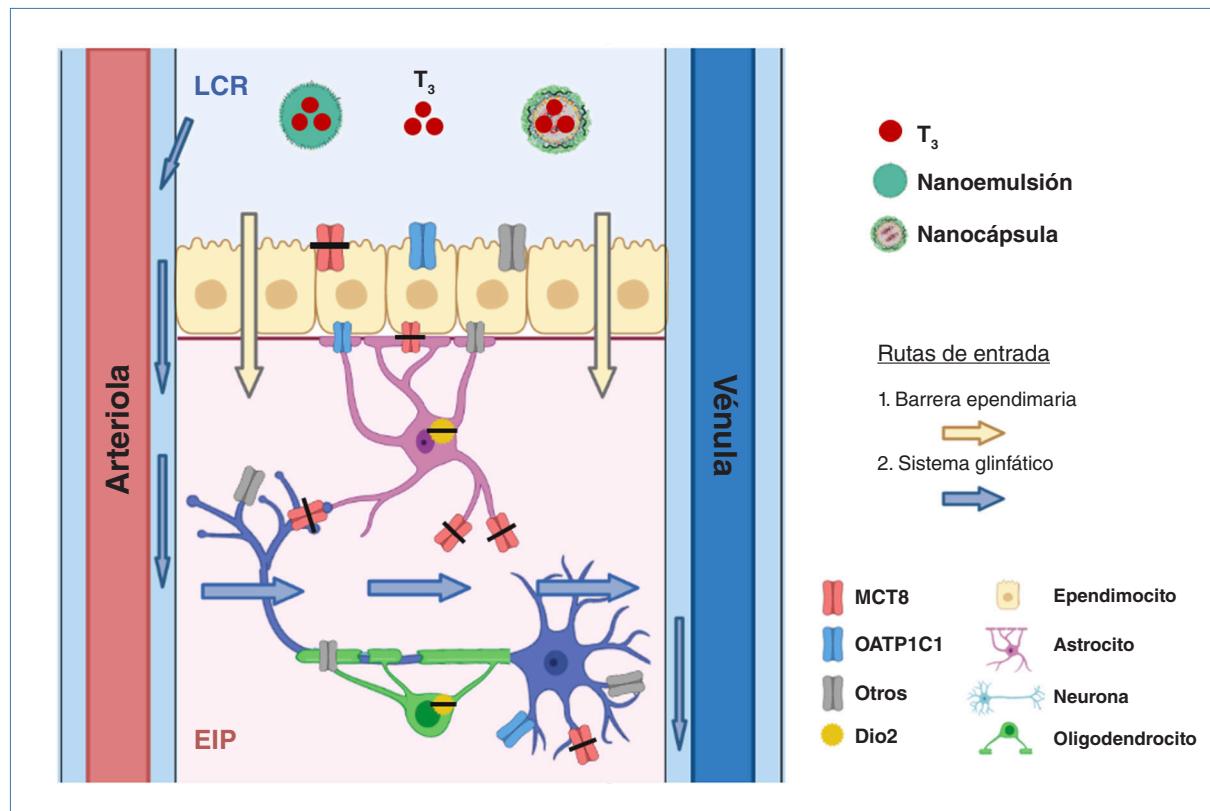


Figura 1. Abordaje conceptual del hipotiroidismo cerebral con nanotecnología de encapsulación de T_3 en el síndrome de Allan-Herndon Dudley. En condiciones fisiológicas, las hormonas tiroideas atraviesan la barrera epitelial ependimaria por los transportadores MCT8 (rojo), OATP1C1 (azul) o quizás por otros aún por identificar (gris). Una vez en el parénquima cerebral, la T_3 es transportada al interior de las neuronas por MCT8 y a los oligodendrocitos (que producen la mielina) por MCT10 (otros, en gris). La T_4 es activada a T_3 en los astrocitos, que a su vez pasarán al espacio intersticial parenquimatoso (EIP) hacia neuronas y oligodendrocitos. Por el sistema linfático también se accede desde el líquido cefalorraquídeo (LCR) al EIP. La línea horizontal sobre el símbolo de MCT8 y de Dio2 representa la inactivación de esas proteínas en el modelo murino avatar MCT8-P253L/Dio2KO, que se generará para este proyecto. En nuestra propuesta, la T_3 y/o sus nanoencapsulaciones llegarían hasta el parénquima cerebral atravesando la barrera epitelial ependimaria (flechas gruesas amarillas) o a través del sistema linfático (flechas azules), y al interior celular por difusión de los complejos encapsulados o bien por otros transportadores (MCT10 u otros) en caso de la T_3 liberada en el EIP.

es crucial. Para investigar soluciones con potencial traslacional en todos los pacientes, es necesario considerar en detalle la topografía de expresión que presenta el transportador MCT8 en el cerebro, tanto en humanos como en ratones, la especie más utilizada en esta área experimental. El presente proyecto persigue lograr una biodisponibilidad suficiente de T_3 en las células neurales y la oligodendroglía, dianas de las hormonas tiroideas, considerando la compleja topografía de expresión cerebral de MCT8 con el uso de modernas técnicas nanotecnológicas.

Cualquier terapia de orientación repositiva del hipotiroidismo cerebral en el SAHD ha de considerar tanto las barreras zonales descritas como las barreras celulares específicas sobre las que se persiga generar un 'by-pass molecular' utilizando nanovehículos. El

marco conceptual de nuestro proyecto incluye también una ruta adicional para que las T_3 nanovehiculizadas puedan alcanzar el espacio intersticial del parénquima cerebral a través del sistema linfático, una microcirculación perivascular (alrededor de las arteriolas cerebrales) que alcanza el espacio intercelular cerebral desde el líquido cefalorraquídeo⁽⁷⁾. Para ello, se propone la administración intracerebroventricular (ICV) de T_3 ⁽⁸⁾ utilizando un modelo de ratón recientemente generado y caracterizado⁽⁹⁾. Se trata de un modelo de ratón avatar del síndrome con una mutación con cambio de sentido descrita en dos pacientes con SAHD (P253L)⁽⁹⁾. La experiencia del equipo investigador abarca la clínica, con el uso de terapias avanzadas en humanos, la investigación preclínica del síndrome en roedores, con generación y estudio de modelos murinos de la enfermedad, y el ensayo de diferentes terapias para paliar las altera-

ciones neurológicas y la nanotecnología de encapsulación y su aplicación cerebral.

Objetivos

El objetivo central es conseguir una terapia repositiva eficaz del hipotiroidismo cerebral existente en la deficiencia de MCT8 a través de estrategias nanotecnológicas que sean aplicables en un futuro a pacientes con SAHD.

Los objetivos específicos son:

- Determinar la farmacocinética de T_3 (la hormona activa) y sus preparados nanoencapsulados en el líquido cefalorraquídeo del ratón avatar *Mct8-P258L/Dio2^{Δ/Δ}*, incluyendo la estabilidad, la distribución en el líquido cefalorraquídeo, el aclaramiento, y la capacidad de penetración en el parénquima y la biodisponibilidad en áreas cerebrales alejadas de los ventrículos cerebrales.
- Sintetizar químicamente un número amplio de nanoencapsulados de T_3 y seleccionar los que tengan un perfil favorable para su administración intratecal, siguiendo criterios de tamaño (<100 nm), capacidad máxima de encapsulación de moléculas y capacidad *in vitro* de atravesar la barrera ependimaria, e ingreso en células neuronales/gliales en cultivo.
- Investigar la posibilidad de toxicidad o efectos no deseados de la administración intratecal de T_3 y sus nanocápsulas *in vitro* e *in vivo*.
- Determinar la eficacia de la terapia intratecal con T_3 nanoencapsulada en el modelo murino de deficiencia de *Mct8* *in vivo*, incluyendo la normalización de las concentraciones hormonales en el líquido cefalorraquídeo, la mejora del comportamiento neurológico del ratón con deficiencia de MCT8 tras la terapia y el incremento significativo de la capacidad tiromimética de los compuestos sobre los genes dependientes de T_3 en diferentes áreas cerebrales.

Metodología

La metodología que se propone utilizar y la ejecución del diseño experimental secuencial en tres fases se explican de manera gráfica en la [figura 2](#).

Resultados

En primera fase del proyecto, la más larga, se trabaja en conseguir nanocápsulas estables con T_3 .

Cuando se consiga un número razonable de estos encapsulados, se iniciará la fase *in vitro*. Esperamos que alguno de los prototipos iniciales de nanoencapsulamiento de T_3 sea capaz de atravesar la barrera ependimaria y membranas neuronales en cultivos celulares. Los nanoencapsulados con mejor perfil de traspaso de barreras celulares y de expresión génica se inyectarán en la fase de inyección intratecal *in vivo* de forma crónica (un mes) para comprobar si consiguen mejorar el perfil de expresión cerebral de genes dependientes de T_3 y el fenotipo neurológico del modelo doble-KO de la enfermedad.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidenze Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Dumitrescu AM, Liao XH, Best TB, Brockmann K, Refetoff S. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 168-75.
2. Friesema EC, Grueters A, Biebermann H, Krude H, von Moers A, Reeser M, et al. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet* 2004; 364: 1435-7.
3. Vancamp P, Demeneix BA, Remaud S. Monocarboxylate transporter 8 deficiency: delayed or permanent hypomyelination? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 283.
4. Masnada S, Sarret C, Antonello CE, et al. Movement disorders in MCT8 deficiency/Allan-Herndon-Dudley syndrome. *Mol Genet Metab* 2022; 135(1): 109-113; doi: 10.1016/j.ymgme.2021.12.003
5. Friesema EC, Ganguly S, Abdalla A, Fadilah A, Krude H, Mura E, et al. Identification of monocarboxylate transporter 8 as a specific thyroid hormone transporter. *J Biol Chem* 2003; 278: 40128-40135.

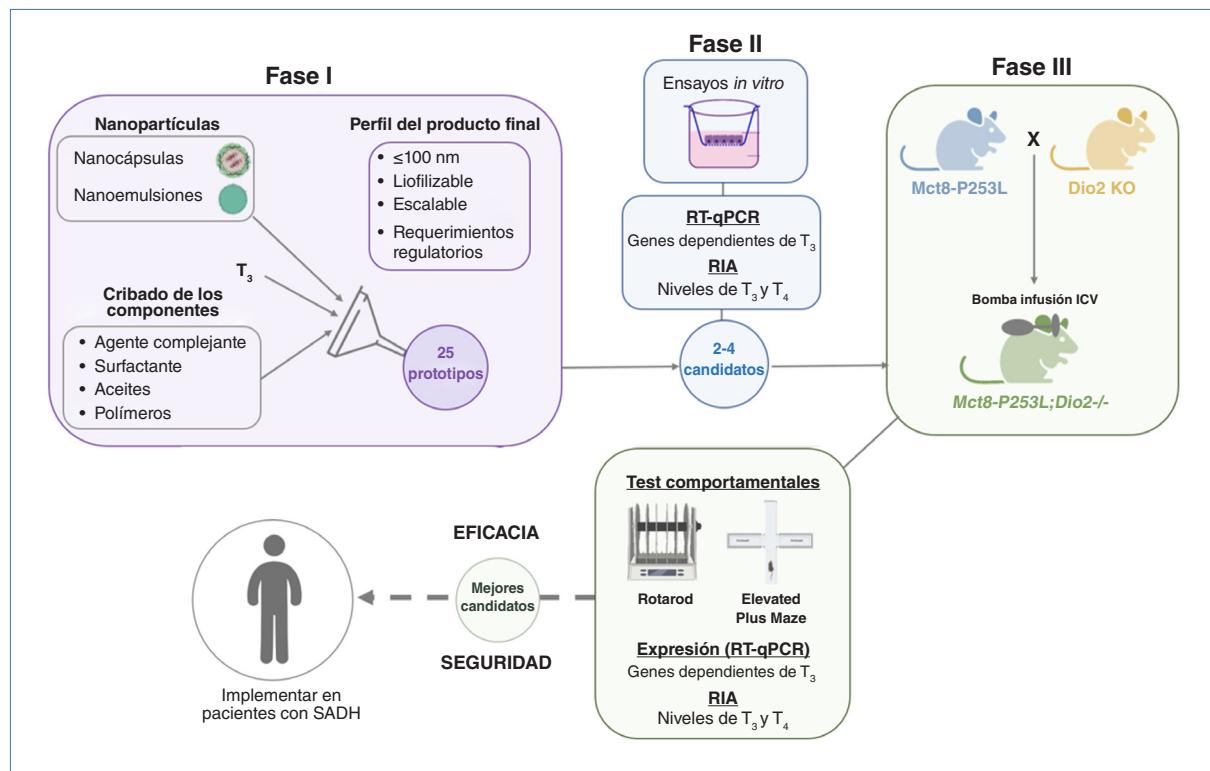


Figura 2. Diseño experimental y metodología. El proyecto consta de tres fases. Fase I: síntesis química de los complejos nanoencapsulados de T_3 , incluyendo la síntesis de nanopartículas de encapsulación con T_3 y el cribado de otros componentes moleculares necesarios en estos complejos con las características más favorables. Se seleccionarán los prototipos finales que cumplan con las características requeridas (de tamaño y otras) que se expresan. Fase II: cribado *in vitro* con cultivos celulares en placas *Trans-well* de los prototipos con la mayor eficacia de encapsulación y de su difusión a través de la barrera ependimaria (espacio superior de la placa) y de su entrada en células de estirpe neuronal (plano inferior). Se analizará la concentración lograda de T_3 en el espacio superior (por RIA) y su efecto estimulante de la expresión génica T_3 dependiente en neuronas. Fase III: Administración de los mejores candidatos en el ratón doble-KO *Mct8-P253L/Dio2^(-/-)*. Se realizarán test de comportamiento murino para detectar la mejoría de los defectos neurológicos de este ratón, tras la terapia intratecal, y se analizarán los niveles de hormonas tiroideas en líquido cefalorraquídeo y tejido cerebral; se determinará la expresión de genes dependientes de T_3 en el cerebro. Los tratamientos más seguros y eficaces representarían buenos candidatos terapéuticos para el tratamiento en pacientes con SADH, tras estudios de seguridad clínica. RIA: radioinmunoensayo; RT-qPCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real; SADH: síndrome de Allan-Herndon-Dudley.

6. Wang Y, Wang T, Montero-Pedraza A, Guadaño-Ferraz A, Rausell E. Thyroid hormone transporters MCT8 and OATP1C1 are expressed in pyramidal neurons and interneurons in the adult motor cortex of human and macaque brain. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 3207.
7. Ilif JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med* 2012; 4: 147ra111.
8. Bárez-López S, Grijota-Martínez C, Liao XH, Refetoff S, Guadaño-Ferraz A. Intracerebroventricular administration of the thyroid hormone analog TRIAC increases its brain content in the absence of MCT8. *PLoS One* 2019; 14: e0226017.
9. Valcárcel-Hernández V, Guillén-Yunta M, Bueno-Arribas M, Montero-Pedraza A, Grijota-Martínez C, Markossian S, et al. A CRISPR/Cas9-engineered avatar mouse model of monocarboxylate transporter 8 deficiency displays distinct neurological alterations. *Neurobiol Dis* 2022; 174: 105896.

Premios Revista Española de Endocrinología Pediátrica 2025

FUNDACIÓN SEEP



Convocatoria de **Premios y Becas de la Revista Española Endocrinología Pediátrica de la FSEEP 2025**

1. Los **objetivos** de esta convocatoria son promover e incentivar la difusión de la investigación científica de calidad y el conocimiento de situaciones clínicas, complejas o novedosas, a través de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica*, como órgano de expresión oficial de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. El premio tiene carácter internacional y será convocado anualmente.
2. Son **candidatos** a dichos premios, los trabajos (originales y casos clínicos), publicados en los números regulares de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* a lo largo del año anterior a la convocatoria y entrega de los Premios.
3. Se excluyen las publicaciones en los suplementos, y los trabajos en prepublicación.
4. Se convocan **DOS premios anuales**:
 - Premio al mejor **Artículo Original**, dotado con diploma y 1.000 euros.
 - Premio al mejor **Caso Clínico**, dotado con diploma y 500 euros.
5. El jurado estará constituido por los miembros del Comité Editorial de la *Revista Española de Endocrinología* Pediátrica que incluye un miembro del Patronato de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, el cual actuará como secretario de dicho jurado, con voz y voto.
6. Los premios se adjudicarán por votación, sobre la base de criterios objetivos de los miembros del jurado basados en la calidad científica y originalidad del trabajo, novedad y repercusión para la comunidad científica. El secretario del jurado, miembro del patronato de la FSEEP, comunicará el resultado de la votación a la Junta Directiva, la cual deberá ratificar el resultado.
7. Se comunicará al autor en correspondencia en el manuscrito la selección del trabajo a premiar y el autor deberá comunicar su aceptación o rechazo.
8. Los premios serán entregados en el transcurso del 47 Congreso de la SEEP que se celebrará en 2025.
9. En el supuesto de que alguno de los premios quedase desierto, el jurado transferirá sus competencias al patronato de la FSEEP, que destinará el importe para mantener y apoyar las actividades científicas de la Fundación.