



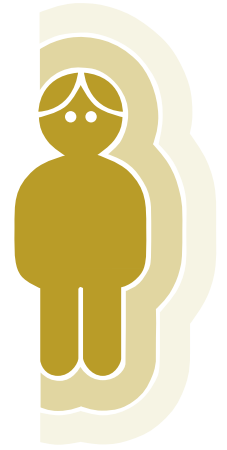
Proceedings of the Spanish Pediatric Endocrinology Meeting 2023

Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones



Premios Revista Española de Endocrinología Pediátrica 2023

FUNDACIÓN SEEP



Premios Revista Española de Endocrinología Pediátrica de la FSEEP

1. Los **objetivos** de esta convocatoria son promover e incentivar la difusión de la investigación científica de calidad y el conocimiento de situaciones clínicas, complejas o novedosas, a través de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica*, como órgano de expresión oficial de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. El premio será convocado anualmente.
2. Son **candidatos** a dichos premios, los trabajos (originales y casos clínicos), publicados en los números regulares de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* a lo largo del año anterior a la convocatoria y entrega de los Premios.
3. Se excluyen las publicaciones en los suplementos, y los trabajos en prepublicación.
4. Se convocarán **DOS premios anuales**:
 - Premio al mejor **Artículo Original**, dotado con diploma y 1.000 €.
 - Premio al mejor **Caso Clínico**, dotado con diploma y 500 €.
5. El jurado estará constituido por los miembros del Comité Editorial de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* que incluye un miembro del Patronato de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, el cual actuará como secretario de dicho jurado, con voz y voto.
6. Los premios se adjudicarán por votación, sobre la base de criterios objetivos de los miembros del jurado basados en la calidad científica y originalidad del trabajo, novedad y repercusión para la comunidad científica. El secretario del jurado, miembro del patronato de la FSEEP, comunicará el resultado de la votación a la Junta Directiva, la cual deberá ratificar el resultado.
7. Se comunicará al autor en correspondencia en el manuscrito la selección del trabajo a premiar y el autor deberá comunicar su aceptación o rechazo.
8. La entrega de los premios se realizará en el 45^º Congreso de la SEEP, que se celebrará del 10 al 12 de mayo de 2023.
9. En el supuesto de que alguno de los premios quedase desierto, el jurado transferirá sus competencias al patronato de la FSEEP, que destinará el importe para mantener y apoyar las actividades científicas de la Fundación.
10. La participación en la convocatoria de los Premios implica la aceptación de las bases, así como el fallo inapelable del jurado.

JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidencia

Itxaso Rica Echevarría

Secretaría general

María Aránzazu Escribano Muñoz

Tesorería

Enrique Palomo Atance

Vocales

Paloma Cabanas Rodríguez

Jacobo Pérez Sánchez

José M^a Gómez Vida

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>.

45 CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidenta

María Caimari Jaume

Vicepresidentes

María del Rosario Montero Alonso

Bartolomé Bonet Serra

Secretario

Diego de Sotto Esteban

Vocales

Cristina Armero Bujaldon

Mario Riol Diego

Beatrice Ursina Beinbrech

María del Rocío Bermejo Arrieta

Estefanía Moratalla Jareño

Marta Mínguez Vinardell

Lara Castro Corral

Gloria Pinzón Valbuena

Gemma Cirera Santanach

COMITÉ DE HONOR

Presidenta del Gobierno de las Islas Baleares

Excma Sra. Dña. Francina

Armengol i Socias

Consejera de Salud y Consumo del Gobierno de las Islas Baleares

Excma. Sra. Dña. Patricia

Gómez i Picard

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidenta

Itxaso Rica Echevarría

Vocales

Paloma Cabanas Rodríguez

M^a Aránzazu Escribano Muñoz

Enrique Palomo Atance

José María Gómez Vida

Jacobo Pérez Sánchez

María Caimari Jaume

COMITÉ EDITORIAL

Directora

Lidia Castro Feijóo

Directores asociados

Laura Audí Parera

Diego De Sotto Esteban

Concepción Fernández Ramos

José M^a Gómez Vida

Alfonso Lechuga Sancho

Leandro Soriano Guillén

Alcalde de Palma de Mallorca

Ilmo Sr. D. José Hila Vargas

Presidente Ilustre Colegio Oficial de Médicos de las Islas Baleares

Dr. D. Carles Recasens

Laguardia

Decano de la Facultad de Medicina

Dr. D. Miguel Ángel Roca

Bennasar



Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones
 Proceedings of the Spanish Pediatric
 Endocrinology Meeting 2023
 Revista Española de Endocrinología Pediátrica

Volumen 14
 Suplemento Congreso SEEP
 Mayo 2023

45 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

10 - 12 de mayo de 2023
 Palma de Mallorca

EDITORIAL

- 45 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica.....6
45 Meeting of the Spanish Society of Pediatric Endocrinology
 María Caimari Jaume

CONFERENCIAS

- La nueva función de la leptina en los primeros años de vida y para una longevidad saludable8
The new role of leptin in the first years of life and for a healthy longevity
 Andreu Palou y Catalina Picó
- Diabetes materna en el embarazo y programación intraútero (no sólo metabólica)16
Maternal diabetes in pregnancy and intrauterine programming (not only metabolic)
 Rosa Corcoy
- Deciphering the genetic basis of central precocious puberty17
Descifrando la base genética de la pubertad precoz central
 Ana Claudia Latronico, MD, PhD

MESA REDONDA. DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE

- Diagnóstico multidisciplinar del desarrollo sexual diferente.....21
Multidisciplinary diagnosis of different sexual development
 Julio Guerrero-Fernández, Montse Amat Bou, Laura Audi Parera, María Cristina Azcona Sanjulian,
 Atilano Carcavilla Urquí, Luis Castaño González, Jesús Domínguez Riscart, José María Martos Tello,
 Cristina Mora Palma, María Francisca Moreno Macián, Diego Yeste Fernández
- Gender assignment and identity in DSD39
Asignación de género e identidad en DSD
 Arianne Dessens, PhD
- Gonadectomy in DSD48
Gonadectomía en DSD
 Martine Cools

MESA REDONDA. PATOLOGÍA TIROIDEA

- Pruebas de laboratorio en el estudio tiroideo: utilidad clínica, uso racional y desafíos en su interpretación.....54
Laboratory tests in the thyroid study: clinical utility, rational use and challenges in their interpretation
 M. Chueca, C Andrés, M.D. García-San Martín, S. Berrade
- La ecografía en la evaluación y el tratamiento de la patología estructural tiroidea pediátrica.....67
Ultrasonography in the evaluation and management of structural pathologies of the thyroid gland in the paediatric age
 Iñaki Argüelles Jiménez
- Graves' disease in the young – where are we going?69
Enfermedad de Graves en los jóvenes: ¿hacia dónde vamos?
 Tim Cheetham

ENCUENTRO CON EL EXPERTO

- Tratamiento de la talla baja durante la pubertad.....74
Treatment of short stature during puberty
 José Ignacio Labarta Aizpún, Antonio de Arriba Muñoz, Anunciación Beisti Ortego, Marta Ferrer Lozano,
 Marta Vara Callau
- Actualización en el abordaje diagnóstico de la hipoglucemia95
Update on the diagnostic approach of hypoglycemia
 Isabel Leiva Gea, M.F. Martos Lirio, Leopoldo Tapia Ceballos



Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones
Proceedings of the Spanish Pediatric
Endocrinology Meeting 2023
Revista Española de Endocrinología Pediátrica

Volumen 14
Suplemento Congreso SEEP
Mayo 2023

45 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

10 - 12 de mayo de 2023
Palma de Mallorca

| | |
|--|-----|
| Ginecología de la adolescente..... | 110 |
| <i>Adolescent gynecology</i> | |
| <i>Lidia Illán Hernández</i> | |
| Tratamiento de la obesidad infanto-juvenil..... | 121 |
| <i>Treatment of child and adolescent obesity</i> | |
| <i>Gabriel Á. Martos-Moreno, Jesús Argente</i> | |
| RESÚMENES | |
| Comunicaciones orales. Premios FSEEP..... | 127 |
| Comunicaciones orales..... | 136 |
| Pósteres. Premios FSEEP..... | 161 |
| Pósteres..... | 169 |
| ÍNDICE DE AUTORES | 367 |



Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones
 Proceedings of the Spanish Pediatric
 Endocrinology Meeting 2023
 Revista Española de Endocrinología Pediátrica

Volumen 14
 Suplemento Congreso SEEP
 Mayo 2023

45 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

10 - 12 de mayo de 2023
 Palma de Mallorca

| Pág. | Sesión | Fecha | Nº Orden |
|--|--|---------------|----------------|
| Conferencias | | | |
| 8 | Inaugural. La nueva función de la leptina en los primeros años de vida y para una longevidad saludable. | 10-mayo-23 | 1 |
| 16 | Plenaria. Diabetes materna en el embarazo y programación intraútero (no sólo metabólica). | 11-mayo-23 | 1 |
| 17 | Clausura. Deciphering the genetic basis of central precocious puberty. | 12-mayo-23 | 1 |
| Mesa Redonda. Desarrollo sexual diferente | | | |
| 21 | Diagnóstico multidisciplinar del desarrollo sexual diferente. | 11-mayo-23 | 1 |
| 39 | Gender assignment and identity in DSD. | 11-mayo-23 | 2 |
| 48 | Gonadectomy in DSD. | 11-mayo-23 | 3 |
| Mesa Redonda. Patología tiroidea | | | |
| 54 | Pruebas de laboratorio en el estudio tiroideo: utilidad clínica, uso racional y desafíos en su interpretación. | 12-mayo-23 | 1 |
| 67 | La ecografía en la evaluación y el tratamiento de la patología estructural tiroidea pediátrica. | 12-mayo-23 | 2 |
| 69 | Graves' disease in the young – where are we going?. | 12-mayo-23 | 3 |
| Encuentro con el Experto | | | |
| 74 | Tratamiento de la talla baja durante la pubertad. | 12-mayo-23 | 2 |
| 95 | Actualización en el abordaje diagnóstico de la hipoglucemia. | 11-mayo-23 | 2 |
| 110 | Ginecología de la adolescente. | 12-mayo-23 | 1 |
| 121 | Tratamiento de la obesidad infanto-juvenil. | 11-mayo-23 | 1 |
| Comunicaciones Orales | | | |
| 127 | Premios FSEEP | 12-mayo-23 | 1-8 |
| 136 | Crecimiento | 10/11-mayo-23 | 9,11,12 |
| 137 | Hipotálamo-hipófisis | 10/11-mayo-23 | 10 |
| 141 | Displasias óseas | 10/11-mayo-23 | 13 |
| 143 | Metabolismo y Nutrición | 10/11-mayo-23 | 14,16,25,27 |
| 143 | Genética | 10/11-mayo-23 | 15,28,29,32 |
| 145 | Diabetes/páncreas endocrino | 10/11-mayo-23 | 17,18,20,22-24 |
| 147 | Tiroides | 10/11-mayo-23 | 19 |
| 149 | Paratiroides - metabolismo óseo | 10/11-mayo-23 | 21 |
| 154 | Misceláneas | 10/11-mayo-23 | 26,31 |
| 157 | Gónadas-pubertad | 10/11-mayo-23 | 30 |

Índice



Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones
Proceedings of the Spanish Pediatric
Endocrinology Meeting 2023
Revista Española de Endocrinología Pediátrica

Volumen 14
Suplemento Congreso SEEP
Mayo 2023

45 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

10 - 12 de mayo de 2023
Palma de Mallorca

| Pág. | Sesión | Fecha | Nº Orden |
|------|-------------------------------|---------------|-------------------------|
| | Pósteres | | |
| 161 | Premios FSEEP | 10-mayo-23 | 1-8 |
| 169 | Crecimiento | 10/11-mayo-23 | 9-30 |
| 187 | Misceláneas | 10/11-mayo-23 | 31-37,119-123,246,247 |
| 193 | Displasias óseas | 10/11-mayo-23 | 38-46 |
| 200 | Genética | 10/11-mayo-23 | 47-52,216-222 |
| 206 | Diabetes/páncreas endocrino | 10/11-mayo-23 | 53-66,96-116,184-196 |
| 218 | Paratiroides-metabolismo óseo | 10/11-mayo-23 | 67-80,227-229 |
| 230 | Metabolismo y nutrición | 10/11-mayo-23 | 81-87,167-181,240-245 |
| 236 | Hipotálamo-hipófisis | 10/11-mayo-23 | 88-94,209-215 |
| 259 | Tiroides | 10/11-mayo-23 | 117,118,153-166,230-239 |
| 265 | Gónadas-pubertad | 10/11-mayo-23 | 124-132,197-204 |
| 272 | ADS | 10/11-mayo-23 | 133-138,205-208 |
| 277 | Suprarrenales | 10/11-mayo-23 | 139-152,223-226 |
| 314 | Displasias óseas | 10/11-mayo-23 | 182,183 |

45 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

45 Meeting of the Spanish Society of Pediatric Endocrinology

Maria Caimari Jaume

*Presidenta del 45 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario son Espases. Palma de Mallorca*

El 45 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) nos da la oportunidad de reencontrarnos en Palma 24 años después de haber organizado en 1999 nuestro congreso. Ha pasado mucho tiempo y han sucedido muchas cosas: el crecimiento en experiencia y vivencias, el aumento del número de socios, la generosidad de nuestros maestros compartiendo sus conocimientos y valores humanísticos nos han permitido hacer realidad el lema de nuestro congreso 'Aunando esfuerzos, crecemos mejor'.

Entre el 10 y el 12 de mayo, en Mallorca, idílica isla del Mediterráneo, reflejo de nuestra esencia como mezcla de culturas y, en particular, en su capital, Palma, que vio nacer a nuestro ilustre Ramón Llull, y que alberga un magnífico palacio de congresos que abrió sus puertas hace seis años y que está inspirado en las olas del mar, la luz del sol y la fina arena de las playas mallorquinas, nos juntaremos para aunar esfuerzos, compartir experiencias, aprender e impulsar proyectos de colaboración, y también para cultivar nuestra amistad. Todo ello nos hará crecer como profesionales y personas.

El lema del congreso refleja nuestro deseo de trabajar junto con otras especialidades para impulsar una endocrinología pediátrica y del adolescente que incorpore los nuevos avances científicos y tecnológicos; y dirija nuestro trabajo para mejorar las condiciones del ambiente antes del nacimiento y permitir el desarrollo completo y satisfactorio como persona, sin olvidar la importancia del equilibrio con el entorno en que nace y crece.

En este suplemento de la Revista Española de Endocrinología Pediátrica se presenta la actividad científica del congreso: tres conferencias plenarios, dos mesas redondas y cuatro sesiones con el experto. En ellas se recoge la rica experiencia y el conocimiento de 13 lí-

deres nacionales e internacionales en sus respectivas áreas de conocimiento.

Los temas tratados incluyen la importancia de la alimentación desde el período neonatal hasta la senectud, el entorno diabetógeno durante la gestación y sus efectos en la vida adulta; y las novedades en el campo de la pubertad precoz, cuya incidencia hemos visto aumentar en los últimos años. Los temas elegidos para las dos mesas redondas: la patología tiroidea y el desarrollo sexual diferente, abordan patologías no muy prevalentes, pero con un manejo complejo, y de ahí el interés para mejorar su tratamiento en la práctica clínica. Los cuatro encuentros con el experto nos permiten profundizar en algunos motivos de consulta frecuentes en la práctica clínica en endocrinología pediátrica en nuestro medio, como la obesidad infantil y del adolescente, las alteraciones ginecológicas en la adolescente, el manejo de la hipoglucemia en pacientes no diabéticos y el tratamiento de la talla baja durante la adolescencia. Las 282 comunicaciones presentadas son un exponente de la vitalidad y la actividad investigadora de la SEEP. Además, ocho simposios satélites completan la actividad científica. Todo ello constituye el legado científico del 45 Congreso de la SEEP.

A pesar de haber sufrido una pandemia y de una guerra en el corazón de Europa, parece que no hemos entendido lo que nos dice la naturaleza y, si no aunamos todos nuestros esfuerzos, aumentarán las repercusiones en la salud pública global.

Quiero mostrar mi gratitud a todos los miembros de la junta directiva y del comité organizador, a ponentes y moderadores, a todos los participantes, a las casas comerciales, al comité editorial de esta revista y a la secretaría técnica; todos contribuyen al éxito de este congreso, que ha sido posible por el esfuerzo y la constancia de muchas personas.

El congreso celebrado en la ciudad de Palma es sólo un eslabón más para aunar esfuerzos y seguir adelante con ilusión y responsabilidad para mejorar la atención a nuestros pacientes y sus familias, y para ello esperamos vernos el año que viene en otra isla maravillosa, como es Gran Canaria.

La nueva función de la leptina en los primeros años de vida y para una longevidad saludable

The new role of leptin in the first years of life and for a healthy longevity

Andreu Palou y Catalina Picó

Laboratorio de Biología Molecular. Nutrición y Biotecnología (Grupo de Nutrigenómica, Biomarcadores y Evaluación de Riesgos). Universidad de las Islas Baleares. Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares (IdISBa). CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). Palma (Mallorca)

Resumen

Los dos primeros años de vida representan, junto con la etapa fetal, una ventana abierta a las influencias externas sobre la programación metabólica. Sabemos que tanto la desnutrición como el exceso de ingesta tienen efectos adversos que, interactuando con otras exposiciones ambientales y factores genéticos, aumentan el riesgo de obesidad y otras enfermedades y alteraciones metabólicas en la edad adulta. Sin embargo, la leche materna y la lactancia en toda su amplitud podrían representar una oportunidad mayor de la tradicionalmente considerada para corregir buena parte de la programación metabólica adversa generada durante el desarrollo intrauterino. La leche materna no sólo aporta nutrientes y muchos compuestos bioactivos y otros estímulos requeridos para el crecimiento y el desarrollo infantil, incluidas hormonas y vitaminas que es bien sabido que están involucradas en el control del metabolismo energético y la adiposidad, sino que es clave en la programación metabólica para la vida adulta. Entre los bioactivos, hemos identificado la leptina de la leche materna como hormona y nutriente esencial en la lactancia, determinante de una programación metabólica saludable para el resto de la vida. Esta nueva función de la leptina se suma, y a la vez se superpone, a otras funciones antes conocidas de la leptina en la regulación a más corto plazo del equilibrio energético y la homeostasis energética, junto con otras funciones neuroendocrinas, como en el sistema inmune y vascular o en la regulación del

crecimiento y la reproducción, y las enfermedades asociadas a la edad. Pero hasta la demostración directa de los efectos fisiológicos de su administración por vía oral en ratas y la evidencia indirecta aportada en humanos no se conocía su función esencial como nutriente durante la lactancia, imprescindible para que quede bien organizada una programación metabólica que es determinante del mantenimiento de la homeostasis metabólica y la salud en la edad adulta e, hipotéticamente, para una mayor longevidad saludable.

La leptina

La leptina se descubrió¹ como una hormona, producida y secretada por el tejido adiposo blanco, en proporción a la cantidad de grasa que almacenamos, y que a través de la circulación llega al sistema nervioso central (al hipotálamo, principalmente) donde señala el tamaño de estas reservas energéticas. Dependiendo de la intensidad de esta señal y de la eficacia en su señalización, se regulan apropiadamente los circuitos anorexígenos y orexígenos, y se controla la ingesta de alimentos y, al propio tiempo, se aumenta (leptina elevada) o se reduce (leptina baja) el gasto energético, bajo controles y acciones centrales y periféricas.

Pero ahora también sabemos que la leptina ejerce un amplio espectro de acciones reguladoras a corto, medio y largo plazo a nivel central y periférico, y que es una proteína necesaria para la correcta pro-

gramación metabólica desde la lactancia^{2,3} o quizás incluso antes del nacimiento^{4,5}. Su acción oscila entre amplios márgenes dependiendo de los múltiples otros componentes y otros estímulos, externos e internos, que intervienen en la lactancia materna, y que, en gran parte, nos son desconocidos. La aplicación de plataformas de metabolómica/lipidómica no dirigida ha revelado que la ingesta materna de una dieta alta en grasas saturadas y en sacarosa (dieta occidental) tiene efectos marcados en la composición de la leche que se asocian a efectos adversos en la descendencia, y nos brindan pistas sobre los componentes cuya alteración puede ser determinante de organizar, junto con la leptina, una programación metabólica más o menos saludable^{6,7}. Otras nuevas tecnologías ómicas están contribuyendo a la identificación de componentes y los mecanismos a través de los cuales actúan, y así nuevos biomarcadores de predisposición a disfunciones metabólicas futuras. En la actualidad sabemos poco y sólo a grandes rasgos sobre lo que puede ocurrir (genómica y epigenómica), lo que ya está pasando o se prepara (transcriptómica), lo que posibilita los procesos (proteómica), o el reflejo de lo que ya ha sucedido o todavía está en marcha (metabolómica y otras ómicas), pero también sabemos que lo que cuenta para el fenotipo resultante es el resultado neto de la interacción entre los procesos que quedan reflejados (al menos en parte) en lo que medimos en las diferentes plataformas ómicas; es lo que llamamos el 'interactoma'. Por ejemplo, un agente o condición estresante puede dejar fijada su huella en los cromosomas embrionarios o fetales (en el genoma o, más frecuentemente, en el epigenoma), pero no llegar a manifestarse posteriormente si es contrarrestado a otro nivel (por ejemplo, el proteómico), y pasa así desapercibido a lo largo de la vida. Ésta es la nueva función de la leptina a la que nos referimos, y quizás de otros componentes de la leche y de la lactancia materna, en su conjunto.

Recientemente hemos mostrado que los efectos de la programación metabólica mediada por leptina durante la lactancia dependen del sexo, y los machos son más sensibles a la deficiente ingesta de leptina, al menos en cuanto al declive con la edad de la resistencia a la insulina y al empeoramiento de ciertos factores de riesgo cardiovascular de aparición tardía en el adulto⁷.

La identificación de la nueva función de la leptina: la programación metabólica

Existe evidencia convincente del vínculo entre el entorno perinatal adverso y el aumento del riesgo de obesidad y trastornos relacionados con el metabolismo en la vejez, conceptualizado en la década de los noventa del siglo pasado como la hipótesis de los 'orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad'⁸. Los estudios de Barker establecieron que la prevalencia de algunas enfermedades en el adulto, como

la aterosclerosis, la hipertensión arterial, el accidente cerebrovascular, la diabetes mellitus de tipo 2 y las dislipidemias, se relacionaba con el ambiente intrauterino. Estudios más recientes han demostrado que los factores o condiciones durante la ventana crítica de plasticidad del desarrollo temprano, particularmente la gestación y la lactancia, tienen la capacidad de programar la estructura y la función del tejido adiposo, además de otros órganos y tejidos clave, clásicamente considerados, con implicaciones en el control del peso corporal y el riesgo de desarrollar obesidad y otras enfermedades relacionadas^{9,10}, y nuestros estudios sobre la leptina en la lactancia evidencian el papel fundamental de esta proteína en el establecimiento de una programación metabólica saludable^{2,3}.

La leptina está presente de manera natural en la leche materna^{11,12}, pero no en la leche de fórmula¹³. Los niveles de leptina en la leche materna varían según la adiposidad materna. Se ha descrito de manera consistente la existencia de una correlación positiva entre el índice de masa corporal o la adiposidad materna y la concentración de leptina en la leche, de modo que las madres con sobrepeso u obesidad presentan mayores cantidades de leptina en la leche materna en comparación con las madres con normopeso^{2,14}, pero todo indica que la obesidad interfiere en la acción de esta leptina.

En 2000 describimos, por primera vez en humanos, la presencia de leptina y su ARN mensajero (ARNm) en el estómago de humanos de los que se tomaron biopsias¹⁵, y a pesar de que está en cantidades pequeñas, obtuvimos indicios claros de su funcionalidad, gracias a la suerte de que uno de los pacientes a los que se tomó la biopsia no estaba en ayunas, no había seguido el consejo médico de no tomar el desayuno antes de la endoscopia. Sus glándulas gástricas parecían agotadas de leptina y, probablemente, la comida ingerida fue lo que desencadenó la liberación de leptina y su casi ausencia en el estómago. Posteriormente, recurrimos a los animales experimentales para estudiar si había producción de leptina gástrica en etapas tempranas del desarrollo, en ratas neonatas y durante la lactancia. Vimos que la cantidad de leptina es baja antes del nacimiento, pero aumenta ya a las pocas horas de vida, a pesar de que la capacidad de síntesis endógena (los niveles de ARNm de leptina) se mantenían muy bajos y no aumentaban claramente hasta el día 15 después del nacimiento, cuando se inicia la ingesta de alimentos sólidos⁴. A continuación, planteamos la hipótesis de que, en las primeras horas y días de vida posnatal, la leptina del estómago procedía del exterior (de la leche, ya que ésta constituye el único alimento), mientras que, a partir del día 15 de edad, ya predominaba la síntesis endógena de leptina. Lo que hicimos fue administrar a ratas neonatas dosis fisiológicas de leptina, del mismo orden (en el margen superior) que las que aporta la leche durante el período de lactancia. Se administraban diariamen-

te, con ayuda de una simple pipeta, y nos permitió comprobar, mediante inmunohistoquímica, que esta leptina era absorbida intacta en el estómago y también que pasaba a la sangre, alcanzando un pico de concentración sanguínea al cabo de una hora de su administración por vía oral¹⁶. Quedaba claro que la leptina de la leche materna se absorbe en el estómago del lactante, donde no se degrada (o sólo parcialmente) debido a la inmadurez de este órgano, en esta etapa temprana del desarrollo.

Después nos planteamos la hipótesis de que la leptina de la leche materna podía ejercer efectos a largo plazo, contribuyendo (como hormona y a la vez nutriente esencial) a la programación metabólica saludable de los sistemas homeostáticos, que en la edad adulta controlan mejor el peso y la composición corporal, y predisponen menos al desarrollo de obesidad y complicaciones metabólicas asociadas. Estos resultados se registraron en una patente en febrero de 2005¹⁷ y posteriormente se publicaron¹⁸, constituyendo una evidencia directa, en ratas, del efecto de la leptina en la prevención del exceso de peso y factores de riesgo relacionados en la edad adulta.

Nuestro grupo de investigación describió también por primera vez la existencia de una asociación negativa en un grupo de mujeres no obesas entre los niveles de leptina en la leche materna y el incremento de peso de los lactantes hasta los 2 años¹⁴, lo que constituye una evidencia indirecta, ahora en humanos, de que la ingesta de cantidades moderadas de leptina transmitida por la leche materna proporciona una cierta protección a los lactantes contra el aumento excesivo de peso. Otros estudios han descrito resultados similares en diferentes cohortes¹⁹⁻²², proporcionando una evidencia indirecta del importante papel de la leptina de la leche materna en nuestra especie.

Ahora bien, algunos estudios no han encontrado una correlación clara entre la leptina en la leche y parámetros antropométricos de los lactantes²³⁻²⁶. Estas diferencias entre los estudios pueden atribuirse al sesgo debido a la inclusión de mujeres con obesidad, ya que la obesidad sabemos que puede afectar a la función de la leptina en la leche materna² por mecanismos que están bajo investigación. Se podría especular que la ingesta excesiva de leptina durante la lactancia podría no proporcionar una mayor protección contra el aumento de peso excesivo o incluso podría favorecer el desarrollo de resistencia a la leptina, aunque estas posibilidades no se han abordado específicamente. Todo ello debe considerarse en futuros estudios clínicos en niños y niñas lactantes, para ajustar las dosis óptimas, siempre dentro del rango fisiológico. Sea como fuere, se debe enfatizar la recomendación de la lactancia materna sobre la alimentación con fórmula, independientemente de la concentración de leptina en la leche y/o la adiposidad materna².

Los estudios en animales han proporcionado evidencia directa del importante papel de la leptina ingerida durante la lactancia. Las ratas neonatas macho que fueron suplementadas con dosis fisiológicas de leptina durante la lactancia presentaron una mayor resistencia al desarrollo de sobrepeso/obesidad y a sus complicaciones metabólicas relacionadas en la edad adulta, tanto bajo una dieta estándar como bajo una rica en grasa^{18,27,28}. Los efectos de la leptina los atribuimos principalmente a una mayor sensibilidad central a la leptina y se relacionaron con cambios en la expresión hipotalámica de genes implicados en la acción de la leptina¹⁸. En concreto, los animales que recibieron la suplementación de leptina durante el período de lactancia mostraron una menor expresión de ARNm del gen que codifica la proteína supresora de la señalización por citocinas-3 (SOCS-3), que inhibe la activación de la señalización de la leptina. Además, dichos animales mantuvieron niveles de expresión del receptor de la leptina 'normales' en condiciones de dieta rica en grasa, lo que contrastó con la expresión reducida en ratas que no habían recibido dicha suplementación¹⁸. La leptina también mejoró los efectos adversos de una dieta rica en grasa sobre la acción periférica de la leptina, evidenciado por el mantenimiento de la abundancia de receptores de leptina en el tejido adiposo blanco, y asociado con una mayor capacidad oxidativa en este tejido²⁸. Además, los animales que fueron suplementados con leptina durante la lactancia mostraron una mejor sensibilidad periférica a la insulina²⁷ y una mejor capacidad para manejar el exceso de combustible²⁸. Por lo tanto, además de los efectos centrales, la ingesta de leptina durante el período de lactancia programa efectos reguladores a nivel periférico, protegiendo así a los animales contra los trastornos metabólicos relacionados con la alimentación con una dieta rica en grasas, como la acumulación de lípidos hepáticos²⁸. Por lo tanto, la leptina desempeña acciones biológicas clave durante el período perinatal con resultados duraderos en el mantenimiento de la homeostasis energética.

Diversos estudios realizados en modelos animales han permitido dilucidar cuáles son las acciones biológicas concretas de la leptina durante la lactancia. La leptina tiene una acción neurotrófica crítica durante el período de lactancia y es necesaria para el correcto desarrollo de los circuitos hipotalámicos que intervienen en el control del peso corporal^{2,29,30}. En roedores, esta acción se restringe a un período crítico durante la lactancia, alrededor de la segunda semana posnatal, coincidiendo con un aumento transitorio en los niveles circulantes de leptina²⁹. La falta de leptina durante este período, como ocurre en ratones deficientes en leptina²⁹, o bien alteraciones en dicho pico de leptina, como ocurre, por ejemplo, por una restricción calórica gestacional^{31,32}, comprometen la organización neuronal de los núcleos hipotalámicos implicados en el control de la ingesta de alimentos, así como de otros centros reguladores, perjudicando la capacidad de re-

gular la homeostasis energética en la edad adulta. En este sentido, se ha demostrado que el tratamiento con leptina exógena durante el período de lactancia, pero no en la edad adulta, promueve el desarrollo neuronal y permite recuperar las proyecciones neuronales del núcleo arqueado que se encuentran interrumpidas en ratones genéticamente deficientes, lo que indica el papel esencial de la leptina durante este período²⁹. Del mismo modo, se ha demostrado que la suplementación oral con dosis fisiológicas de leptina durante la lactancia revierte, en gran parte, las alteraciones en el sistema nervioso central, particularmente en la estructura y la función del núcleo arqueado hipotalámico, alteradas por la restricción calórica gestacional moderada^{33,34}, y se traduce en un fenotipo más saludable en la edad adulta³⁵. En concreto, la suplementación con leptina previno en gran medida el fenotipo dismetabólico asociado a la desnutrición durante la gestación, caracterizado por una mayor acumulación de grasa y otras alteraciones relacionadas con el síndrome metabólico, como resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y esteatosis hepática, particularmente evidente en ratas que se expusieron al estrés de una dieta rica en grasas y azúcares simples (dieta occidentalizada) en la edad adulta³⁵. Esto constituye una demostración de que la ingesta de dosis fisiológicas de leptina durante la lactancia puede revertir los defectos neuroanatómicos y la tendencia programada a la obesidad y factores de riesgo relacionados adquiridos por condiciones adversas durante el embarazo, lo cual es de gran interés como estrategia para tratar o prevenir el desarrollo de la obesidad. La acción neurotrófica de la leptina durante las primeras etapas del desarrollo precede a su función 'clásica' en el control del peso corporal en etapas posteriores³⁶. Sin embargo, haber recibido leptina durante este período crítico del desarrollo parece crucial para que la leptina ejerza sus efectos adecuadamente en etapas posteriores, al menos en lo que respecta al control de la homeostasis energética.

Además de los efectos de la leptina sobre el desarrollo de estructuras del sistema nervioso central, la leptina puede ejercer efectos de programación sobre el desarrollo y la función del tejido adiposo³⁷. Se han obtenido algunas evidencias a partir de estudios en modelos animales expuestos a condiciones adversas durante la gestación. Por ejemplo, se ha demostrado que la desnutrición gestacional en roedores afecta el desarrollo de las estructuras del sistema nervioso periférico, incluida la inervación simpática del tejido adiposo blanco inguinal³⁸. La suplementación con leptina en dosis fisiológicas a lo largo de la lactancia restauró la inervación simpática del tejido adiposo y normalizó la expresión de genes relacionados con la lipólisis (*Pnpla2* y *Lipe*) y la oxidación de ácidos grasos (*Cpt1b* y *Ppargc1a*) en este depósito de grasa³⁹. Estos cambios probablemente también contribuyen a prevenir la predisposición programada para una mayor acumulación de grasa y otras alteraciones metabólicas en la edad adulta, como se demostró en estudios posteriores³⁵.

Los efectos beneficiosos de la suplementación con dosis fisiológicas de leptina en ratas durante la lactancia se pusieron de manifiesto inicialmente en machos^{18,27,28}. Posteriormente, hemos descrito que dichos efectos de la leptina sobre la futura salud metabólica de las crías parecen ser más evidentes en los machos que en las hembras, al menos con la dosis ensayada de cinco veces la cantidad promedio ingerida normalmente en la leche materna⁷. Por otra parte, el estado metabólico y la dieta materna durante el período perinatal también podrían influir sobre los efectos de la programación metabólica de la leptina durante la lactancia. Así, los efectos de la ingesta de leptina son más notables en la descendencia de las madres alimentadas con una dieta estándar, independientemente del peso corporal, que en la descendencia de las madres alimentadas con una dieta occidental⁷. Estos resultados podrían tener una trascendencia adicional en humanos y contribuir a explicar la falta de una clara asociación negativa entre los niveles de leptina en la leche materna y el peso corporal del lactante en mujeres con sobrepeso/obesidad².

Leptina, programación metabólica, envejecimiento y restricción calórica

A medida que las personas envejecemos, se va debilitando nuestro sistema de control del peso y composición corporal, y, en general, la homeostasis que se opone a otras alteraciones metabólicas y enfermedades. Hay un cierto declive del sistema de la leptina, que determina mayor resistencia a su acción activadora del gasto energético, mientras que el aumento de la función anorexígena que se produce en edades avanzadas es menor en las personas mayores con obesidad⁴⁰. No está claro el mecanismo que desencadena progresivamente la resistencia a la leptina. En nuestra hipótesis, los desajustes en la vía de señalización de la leptina, y sus consecuencias termogénicas o anorexígenas, ocurren más tempranamente como consecuencia de una mala programación metabólica del sistema de la leptina en los períodos pre- y posnatales, que pueden establecerse por condiciones estresantes, incluso leves, como una reducción del 20-25% en la ingesta energética habitual durante la primera mitad de la gestación, tal como se ha descrito en ratas^{31,38,41}. Parece claro que gran parte de los efectos programados se manifiestan sólo si no se han podido corregir durante la lactancia, como ocurre debido a la deficiencia en leptina cuando la alimentación es con leche de fórmula y no con leche materna. En este sentido, en ratas, se pudo comprobar en células mononucleares de sangre periférica que la expresión (ARNm) de 224 genes resultaba alterada en crías de 25 días de edad nacidas de madres que habían sido expuestas a una reducción leve (25%) de la ingesta calórica durante la primera mitad de la gestación⁴². El 97% de estos ARNm (218 de 224) se había recuperado si durante la lactancia recibieron una suplementación diaria con dosis fisiológicas de leptina. La

identificación de este tipo de biomarcadores de la reprogramación correctora de alteraciones previas, mediada por leptina, es un objetivo pendiente de estudio en humanos. Sabemos que, a diferencia de la leche materna, las fórmulas disponibles de leches sustitutas no contienen leptina y, en cualquier caso, si la hubiere, sería en cantidades insuficientes y también ineficaces por proceder de otra especie, la leche de vaca, distinta y distante de la humana. Todavía no existen estudios sólidos que vinculen comparativamente la lactancia materna o la artificial con la funcionalidad de la homeostasis metabólica y la resistencia a las alteraciones y enfermedades asociadas al envejecimiento.

Por otro lado, paradójicamente, una restricción calórica suave (sin desnutrición) en la edad adulta es la intervención más efectiva para la mejora de la longevidad y la salud en todas las numerosas especies estudiadas, desde insectos hasta primates, y en los últimos años se ha ido acumulando evidencia que muestra los beneficios de diferentes estrategias de restricción calórica en humanos⁴³. Por otro lado, la capacidad de respuesta a la leptina disminuye con la obesidad⁴⁰, con mecanismos plausibles entrelazando ambas condiciones. Así, la restricción calórica invierte la atenuación de STAT3 inducida por la obesidad, aumentando tanto la expresión como la señalización de los receptores de leptina⁴⁴. STAT3 forma parte esencial de la vía de señalización de la leptina y la restricción calórica durante varios meses podría restablecer la sensibilidad a la leptina de forma persistente. La acción principal de la leptina en la regulación energética es sobre su receptor en el hipotálamo, causando, a través de la vía JAK2-STAT3 (y otras vías menos investigadas), la regulación de genes como POMC en el hipotálamo⁴⁵, y posiblemente otros circuitos anoréxicos y orexígenos, además de procesos periféricos. Nosotros hemos mostrado que los efectos beneficiosos de la programación mediada por leptina durante la lactancia en ratas (particularmente, la mejora de la sensibilidad a la leptina y a la insulina en el adulto, y el retardo de su declive con la edad) implican una mayor expresión de los receptores de leptina, tanto hipotálamicos¹⁸ como periféricos, en el tejido adiposo²⁸, una regulación a la baja de SOCS-3¹⁸ y un aumento de la expresión de POMC asociada a una menor tasa de metilación en ciertas regiones promotoras de este gen⁴⁶. Fue la primera demostración de un mecanismo epigenético programado por la ingesta de leptina durante la lactancia, que afectaba a la metilación de un gen relacionado con el apetito en el hipotálamo de animales alimentados con dietas ricas en grasa, con claras implicaciones fenotípicas, tanto en la expresión génica como de protección frente al desarrollo de la obesidad^{18,46}. Cabe añadir que ya son numerosos los efectos conocidos de la leptina durante el crecimiento y el desarrollo tempranos, esencialmente durante la lactancia, que se manifiestan sólo en la edad adulta y en edades avanzadas², y, aunque no se han estudiado los mecanismos epigenéticos subyacentes en

cada caso, son consistentes con el papel de la leptina como hormona y nutriente esencial para el recién nacido y durante toda la lactancia.

Sensores metabólicos y envejecimiento

Los denominados sensores metabólicos ajustan el funcionamiento de nuestras células (y del organismo en su conjunto) a las fluctuaciones en los niveles de nutrientes, por lo que su funcionamiento óptimo resulta clave en el envejecimiento, en alteraciones como la obesidad, la diabetes o el síndrome metabólico. Son miles los metabolitos y combinaciones de ellos que informan de la situación metabólica celular y subcelular, y se avanza en la caracterización de los vínculos entre el estado metabólico celular, la señalización celular y la transcripción y traducción, mediadas por los sensores metabólicos. Sólo algunos de ellos han sido mínimamente caracterizados, y destacan las vías mTOR, AMPK y las sirtuinas, todas ellas mecánicamente y funcionalmente interconectadas. La AMPK es un sensor del estado energético celular muy conservado en las células de los organismos eucariotas, y su papel es clave, ya que detecta los niveles intracelulares de nucleótidos⁴⁷. Se activa al 'detectar' incrementos en la relación monofosfato de adenosina/trifosfato de adenosina (y Ca^{2+}) celular causada por 'estreses' metabólicos que interfieren con la producción de trifosfato de adenosina, como la no disponibilidad de glucosa o una relativa deficiencia de oxígeno, o condiciones más amplias, como el ayuno, la restricción calórica o la contracción muscular (actividad física intensa). Así, cuando los niveles de trifosfato de adenosina son bajos (aumenta la relación monofosfato de adenosina/trifosfato de adenosina), la monofosfato de adenosina cinasa resulta activada, contribuyendo a la rápida reducción de las reacciones anabólicas impulsadas por mTOR⁴⁸. Por tanto, la monofosfato de adenosina cinasa es esencial al detectar el estrés energético y poner en marcha la adaptación metabólica que permite a los organismos sobrevivir períodos repentinos o crónicos de escasez. La mTOR, en cambio, detecta abundancia (glucosa, aminoácidos y otros nutrientes) y pone en marcha procesos como la absorción de aminoácidos, la síntesis de proteínas, lípidos y nucleótidos, etc., especialmente en respuesta a señales, como la insulina⁴⁹, y posiblemente la leptina.

Las sirtuinas constituyen una familia de enzimas desacetilasas, altamente conservada en la escala biológica, que dependen de la forma oxidada del dinucleótido de nicotinamida y adenina, que, a su vez, depende de la suficiente disponibilidad de niacina (vitamina B₃). Desempeñan un papel importante en la regulación de la homeostasis celular, en particular el metabolismo, la inflamación, el estrés oxidativo y la senescencia. Son numerosos los sustratos de las sirtuinas, incluidas histonas, mediando efectos epigenéticos, pero también numerosas enzimas, factores de transcripción y cofactores. Interesantemente, SIRT1 mejora la

sensibilidad a la leptina y la sensibilidad a la insulina en ratones, disminuyendo los niveles de varias moléculas que alteran la transducción de señales de leptina e insulina⁵⁰, y se ha propuesto que prevenir la pérdida dependiente de la edad de la función SIRT1 en el hipotálamo podría mejorar la regulación central del equilibrio energético⁵⁰. En cualquier caso, como han descrito Lopez-Otin et al⁵¹, 'el envejecimiento complica el mantenimiento de la homeostasis metabólica celular y del organismo, favoreciendo así un desequilibrio metabólico que se autoamplifica y eventualmente se manifiesta clínicamente'. Es en este contexto cuando cobran sentido las intervenciones anti-aging, que pueden ser especialmente efectivas en la medida en que afecten apropiadamente a la reprogramación metabólica. La nueva función de la leptina nos ilustra que la mejor intervención anti-aging se produce con la lactancia materna.

Bibliografía

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
2. Palou M, Pico C, Palou A. Leptin as a breast milk component for the prevention of obesity. *Nutr Rev* 2018; 76: 875-92.
3. Pico C, Palou M, Pomar CA, Rodriguez AM, Palou A. Leptin as a key regulator of the adipose organ. *Rev Endocr Metab Disord* 2022; 23: 13-30.
4. Oliver P, Pico C, De Matteis R, Cinti S, Palou A. Perinatal expression of leptin in rat stomach. *Dev Dyn* 2002; 223: 148-54.
5. Yau-Qiu ZX, Pico C, Rodriguez AM, Palou A. Leptin distribution in rat foetal and extraembryonic tissues in late gestation: a physiological view of amniotic fluid leptin. *Nutrients*. 2020; 12: 2542.
6. Castillo P, Kuda O, Kopecky J, Pomar CA, Palou A, Palou M, et al. Reverting to a healthy diet during lactation normalizes maternal milk lipid content of diet-induced obese rats and prevents early alterations in the plasma lipidome of the offspring. *Mol Nutr Food Res* 2022; 66: e2200204.
7. Castillo P, Pomar CA, Palou A, Palou M, Pico C. Influence of maternal metabolic status and diet during the perinatal period on the metabolic programming by leptin ingested during the suckling period in rats. *Nutrients* 2023; 15: 570.
8. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995; 311: 171-4.
9. Rodgers A, Sferruzzi-Perri AN. Developmental programming of offspring adipose tissue biology and obesity risk. *Int J Obes (Lond)* 2021; 45: 1170-92.
10. Pico C, Reis F, Egas C, Mathias P, Matafome P. Lactation as a programming window for metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 2021; 51: e13482.
11. Casabiell X, Pineiro V, Tome MA, Peino R, Dieguez C, Casanueva FF. Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers: a potential role in the regulation of neonatal food intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4270-3.
12. Houseknecht KL, McGuire MK, Portocarrero CP, McGuire MA, Beerman K. Leptin is present in human milk and is related to maternal plasma leptin concentration and adiposity. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 240: 742-7.
13. O'Connor D, Funanage V, Locke R, Spear M, Leef K. Leptin is not present in infant formulas. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 490.
14. Miralles O, Sanchez J, Palou A, Pico C. A physiological role of breast milk leptin in body weight control in developing infants. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 1371-7.
15. Cinti S, Matteis RD, Pico C, Ceresi E, Obrador A, Maffei C, et al. Secretory granules of endocrine and chief cells of human stomach mucosa contain leptin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 789-93.
16. Sanchez J, Oliver P, Miralles O, Ceresi E, Pico C, Palou A. Leptin orally supplied to neonate rats is directly uptaken by the immature stomach and may regulate short-term feeding. *Endocrinology* 2005; 146: 2575-82.
17. Palou A, Picó C, Oliver P, Sanchez J, Miralles O, inventors. Universitat de les Illes Balears, assignee. Use of leptin for the prevention of excess body weight and composition containing leptin. WIPO patent WO2006089987 A1. February 23, 20052005.
18. Pico C, Oliver P, Sanchez J, Miralles O, Caimari A, Priego T, et al. The intake of physiological doses of leptin during lactation in rats prevents obesity in later life. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 1199-209.
19. Doneray H, Orbak Z, Yildiz L. The relationship between breast milk leptin and neonatal weight gain. *Acta Paediatr* 2009; 98: 643-7.
20. Schuster S, Hechler C, Gebauer C, Kiess W, Kratzsch J. Leptin in maternal serum and breast milk: association with infants' body weight gain in a longitudinal study over 6 months of lactation. *Pediatr Res* 2011; 70: 633-7.

21. Fields DA, Demerath EW. Relationship of insulin, glucose, leptin, IL-6 and TNF-alpha in human breast milk with infant growth and body composition. *Pediatr Obes* 2012; 7: 304-12.
22. Chan D, Goruk S, Becker AB, Subbarao P, Mandhane PJ, Turvey SE, et al. Adiponectin, leptin and insulin in breast milk: associations with maternal characteristics and infant body composition in the first year of life. *Int J Obes (Lond)* 2018; 42: 36-43.
23. Weyermann M, Brenner H, Rothenbacher D. Adipokines in human milk and risk of overweight in early childhood: a prospective cohort study. *Epidemiology* 2007; 18: 722-9.
24. Kon IY, Shilina NM, Gmoshinskaya MV, Ivanushkina TA. The study of breast milk IGF-1, leptin, ghrelin and adiponectin levels as possible reasons of high weight gain in breast-fed infants. *Ann Nutr Metab* 2014; 65: 317-23.
25. Brunner S, Schmid D, Zang K, Much D, Knoefel B, Kratzsch J, et al. Breast milk leptin and adiponectin in relation to infant body composition up to 2 years. *Pediatr Obes* 2015; 10: 67-73.
26. Meyer DM, Brei C, Stecher L, Much D, Brunner S, Hauner H. The relationship between breast milk leptin and adiponectin with child body composition from 3 to 5 years: a follow-up study. *Pediatr Obes* 2017; 12 (Suppl 1): S125-9.
27. Sanchez J, Priego T, Palou M, Tobaruela A, Palou A, Pico C. Oral supplementation with physiological doses of leptin during lactation in rats improves insulin sensitivity and affects food preferences later in life. *Endocrinology* 2008; 149: 733-40.
28. Priego T, Sanchez J, Palou A, Pico C. Leptin intake during the suckling period improves the metabolic response of adipose tissue to a high-fat diet. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 809-19.
29. Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science* 2004; 304: 108-10.
30. Picó C, Palou M, Priego T, Sánchez J, Palou A. Metabolic programming of obesity by energy restriction during the perinatal period: different outcomes depending on gender and period, type and severity of restriction. *Front Physiol* 2012; 3: 436.
31. Garcia AP, Palou M, Priego T, Sanchez J, Palou A, Pico C. Moderate caloric restriction during gestation results in lower arcuate nucleus NPY- and alphaMSH-neurons and impairs hypothalamic response to fed/fasting conditions in weaned rats. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 403-13.
32. Palou M, Konieczna J, Torrens JM, Sanchez J, Priego T, Fernandes ML, et al. Impaired insulin and leptin sensitivity in the offspring of moderate caloric-restricted dams during gestation is early programmed. *J Nutr Biochem* 2012; 23: 1627-39.
33. Konieczna J, Garcia AP, Sanchez J, Palou M, Palou A, Pico C. Oral leptin treatment in suckling rats ameliorates detrimental effects in hypothalamic structure and function caused by maternal caloric restriction during gestation. *PLoS One* 2013; 8: e81906.
34. Castillo P, Palou M, Yau-Qiu ZX, Rodriguez AM, Palou A, Pico C. Myo-inositol supplementation in suckling rats protects against adverse programming outcomes on hypothalamic structure caused by mild gestational calorie restriction, partially comparable to leptin effects. *Nutrients* 2021; 13: 3257.
35. Szostaczk N, Priego T, Palou M, Palou A, Pico C. Oral leptin supplementation throughout lactation in rats prevents later metabolic alterations caused by gestational calorie restriction. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41: 360-71.
36. Proulx K, Richard D, Walker CD. Leptin regulates appetite-related neuropeptides in the hypothalamus of developing rats without affecting food intake. *Endocrinology* 2002; 143: 4683-92.
37. Palou A, Pico C, Bonet ML. Nutritional potential of metabolic remodelling of white adipose tissue. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16: 650-6.
38. Garcia AP, Palou M, Sanchez J, Priego T, Palou A, Pico C. Moderate caloric restriction during gestation in rats alters adipose tissue sympathetic innervation and later adiposity in offspring. *PLoS One* 2011; 6: e17313.
39. Konieczna J, Palou M, Sanchez J, Pico C, Palou A. Leptin intake in suckling rats restores altered T3 levels and markers of adipose tissue sympathetic drive and function caused by gestational calorie restriction. *Int J Obes* 2015; 39: 959-66.
40. Balasko M, Soos S, Szekely M, Petervari E. Leptin and aging: review and questions with particular emphasis on its role in the central regulation of energy balance. *J Chem Neuroanat* 2014; 61-62: 248-55.
41. Palou M, Priego T, Sanchez J, Palou A, Pico C. Sexual dimorphism in the lasting effects of moderate caloric restriction during gestation on energy homeostasis in rats is related with fetal programming of insulin and leptin resistance. *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7: 69.
42. Konieczna J, Sanchez J, Palou M, Pico C, Palou A. Blood cell transcriptomic-based early biomarkers of adverse programming effects of gestational calorie

restriction and their reversibility by leptin supplementation. *Sci Rep* 2015; 5: 9088.

43. Dorling JL, Martin CK, Redman LM. Calorie restriction for enhanced longevity: the role of novel dietary strategies in the present obesogenic environment. *Ageing Res Rev* 2020; 64: 101038.

44. Fernandez-Galaz C, Fernandez-Agullo T, Perez C, Peralta S, Arribas C, Andres A, et al. Long-term food restriction prevents ageing-associated central leptin resistance in wistar rats. *Diabetologia* 2002; 45: 997-1003.

45. Liu H, Du T, Li C, Yang G. STAT3 phosphorylation in central leptin resistance. *Nutr Metab (Lond)* 2021; 18: 39.

46. Palou M, Pico C, McKay JA, Sanchez J, Priego T, Mathers JC, et al. Protective effects of leptin during the suckling period against later obesity may be associated with changes in promoter methylation of the hypothalamic pro-opiomelanocortin gene. *Br J Nutr* 2011; 106: 769-78.

47. Inoki K, Kim J, Guan KL. AMPK and mTOR in cellular energy homeostasis and drug targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012; 52: 381-400.

48. Ji Z, Liu GH, Qu J. Mitochondrial sirtuins, metabolism, and aging. *J Genet Genomics* 2022; 49: 287-98.

49. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell* 2017; 169: 361-71.

50. Sasaki T. Age-associated weight gain, leptin, and SIRT1: a possible role for hypothalamic SIRT1 in the prevention of weight gain and aging through modulation of leptin sensitivity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; 6: 109.

51. Lopez-Otin C, Galluzzi L, Freije JMP, Madeo F, Kroemer G. Metabolic control of longevity. *Cell* 2016; 166: 802-21.

Diabetes materna en el embarazo y programación intraútero (no sólo metabólica)

Maternal diabetes in pregnancy and intrauterine programming (not only metabolic)

Rosa Corcoy

Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

La relevancia de la diabetes materna en el embarazo está ampliamente documentada y afecta tanto a la evolución del embarazo como a la de la propia madre. A ello contribuyen tanto la presencia de complicaciones relacionadas con la diabetes como el grado de control glucémico durante el embarazo.

¿Y después del período posparto? La respuesta es que la diabetes materna sigue siendo relevante. Más allá de la repercusión que puedan tener problemas detectados en el período puerperal, como malformaciones congénitas o trauma obstétrico, o de los genes compartidos entre madre e hijo, la diabetes materna se asocia a problemas de salud en la descendencia.

Las áreas en que se ha evidenciado este efecto incluyen, en primer lugar, la predisposición a la diabetes y alteraciones metabólicas. Así, en progenitores con diabetes de tipo 1, los hijos presentan menos riesgo de autoinmunidad contra la célula beta y la diabetes de tipo 1 cuando el progenitor afecto es la madre. En cambio, cuando el progenitor afecto es la madre, los adultos jóvenes presentan alteración de la secreción precoz de insulina tras una sobrecarga oral de glucosa y mayor frecuencia de intolerancia a la glucosa, lo que indica una mayor predisposición a la diabetes de tipo 2. En la misma línea, los adultos jóvenes hijos de madres con diabetes de tipo 1 presentan mayor riesgo de sobrepeso ($\times 2$) y síndrome metabólico ($\times 3$). En estudios poblacionales, los hijos de madre con diabetes pregestacional, tanto de tipo 1 como de tipo 2, presentan un riesgo de enfermedad cardiovascular un 30% más alto (un 60% más alto si la madre presentaba complicaciones). Se ha observado también asociación a alteración renal (reducción de reserva

funcional), cáncer en la infancia (odds ratio, 1,3, sobre todo leucemia) y errores de refracción graves (un 40% más alto, el doble si la madre presentaba complicaciones). Por último, pero no menos importante, la exposición intraútero a diabetes materna se asocia de forma clara a alteraciones neurocognitivas y conductuales (disminución de 3 puntos del cociente intelectual, alteraciones del espectro autista ($\times 2$) y déficit de atención-hiperactividad (un 40% más).

Los mecanismos implicados en estas complicaciones a largo plazo van desde la alteración de la morfogenia renal asociada a la disminución de la reserva funcional renal hasta las alteraciones epigenéticas subyacentes a la mayor adiposidad y disfunción metabólica.

Algunas de estas alteraciones en la descendencia de madres con diabetes se han relacionado con el grado de control glucémico materno durante el embarazo, pero no existe evidencia clara de hasta qué punto se pueden prevenir. Sin embargo, siendo la regulación metabólica materna un objetivo claro del tratamiento durante el embarazo, cabe esperar que esto también contribuya a una mejor evolución futura de sus hijos.

Deciphering the genetic basis of central precocious puberty

Descifrando la base genética de la pubertad precoz central

Ana Claudia Latronico, MD, PhD

*Internal Medicine Department. Endocrinology and Metabolism Discipline
Sao Paulo Medical School. Sao Paulo University. Sao Paulo. Brazil*

Introduction

The premature activation of pulsatile hypothalamic gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion leads to central precocious puberty (CPP), the most common form of premature sexual development in children. The etiology of CPP is multiple and heterogeneous, including congenital and acquired causes that can be associated with structural or functional brain alterations¹. The activation of excitatory factors or suppression of inhibitory factors during childhood represent the two major mechanisms of CPP, revealing a delicate balance of these opposing neuronal pathways. The importance of genetic and/or epigenetic factors in the underlying mechanisms of CPP has grown significantly in the last decade, as demonstrated by the evidence of genetic abnormalities in hypothalamic structural lesions (e.g., hamartomas, gliomas), syndromic disorders associated with CPP (Temple, Prader-Willi, Silver-Russell, and Rett syndromes), and isolated CPP due to monogenic defects (MKRN3 and DLK1 loss-of-function mutations)^{1,2}.

Monogenic causes of CPP

In 2008, a very rare heterozygous activating mutation of KISS1R (p.Arg386Pro) was identified in a girl with CPP³. This mutation, located in the C-terminal tail of the receptor, led to prolonged activation of intracellular signaling pathways in response to kisspeptin in mammalian cells. One rare kisspeptin variant, p.Pro74Ser, was later identified in the heterozygous state in a boy who developed sporadic CPP at age

1 year⁴. The capacity to stimulate signal transduction was significantly greater for p.Pro74Ser mutant than for the wild type, suggesting that this variant might be more resistant to degradation.

Makorin Ring Finger Protein 3 (MKRN3) is an important neuroendocrine player in the control of pubertal timing and upstream inhibitor of GnRH secretion⁵⁻⁹. The role of MKRN3 in the pathogenesis of CPP was first demonstrated in 2013, when whole exome sequence analysis was performed in several families with CPP⁵. Fifteen individuals (including 8 girls, and 7 boys) from 5 unrelated families carried loss-of-function MKRN3 mutations, characterizing a monogenic familial CPP with an autosomal dominant inheritance and exclusive paternal transmission⁵. To date, approximately 59 different mutations in the MKRN3 were identified in children with CPP^{6,7}. A systematic review and meta-analysis demonstrated a prevalence of 9.0% among children with familial or sporadic CPP⁶. Interestingly, a higher prevalence was identified in males, familial cases, and in non-Asian countries. More recently, a multiethnic cohort of 716 children with CPP revealed 71 of them with different types of loss-of-function MKRN3 mutations⁷. Patients with severe MKRN3 mutations (frameshift, nonsense, promoter mutations) had a greater bone age advancement and higher basal LH levels at the time of presentation compared to patients with missense mutations. CPP due to loss-of-function mutations of MKRN3 is clinically indistinct from ICPP, however, the type of genetic defect may affect the severity of the phenotype⁷.

In mice, MKRN3 mRNA levels are elevated before puberty in arcuate nucleus, suggesting a potential suppressor on GnRH secretion effect⁵. Abreu et al.⁸ showed that Mkrn3 is expressed in Kiss1 neurons of the mouse hypothalamic arcuate nucleus and it repressed promoter activity of KISS1 and TAC3 genes. In addition, MKRN3 has ubiquitinase activity that can be reduced by mutations affecting the RING finger domain of the protein.

In 2017, a complex genetic defect (14 kb deletion associated with 269 bp insertion) involving another imprinted gene, Delta-like homolog 1 (DLK1 located at chromosome 14q), was identified in a family with CPP⁹. Lately, new rare frameshift mutations of DLK1 in female patients with CPP or precocious menarche (< 9 years) were identified. In all reported cases, familial segregation analysis was consistent with the maternal imprinting of DLK1⁹⁻¹¹. To date 7 distinct deleterious defects in the DLK1 were identified in CPP cases, all located in the extracellular region that contains EGF-like domains. Notably, metabolic abnormalities, such as overweight/obesity, and insulin resistance, were more prevalent in the DLK1 mutated individuals when compared to the idiopathic treated CPP group, suggesting that DLK1 is a new link factor between reproduction and metabolism¹⁰.

A large cohort of Spanish children with idiopathic CPP and their close relatives (444 individuals, Spanish PUBERE Registry) was evaluated as part of a scientific collaboration study between Brazil and Spain that aims understanding the clinical and genetic aspects of human precocious puberty. A rare allelic deletion (c.401_404 + 8del) in the splice site junction of DLK1 was identified in a Spanish girl with sporadic CPP¹¹. Familial segregation analysis showed that the DLK1 deletion was de novo in the affected child. Serum DLK1 levels were undetectable (<0.4 ng/mL), indicating that the deletion led to complete lack of DLK1 production. DLK1 is a noncanonical ligand of a Delta-Notch pathway, an evolutionarily conserved signaling pathway which controls a broad range of developmental processes including cell fate determination, terminal differentiation and proliferation. Notably, the potential mechanism(s) of DLK1 deficiency leading to human CPP remains unknown.

Familial CPP

Familial CPP can be defined by diagnosis or clinical history of early sexual development in one or more first-, second-, or third-degree family member of a confirmed CPP case. Recently, we estimated a prevalence of familial CPP in 22% of a large multiethnic cohort, with a similar frequency of maternal and paternal transmission¹². Pedigree analyses of families with maternal transmission suggested an autosomal dominant inheritance in this recent study. Clinical and hormonal features, as well as treatment response

to GnRH analogs, were similar among patients with different forms of transmission of familial CPP. MKRN3 loss-of-function mutations were the most prevalent cause of familial CPP, followed by DLK1 loss-of-function mutations, affecting, respectively, 22% and 4% of the studied families; both affecting exclusively families with paternal transmission¹².

Syndromic CPP

CPP without brain lesions is mostly frequently described as an isolated entity, but it may also present combined with other signs and symptoms, encompassing a syndromic form. To date, few studies have contributed to identifying patients with syndromic disorders among large CPP cohorts¹. In this setting, a promising translational study investigated 36 selected patients with CPP associated with multiple anomalies through (epi)genetic studies¹³. Rare genetic abnormalities were identified in 12 (33%) of them, including genetic defects in *loci* known to be involved with CPP (14q32.2 and 7q11.23) or candidate chromosomal regions or genes.

The premature activation of the reproductive axis has been described as a possible component of imprinting disorders, a group of congenital diseases caused by disturbances in imprinted genes affecting growth, development, and metabolism. Temple syndrome (OMIM 616222) is a rare imprinting disorder marked by precocious puberty in 80% to 90% of cases. Additionally, patients characteristically present with prenatal and postnatal growth failure, hypotonia, small hands and/or feet, and obesity. It is caused by the disruption of the chromosome 14q32.2, a chromosomal region carrying a cluster of imprinted genes, including DLK1 and its primary imprinting control center, the DLK1/MEG3: intergenic-differentially methylated region (DLK1/MEG3:IG-DMR). Three main 14q32.2 molecular abnormalities can underlie Temple syndrome phenotype: maternal uniparental disomy of chromosome 14, hypomethylation of the DLK1/MEG3:IG-DMR on the paternal allele (epimutation), and paternal deletion of the DLK1/MEG3 domain. These 3 mechanisms harbor in common the lack of expression of the paternal copy of DLK1 gene and clinically may manifest CPP. Based on these lines of evidence, it has been postulated that DLK1 deficiency is probably the leading cause of premature pubertal development in Temple syndrome patients⁹.

Prader-Willi syndrome (OMIM 176270) is a classic imprinting disorder, mostly characterized by hypotonia, obesity, growth failure, cognitive disabilities, and hypogonadism, but it has also been associated with precocious puberty albeit infrequently (about 4%). This syndrome occurs from an absence of the paternally expressed imprinted genes at chromosome 15q11-q13. The MKRN3 gene, the most prevalent factor associated with familial CPP, is located at the

boundary of this critical region. It has been postulated that the low frequency of early puberty in Prader-Willi syndrome patients was most likely from concomitant disturbances leading to hypogonadism.

Silver-Russell syndrome (OMIM 180860) is a clinically and (epi)genetically heterogeneous imprinting disorder, mainly characterized by prenatal and postnatal growth retardation. The most common mechanisms are hypomethylation of the IGF2/H19:IG-DMR and maternal uniparental disomy of chromosome 7 (UPD(7)mat). Interestingly, precocious puberty was described in some of the first cases reported in the historical cohorts of Silver-Russell syndrome. More frequently, patients develop early puberty, characterized by age at puberty onset at the younger limit of the normal range. Children with UPD(7)mat are likely to develop puberty at younger ages, possibly from still unknown pubertal influencing factors located in this chromosome. Interestingly, another well-known chromosome 7 abnormality (Williams-Beuren syndrome) can present with premature sexual development. Williams-Beuren syndrome (also called Williams syndrome; OMIM 194050) is a multisystem disorder caused by hemizygous 7q11.23 deletion, leading to a contiguous gene syndrome with clinical heterogeneity. The main clinical features are distinct craniofacial appearance, cardiovascular disease, short stature, intellectual disability, and hypersociability. Affected children may present an early puberty (up to 50%) or CPP (3%-8%). Syndromic girls had menarche approximately 2 years earlier than control girls. Putative genotype-phenotype correlations for genes within the 7q11.23 deletion have been described. However, the exact gene or mechanism involved in this premature puberty phenotype remains unknown. Remarkably, an enriched signal for association with age at menarche within the critical region of Williams syndrome was identified in a large genome-wide association study, increasing the likelihood for this chromosome to carry a potential pubertal influencing factor.

The putative role of genes on the X chromosome in the genetic architecture of human pubertal timing may also be suspected by the description of rare cases of defects in the X-linked gene methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2) presenting with precocious puberty. Loss-of-function mutations in MECP2 are associated with neurodevelopmental disorders, mainly with Rett syndrome (OMIM 312750), an X-linked dominant disorder occurring mostly in females. Remarkably, CPP has been described in atypical or rare cases of girls with Rett syndrome. Interestingly, precocious puberty was also described in up to 13% of girls with dominant de novo mutations in the X-linked gene dead-box helicase 3 X-linked (chromosome Xp11.4), which causes an X-linked intellectual development disorder (OMIM 300958).

Conclusions and Perspectives

Genetic and epigenetic abnormal findings associated with human CPP phenotype revealed that this endocrine pediatric condition has a strongly influence of epigenetic mechanisms (especially, methylation modifications) as demonstrated by identification of loss-of-mutations in two imprinted genes (MKRN3, DLK1) and its potential association with epigenetic syndromes (Temple syndrome, Prader-Willi syndrome and Rett syndromes). The discoveries involving the etiology of CPP have had influence on the diagnosis and familial counseling providing bases for potential prevention of premature sexual development and new treatment targets in the future.

References

1. Brito VN, Canton APM, Seraphim CE, Abreu AP, Macedo DB, Mendonca BB, et al. The Congenital and Acquired Mechanisms Implicated in the Etiology of Central Precocious Puberty. *Endocr Rev.* 2022; bnac020. doi: 10.1210/edrv/bnac020.
2. Argente J, Dunkel L, Kaiser UB, Latronico AC, Lomniczi A, Soriano-Guillén L, Tena-Sempere M. Molecular basis of normal and pathological puberty: from basic mechanisms to clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023; 11(3):203-16. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00339-4.
3. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, Trarbach EB, Kuohung W, Xu S, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008; 358(7):709-15. doi: 10.1056/NEJMoa073443.
4. Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, Abreu AP, Brito VN, Santos MG, et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(5):2276-80. doi: 10.1210/jc.2009-2421.
5. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med.* 2013; 368(26):2467-75. doi: 10.1056/NEJMoa1302160.
6. Valadares LP, Meireles CG, De Toledo IP, Santarem de Oliveira R, Gonçalves de Castro LC, Abreu AP, et al. MKRN3 Mutations in Central Precocious Puberty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endocr Soc.* 2019; 3(5):979-95. doi: 10.1210/js.2019-00041.
7. Seraphim CE, Canton APM, Montenegro L, Piovesan MR, Macedo DB, Cunha M, et al. Genotype-Phenotype Correlations in Central Precocious Puberty Caused by MKRN3 Mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(4):1041-50. doi: 10.1210/clinem/dgaa955.

8. Abreu AP, Toro CA, Song YB, Navarro VM, Bosch MA, Eren A, et al. MKRN3 inhibits the reproductive axis through actions in kisspeptin-expressing neurons. *J Clin Invest.* 2020; 130(8):4486-500.
9. Dauber A, Cunha-Silva M, Macedo DB, Brito VN, Abreu AP, Roberts SA, et al. Paternally Inherited DLK1 Deletion Associated With Familial Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(5):1557-67. doi: 10.1210/jc.2016-3677.
10. Gomes LG, Cunha-Silva M, Crespo RP, Ramos CO, Montenegro LR, Canton A, et al. DLK1 Is a Novel Link Between Reproduction and Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(6):2112-20. doi: 10.1210/jc.2018-02010.
11. Montenegro L, Labarta JI, Piovesan M, Canton APM, Corripio R, Soriano-Guillén L, et al. Novel Genetic and Biochemical Findings of DLK1 in Children with Central Precocious Puberty: A Brazilian-Spanish Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(10):dgaa461. doi: 10.1210/clinem/dgaa461.
12. Tinano FR, Canton APM, Montenegro LR, de Castro Leal A, Faria AG, Seraphim CE, et al. Clinical and genetic characterization of familial central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023: dgac763. doi: 10.1210/clinem/dgac763.
13. Canton APM, Krepischi ACV, Montenegro LR, Costa S, Rosenberg C, Steunou V, et al. Insights from the genetic characterization of central precocious puberty associated with multiple anomalies. *Hum Reprod.* 2021; 36(2):506-18. doi: 10.1093/humrep/deaa306.

DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE

Diagnóstico multidisciplinar del desarrollo sexual diferente

Multidisciplinary diagnosis of different sexual development

Julio Guerrero-Fernández^{ab}, Montse Amat Bou^{ac}, Laura Audí Parera^{ad}, María Cristina Azcona Sanjulian^{ac}, Atilano Carcavilla Urqui^{ab}, Luis Castaño González^{af}, Jesús Domínguez Riscart^{ag}, José María Martos Tello^{ah}, Cristina Mora Palma^{ab}, María Francisca Moreno Macián^{ai}, Diego Yeste Fernández^{aj}

^a Grupo de Trabajo sobre ADS/DSD de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP)

^b Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil La Paz, Madrid, España.

^c Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España.

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

^e Unidad de Endocrinología, Departamento de Pediatría, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

^f Servicio de Pediatría - Endocrinología, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España

^g Instituto BioCruces - Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España

^h Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Puerta del Mar, España.

ⁱ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen de La Arrixaca, Murcia, España

^j Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital La Fé, Valencia, España

^k Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron, CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), EndoERN, Barcelona, España

Resumen

La valoración diagnóstica de pacientes con desarrollo sexual diferente debe llevarse a cabo por equipos multidisciplinarios con experiencia en los que cada integrante aportará los conocimientos y la experiencia necesarios para la interpretación conjunta de los resultados obtenidos de las pruebas complementarias y, con ellos, tomar las decisiones oportunas que deriven de un diagnóstico etiológico probable o establecido. Tales decisiones dependerán, también, de un diagnóstico anatómico del sistema urogenital e histopatológico de las gónadas, y consistirán en valorar ítems como la identidad de género del paciente, el tipo de cirugía necesaria, tanto de corrección anatómica como de reasignación sexual, las terapias hormonales que deberán llevarse a cabo y la conveniencia de gonadectomía profiláctica.

Introducción

Las entidades que configuran el desarrollo sexual diferente (DSD) constituyen un grupo heterogéneo de patologías que dan como resultado una alteración en la determinación o diferenciación del sexo, y que se estima que afectan a 1 de cada 4.500 recién nacidos (excluidos el hipospadias aislado y los DSD secundarios a anomalías cromosómicas). Según la clasificación del Consenso de Chicago de 2006, se pueden dividir en tres categorías según el resultado del cariotipo en la sangre periférica: la que incluye las entidades que presentan un cariotipo 46,XX, la que tiene como resultado un cariotipo 46,XY, y, por último, la que deriva de alteraciones en este par cromosómico 23 (Tabla I)^{1,2}.

Tabla I. Clasificación de las entidades incluidas dentro del desarrollo sexual diferente (DSD).

| A. Alteraciones cromosómicas | |
|---|---|
| | a. 47,XXY: síndrome de Klinefelter y variantes b. 45,X0 y mosaicos 45,X0/46,XX: síndrome de Turner y variantes c. 45,X0/46,XY: disgenesia gonadal mixta d. 46,XX/46,XY: DSD ovotesticular, quimerismo e. 47,XYY |
| B. Cariotipo 46,XX | |
| Anomalías en el desarrollo gonadal | a. Disgenesia gonadal 46,XX b. 46,XX ovotesticular c. DSD testicular 46,XX (<i>SRY</i> , <i>dup SOX9</i> , <i>RSPO1</i>) o varón 46,XX |
| Anomalías en el desarrollo genital por exceso de andrógenos | <p><i>Producción fetal:</i></p> a. Deficiencia de 21-hidroxilasa (<i>CPY21A2</i>) b. Deficiencia de 11-β-hidroxilasa (<i>CYP11B1</i>) c. Deficiencia P450 oxidoreductasa (<i>POR</i>) d. Deficiencia de citocromo b5 (<i>CYB5</i>) e. Deficiencia de 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (<i>HSD3B2</i>) f. Mutaciones del receptor de glucocorticoides (<i>NR3C1</i>) |
| | <p><i>Producción fetoplacentaria:</i></p> a. Deficiencia de aromatasa placentaria y fetal (<i>CYP19A1</i>) b. Deficiencia de P450 oxidoreductasa (<i>POR</i>) c. Tumores fetales o placentarios productores de andrógenos |
| | <p><i>Producción materna:</i></p> a. Fármacos androgénicos b. Tumores maternos virilizantes (por ejemplo, luteomas, tumor de Krukenberg) |
| Otros | - Síndrome pie-mano-genital - Hipoplasia/agenesia de estructuras müllerianas (síndrome de Rokitansky-Hauser de tipo I y de tipo II (<i>MURCS</i>) - Anomalías uterinas (por ejemplo, <i>MODY 5</i>) - Atresia vaginal - Adherencias de los labios vaginales |
| C. Cariotipo 46,XY | |
| Anomalías en el desarrollo gonadal | a. Disgenesia gonadal 46,XY (completa o parcial) (<i>SRY</i> , <i>SOX9</i> , <i>NR5A1</i> , <i>WT1</i> , <i>DHH</i> , etc.) b. 46,XY ovotesticular c. Síndrome de regresión testicular (incluye la anorquia y el síndrome de fuga testicular) |
| Anomalías en el desarrollo genital por alteración en la síntesis o en la acción hormonal | <p><i>Alteraciones de la síntesis de andrógenos:</i></p> a. Mutaciones del receptor de LH (hipoplasia o aplasia de células de Leydig; <i>LHCGR</i>) b. Síndrome Smith-Lemli-Opitz (déficit de 7-deshidrocolesterol reductasa: <i>DHCR7</i>) c. Defectos en la síntesis de testosterona: - Hiperplasia suprarrenal lipoidea congénita (<i>StAR</i>) - Deficiencia de colesterol desmolasa (<i>CYP11A1</i>) - Deficiencia de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (<i>HSD3B2</i>) - Deficiencia de 17α-hidroxilasa/17-20 liasa (<i>CYP17A1</i>) - Deficiencia P450 oxidoreductasa (<i>POR</i>) - Deficiencia de citocromo b5 (<i>CYB5</i>) - Deficiencia de 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (<i>HSD17B3</i>) - Deficiencia de 5α-reductasa tipo 2 (<i>SRD5A2</i>) |
| | <p><i>Alteraciones en la acción de los andrógenos:</i></p> a. Insensibilidad a los andrógenos (<i>AR</i> ; total o parcial = <i>CAIS</i> o <i>PAIS</i>) b. Fármacos y moduladores ambientales |
| | <p><i>Alteraciones en la síntesis o acción de la hormona antimülleriana:</i> síndrome de los conductos de Müller persistentes (<i>AMH/AMHR2</i>)</p> |
| Otros | - Síndromes malformativos con alteraciones del desarrollo genital masculino (por ejemplo, anomalías cloacales, síndrome de Aarskog, síndrome de Robinow, etc.) - Retraso de crecimiento intrauterino grave y precoz - Hipospadias aislado (<i>CXorf6</i> o <i>MAMLD1</i>) - Hipogonadismo hipogonadótropo congénito - Criptorquidismo (<i>INSL3</i> , <i>RXFP2</i> [o <i>INSL3R</i> o <i>GREAT</i>]) |

CAIS: síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos; LH: hormona luteinizante; MURCS: aplasia del conducto mülleriano, displasia renal, anomalías de los somitas cervicales; PAIS: síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos.

Son situaciones que pueden manifestarse a edades muy variables, desde una detección prenatal, en el recién nacido o en el lactante, hasta descubrirse en la infancia, en la pubertad o incluso en el adulto³⁻⁵.

Sus causas son múltiples, desde genéticas a medioambientales, que pueden afectar a cualquiera de los niveles del desarrollo sexual: el de la gónada (disgenesia gonadal o gónadas discordantes), y el de los genitales internos (ausentes o discordantes) y/o externos (grado de virilización)^{3,4,6}.

Para llegar al diagnóstico concreto de la entidad responsable del DSD, es necesario seguir un camino liderado por un equipo multidisciplinar que debe seguir varios pasos, como la realización de un cariotipo y una analítica hormonal, el uso de métodos de imagen, el análisis molecular y, cuando sea pertinente, una biopsia gonadal³. Otras decisiones relevantes tomadas a *posteriori*, y que requieren una valoración conjunta por parte de este comité de expertos, tienen que ver con la asignación del género, la decisión de cirugías y la conveniencia de gonadectomía en determinados pacientes con DSD^{4,6}.

El presente artículo pretende centrarse exclusivamente en la valoración diagnóstica por parte del equipo multidisciplinar, donde cada integrante aportará los conocimientos y la experiencia necesarios para la interpretación conjunta de los resultados obtenidos, y tomará las decisiones oportunas que deriven de un diagnóstico probable o establecido de DSD.

Necesidad de un equipo multidisciplinar en el manejo diagnóstico del paciente con desarrollo sexual diferente

El diagnóstico de un paciente con DSD abarca tres áreas fundamentales que derivan de la respuesta a varias preguntas: a) ¿por qué se ha producido?, ¿es un problema hormonal o puramente malformativo?, ¿tiene un origen genético? (*diagnóstico etiológico*); b) ¿afecta a genitales externos y/o internos, o sólo a la gónada? y, si es lo primero, ¿cuál es la anatomía del sistema urogenital? (*diagnóstico anatómico*); y c) ¿debe biopsiarse la gónada para clasificarla? y, ¿tiene riesgo de malignizar en el futuro? (*diagnóstico histopatológico*). Responder a lo primero resulta obvio, pero no siempre factible (un porcentaje relativamente alto de los DSD hoy en día permanece sin diagnóstico etiológico); responder a lo segundo y lo tercero es tan importante, o más, ya que ello permite conocer la posibilidad de presentar complicaciones presentes o futuras a nivel urogenital (y puede que a otros niveles), y porque de ello dependen las cirugías que puedan plantearse después (de corrección anatómica, de reasignación sexual y gonadectomía). También hay otras preguntas derivadas que son pertinentes resolver en un paciente con DSD: si el origen es genético, ¿el cambio molecular responsable es de *novo* o hereda-

do?, ¿cuál es el riesgo de transmisión a descendientes? (consejo genético), y ¿puede suponer un cambio en la identidad de género esperada del paciente con DSD? (evaluación psicológica del género).

Responder a las preguntas que permitan el diagnóstico etiológico, anatómico e histopatológico representa, en muchos casos, un proceso complejo que depende de una adecuada interpretación de los resultados obtenidos en las diversas pruebas complementarias practicadas y para el que se requieren de equipos multidisciplinarios con experiencia. Con este objetivo, los especialistas implicados en dicho proceso deberían incluir a un endocrinólogo pediatra, un neonatólogo en el caso de recién nacidos, un radiólogo pediátrico, un bioquímico clínico experto en la determinación e interpretación de hormonas, un genetista clínico, un urólogo/cirujano pediátrico y un patólogo. En el seguimiento ulterior y la toma de decisiones más complejas, el equipo multidisciplinar debe contar, además, con un psicólogo clínico, un trabajador social, un experto en bioética, una enfermera pediátrica especializada y los especialistas de adultos correspondientes (endocrinología y ginecología) con quienes poder programar, llegado el momento, el proceso de transición (Tabla II)^{2,3,7,8}.

En la configuración de tales equipos, la complejidad de estas patologías, su escasa prevalencia y, por ende, la escasez de especialistas con experiencia en su manejo, sólo algunos centros terciarios nacionales bien seleccionados deberían poder optar a desarrollarse como unidades de referencia (centros, servicios y unidades de referencia - CSUR). Esta selección de centros acreditados no debe implicar una derivación sistemática a ellos de todos los casos desde el primer momento, pero sí garantizar una vía de derivación estructurada dentro de una región o fuera de ésta si fuera oportuno, a la par que un seguimiento consensuado entre los centros implicados que permita una mejor atención del paciente^{3,7}.

Valoración diagnóstica multidisciplinar del paciente con desarrollo sexual diferente

Se han elaborado y propuesto muchos algoritmos diagnósticos que han ido evolucionando en función de las tecnologías que se han ido incorporando, fundamentalmente en los campos de la imagen y la bioquímica, pero sobre todo del diagnóstico molecular, que empieza a ocupar una prueba complementaria de primer orden⁸.

La sospecha de DSD por parte del clínico viene dada por la presencia de los signos clínicos ya bien establecidos antaño. Además de genitales atípicos en la época neonatal, otras manifestaciones clínicas sugerentes de DSD serían, en el caso de genitales de apariencia masculina, el hipospadias familiar, el hipospadias aislado proximal (penoescrotal), el micro-

Tabla II. Miembros de un equipo multidisciplinar y su papel en el cuidado de pacientes con DSD^a.

| | |
|--------------------------------------|--|
| Neonatólogo o pediatra generalista | <ul style="list-style-type: none"> - Manejo inicial del paciente que presenta genitales atípicos - Iniciación de pruebas de primer nivel y contacto con el endocrinólogo pediatra y/o el equipo multidisciplinar - Dar la información inicial a los padres del paciente |
| Endocrinólogo pediatra | <ul style="list-style-type: none"> - Manejo inicial o ulterior del paciente con sospecha de DSD - Interpretación de los resultados de pruebas de primer nivel y valoración de pruebas de segundo nivel - Iniciación y monitorización a largo plazo de la terapia hormonal necesaria - Fuente principal de información a los padres - Enlace con el equipo multidisciplinar y decisión sobre la intervención de otros especialistas integrantes en él |
| Radiólogo pediatra | <ul style="list-style-type: none"> - Realización e interpretación de las imágenes obtenidas y de su fiabilidad, especialmente si éstas pueden influir en la asignación del sexo - Valorar la repetición o realización de pruebas de imagen más complejas para mejorar la fiabilidad de los resultados obtenidos |
| Urólogo/cirujano pediatra | <ul style="list-style-type: none"> - Evaluación de la anatomía externa - Valoración de ampliación de estudios de imagen o laparoscopia - Explicación de la anatomía y resultados de las imágenes - Explicación de los pros y los contras de la cirugía - Realizar procedimientos de biopsia, cirugía reconstructiva y gonadectomía - Valorar el pronóstico de fertilidad y la posibilidad de guardar tejido congelado - Organizar la participación oportuna y apropiada de otros miembros del equipo multidisciplinar |
| Enfermera pediátrica | <ul style="list-style-type: none"> - Proporcionar apoyo general al paciente y los padres - Organización y realización de las peticiones realizadas - Entrenamiento de las dilataciones vaginales en la niña adolescente/adulta |
| Psicólogo clínico/ trabajador social | <ul style="list-style-type: none"> - Proporcionar apoyo a los padres después del nacimiento - Valoración sucesiva de la posible identidad de género del paciente - Guiar al equipo multidisciplinar sobre los tiempos y el ritmo de información dada al paciente (niño mayor y adolescente) sobre su condición |
| Bioquímico de hormonas | <ul style="list-style-type: none"> - Facilitar el análisis oportuno de las muestras - Interpretación de los resultados hormonales - Orientar sobre la realización de pruebas bioquímicas complementarias - Facilitar el almacenamiento de muestras para su análisis en una etapa posterior |
| Genetista clínico | <ul style="list-style-type: none"> - Facilitar el análisis oportuno del análisis cromosómico - Mayor implicación en el niño con DSD que asocia rasgos dismórficos - Supervisar el proceso del análisis genético - Facilitar el almacenamiento de muestras para su análisis en una etapa posterior - Asesoramiento genético |
| Ginecólogo/ obstetra | <ul style="list-style-type: none"> - Manejo de la embarazada con feto sospechoso de DSD (obstetra) - Disponibilidad en etapas tempranas de la pubertad para discutir el pronóstico de la niña con DSD y de posibles terapias médicas y quirúrgicas futuras - Discutir los asuntos relacionados con la función sexual y reproductiva (valoración de la fertilidad) - Seguimiento a largo plazo de la terapia hormonal sustitutiva y de las exploraciones ginecológicas - Supervisar el entrenamiento de las dilataciones vaginales con una enfermera especializada |
| Endocrinólogo de adultos | <ul style="list-style-type: none"> - Valorar al adolescente por primera vez a partir de los 16 años (inicio de transición) - Enlace con el equipo multidisciplinar y decisión sobre el involucramiento de otros especialistas integrantes en el mismo, una vez iniciada la transición. - Iniciar o continuar y controlar la terapia hormonal sustitutiva a largo plazo |
| Andrólogo | <ul style="list-style-type: none"> - Valorar el pronóstico de fertilidad en el sexo masculino |

DSD: desarrollo sexual diferente. ^a Modificado de Ahmed et al³.

pene, la criptorquidia bilateral, la atrofia testicular, el hipospadias de localización distal (balánico) o medio (peneano) asociado a criptorquidia unilateral; y, en el caso de genitales de apariencia femenina, lo serían la presencia de una masa en región inguinal/labios mayores, la hipertrofia del clítoris y la fusión labial posterior. Posteriormente, pueden ser datos evocadores de un DSD la pubertad retrasada, la virilización durante la pubertad en niñas, la amenorrea primaria o secundaria, la infertilidad y la menopausia precoz^{4,5}.

EVALUACIÓN PRELIMINAR DE UN PACIENTE CON SOSPECHA DE DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE

El enfoque inicial de todo paciente con DSD comienza en manos del neonatólogo, el pediatra generalista y/o el endocrinólogo pediatra, seguido de la ayuda del radiólogo, el bioquímico y el genetista clínico^{2,3,8}.

Para los casos de DSD sospechados prenatalmente por parte del obstetra, el abordaje diagnóstico debe implicar fundamentalmente al endocrinólogo pediatra, al radiólogo y al genetista clínico⁹.

1. Papel inicial del pediatra/neonatólogo/endocrinólogo pediatra

Es habitual que el contacto inicial con pacientes pediátricos candidatos a DSD sea con el neonatólogo, en el caso de recién nacidos, o el pediatra generalista en el resto de los casos. El especialista en endocrinología pediátrica será el encargado de supervisar el manejo diagnóstico inicial de estos pacientes, constituirá la fuente principal de información a los padres y servirá de enlace con el equipo multidisciplinar.

En el caso de recién nacidos, la evaluación debe hacerse de manera urgente para descartar situaciones de riesgo vital, como la pérdida salina asociada a la hiperplasia suprarrenal congénita, forma clásica (HSC), en una niña, la insuficiencia suprarrenal por déficit enzimático en un niño, o la crisis suprarrenal derivada de un panhipopituitarismo congénito en un varón. El resto de los grupos etarios no supone riesgo vital y la evaluación inicial puede seguir un proceder diagnóstico inicial algo diferente (por ejemplo, el de pubertad retrasada o amenorrea)³⁻⁵.

En cualquiera de estos casos, la aproximación inicial exige una detallada historia clínica y exploración física, a la par que la petición de pruebas complementarias de primer nivel, a saber, la extracción analítica para la determinación de hormonas, la obtención de cariotipo y de ADN, así como una ecografía abdominopélvica (Tabla IIIA)^{3-5,8,10}.

1.1 Estudio de imagen. Papel del radiólogo pediatra

La ecografía abdominopélvica representa una prueba de gran utilidad en manos expertas. Tiene por objeto establecer la presencia y anatomía del útero, la vagina, el seno urogenital, los ovarios o los testículos (en la bolsa escrotal, el trayecto inguinal o a nivel intraabdominal), y también podrá descartar anomalías renales estructurales y de tamaño de las suprarrenales. No requiere una especial preparación ni tampoco sedación^{4,11,12}.

Otras pruebas de imagen, como la genitografía o la sinuscopia, pueden requerirse en este momento por el cirujano/urólogo pediátrico, si bien su indicación suele ser posterior a los resultados de estas pruebas de primer nivel (véase más adelante)¹¹.

El DSD fetal se puede diagnosticar en el útero mediante ecógrafos de alta resolución, imágenes de resonancia magnética fetal realizadas en sistemas de 1,5 o 3 T, o ambos.

La observación de la micción activa mediante ecografía-Doppler en tiempo real (imágenes ultrasonográficas dinámicas) es fundamental para determinar la posición exacta de la uretra en los casos más difíciles¹².

1.2 Estudio hormonal. Papel del bioquímico

La interpretación de los resultados hormonales obtenidos a partir de la extracción analítica corre a cargo del endocrinólogo pediatra y sólo se requerirá la ayuda del bioquímico especialista en hormonas cuando sus valores sean difíciles de interpretar. Con el objetivo de valorar adecuadamente tales resultados, existen una serie de premisas que hay que tener en cuenta⁸:

- La extracción analítica debería realizarse a partir de las 48 horas de vida y a primera hora de la mañana (08:00-09:00 horas).

- Podemos diferenciar dos grandes grupos de hormonas, las esteroideas y las peptídicas:

- En la determinación de hormonas esteroideas en la sangre y la orina (Fig. 3), aunque las técnicas de inmunoensayo a través de kits comerciales sean válidas en la práctica habitual, las sociedades científicas internacionales recomiendan la utilización de métodos basados en la espectrometría de masas combinada con cromatografía líquida o cromatografía

Tabla IIIA. Valoración diagnóstica de un paciente con sospecha de DSD.

| A. Evaluación inicial | |
|--------------------------------|--|
| Historia clínica | <ul style="list-style-type: none"> Existencia de consanguinidad y etnia familiar Antecedentes con ADS/DSD, hipospadias, infertilidad, amenorrea, menopausia precoz, pérdida salina o muertes infantiles inexplicadas <i>Historia obstétrica de la madre:</i> posible exposición prenatal a andrógenos (progesterona, danazol o testosterona), esteroides, antiandrógenos (orales o tópicos, incluso en el padre) o a otros fármacos (fenitoína). Técnicas de reproducción asistida. Virilización progresiva durante el embarazo (déficit de aromatasa placentaria o tumores secretores de andrógenos) Historia de prematuridad y/o retraso de crecimiento intrauterino |
| Exploración física | <ul style="list-style-type: none"> <i>Descartar alteraciones menores</i> de significación no patológica: capuchón clitorídeo o de labios agrandados por edema en niñas, y pseudomicropene por acúmulo de almohadilla de grasa suprapúbica en niños <i>Valorar la presencia de hallazgos sospechosos de síndrome pierde-sal</i> (deshidratación, somnolencia, hipotonía, hipotensión e hiperpigmentación de genitales), cuadro sindrómico (anomalías congénitas y/o rasgos dismórficos) y panhipopituitarismo (ictericia e hipoglucemia junto con micropene y/o criptorquidia) <i>Examen minucioso de los genitales externos:</i> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Intentar palpar las gónadas:</i> desde el abdomen, siguiendo por el trayecto inguinal, hasta el periné (localización, tamaño, forma y consistencia) - <i>Estructura fálica:</i> tamaño del pene/clítoris (forma, anchura y longitud: medir por la parte dorsal) - <i>Tratar de identificar la desembocadura de la uretra y el ano:</i> presencia de seno urogenital común (ausencia de la separación entre la apertura vaginal y uretral). Presencia de hipospadias (balánico, peneano o penoescrotal) - <i>Grado de pigmentación, rugosidad y fusión posterior de los pliegues labioescrotales</i> (aumento de la distancia anogenital) - Presencia de asimetría en los genitales externos (típica de disgenesia gonadal mixta y del DSD ovotesticular) Establecer grado de ambigüedad genital: <ul style="list-style-type: none"> - <i>Grado de virilización de los genitales externos femeninos.</i> Puede evaluarse mediante la clasificación de Prader (grados 1 a 5; Fig. 1) - <i>Grado de inframasculinización de los genitales externos masculinos.</i> Se evalúa mediante un sistema de puntuación del grado de masculinización externa (rango de 0-12; Fig. 2) - Aunque éstas son las escalas más utilizadas hasta la fecha, recientemente se ha propuesto una modificación de esta última hacia una escala categórica común (neutral en cuanto al género), más refinada y que tiene en cuenta la edad gestacional del recién nacido²⁴ |
| Pruebas complementarias | <p>1. Extracción de analítica sanguínea a partir de las 48 horas de vida y a primera hora de la mañana (08:00-09:00 horas):</p> <ul style="list-style-type: none"> Cariotipo Extracción de ADN (array-CGH y/o reserva para estudio posterior [véase B]) Estudio hormonal: <ul style="list-style-type: none"> - 17-hidroxiprogesterona, a la par que la medición de electrolitos y glucemia séricos - DHEA, androstenediona, progesterona y, si es factible, 17-hidroxipregnenolona y 11-desoxicortisol - Testosterona, estradiol, FSH y LH. Puede ser conveniente una segunda muestra a partir de los 15 días de vida para confirmar los valores de testosterona y gonadotropinas en el grupo de pacientes 46,XY (minipubertad) - Cortisol y ACTH basales. - Hormona antimülleriana e inhibina B. <p>2. Ecografía abdominopélvica</p> |

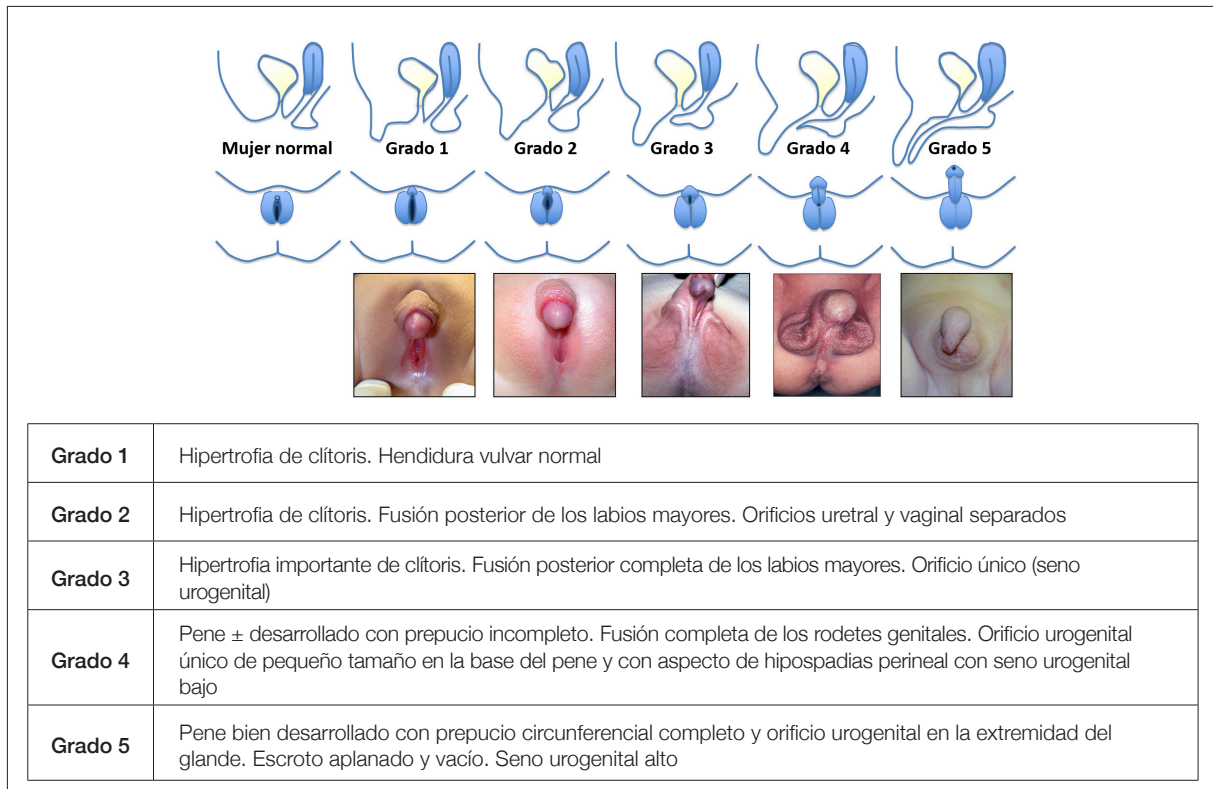


Figura 1. Grado de virilización de genitales externos femeninos mediante la escala de Prader en niñas con hiperplasia suprarrenal congénita. Estadio 1: mínima virilización, a estadio 5: virilización completa. (Fotografías por cortesía del Dr. J.A. Tovar).

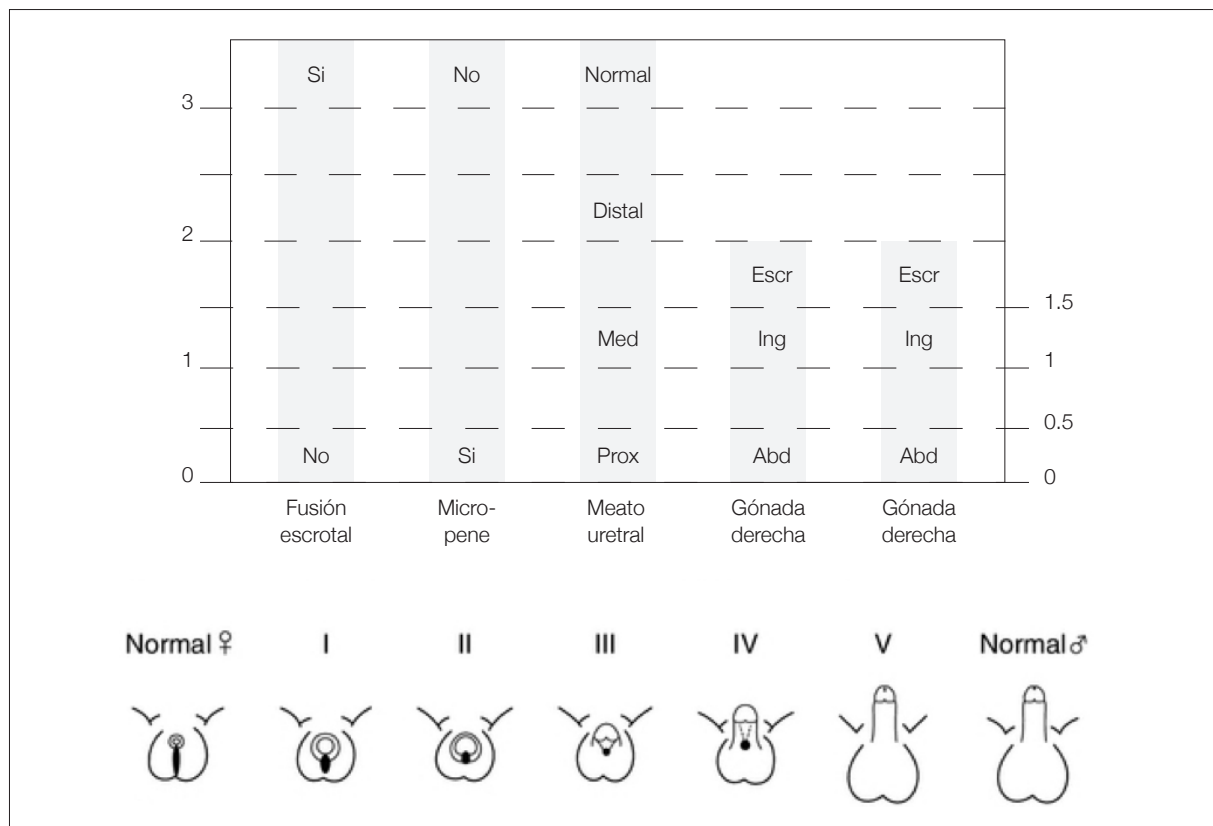


Figura 2. Puntuación del grado de masculinización de los genitales externos masculinos (46,XY) mediante el sistema *External Masculinization Score*, propuesto por Ahmed SF, Khwaja O, Hughes IA²⁵. Rango de 0 a 12 (0: escasamente masculinizado y 12: completamente masculinizado).

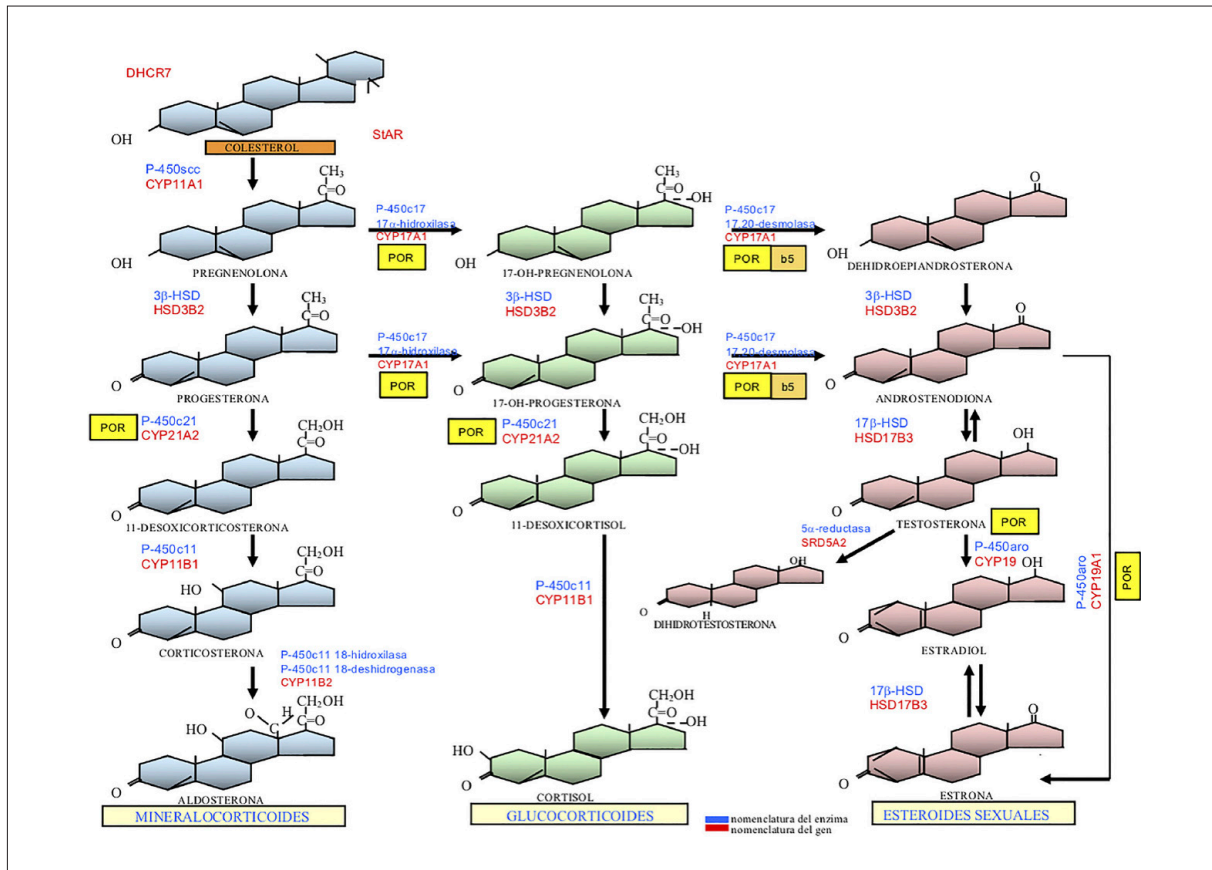


Figura 3. Esteroidogénesis suprarrenal y gonadal.

Desde el colesterol, la biosíntesis progresa en la glándula suprarrenal hasta el cortisol (vía de los glucocorticoides) y hasta la aldosterona (vía de los mineralocorticoides). En las gónadas, los precursores progresan hacia los esteroides sexuales: testosterona como principal andrógeno y estradiol como principal estrógeno. La testosterona se transforma periféricamente en dihidrotestosterona como andrógeno más potente.

En azul: abreviación de las enzimas; en rojo: abreviación de los genes que codifican cada enzima; cuadro amarillo: coenzima POR (P450-oxidorreductasa); cuadro beige: citocromo b5.

3- β -HSD: 3- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (gen *HSD3B2*); 5- α -reductasa de tipo 2 (gen *SRD5A2*); 17- β -HSD: 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 3 o 17-cetorreductasa (gen *HSD17B3*); DHCR7: gen *DHCR7* (7- α -deshidrocolesterol reductasa); P-450aro: aromatasa (gen *CYP19A1*); P-450c11: 11 β -hidroxilasa de tipo 1 (gen *CYP11B1*); P-450c11: 18-deshidrogenasa (corticosterona metil-oxidasa tipo II [CMO-II]) (gen *CYP11B2*); P-450c11: 18-hidroxilasa (corticosterona metil-oxidasa de tipo I [CMO-I]); P-450c17: 17 α -hidroxilasa/17,20-desmolasa o liasa (gen *CYP17A1*); P-450c21: 21-hidroxilasa (gen *CYP21A2*); P-450scc: P-450 side-chain cleavage: colesterol-desmolasa (gen *CYP11A1*); StAR: steroid acute regulatory protein (gen *StAR*).

fía de gases, fundamentalmente en neonatos. Además, es muy importante que el laboratorio trabaje según estándares de calidad y disponga de intervalos de referencia específicos para edad y sexo.

- La 17-hidroxiprogesterona, a la par que la medición de electrolitos y glucemia séricos, constituye una determinación esencial en todo recién nacido con criptorquidia bilateral o con genitales atípicos, al objeto de descartar la causa más frecuente de DSD 46,XX: la HSC por déficit de 21-hidroxilasa. Es importante tener valores de referencia estratificados por edad gestacional, no sólo

por días o semanas de vida, ya que en el prematuro las concentraciones de esta hormona son mucho más elevadas, y son causa de diagnósticos falsamente positivos.

- La medición de hormonas proteicas se realiza fundamentalmente por inmunoensayos no competitivos que tienen gran sensibilidad, pero cuya especificidad no siempre es conocida. La falta de métodos de referencia y las diferencias en la estandarización se traducen en una falta de comparabilidad entre ensayos, haciendo indispensable disponer de valores de referencia específicos para los diferentes grupos de edad y sexo en función del ensayo.

- La medición de las concentraciones basales plasmáticas de gonadotropinas (también de los esteroides sexuales, como la testosterona y sus precursores), en pacientes con DSD 46,XY, resulta de interés durante el período de minipubertad, esto es, antes de las 36 horas de vida, y entre los 15 y los 90 días de vida (tiempo ampliable hasta los 6 meses de edad durante el cual hay descenso en los niveles de estas hormonas para luego ser indetectables). Por tanto, puede ser conveniente una segunda muestra a partir de los 15 días de vida para confirmar los valores de testosterona y gonadotropinas en el grupo de pacientes 46,XY.
- Hormona antimulleriana e inhibina B. La determinación de las concentraciones séricas de hormona antimulleriana y/o de inhibina B permite valorar la función de las células de Sertoli. La hormona antimulleriana, al secretarse exclusivamente por éstas, constituye un buen marcador de disfunción testicular primaria (reducida en la disgenesia gonadal, no así en el déficit aislado de la síntesis o acción de los andrógenos) y, dado que sus niveles son inversamente proporcionales a los de la testosterona (disminuyen en la pubertad), tiene gran valor en la prepubertad. La inhibina B no es exclusiva de la célula de Sertoli, pero tiene también valor como marcador de función testicular.
- Dado que en algunos casos la medición de hormonas basales no es suficientemente informativa, puede ser necesario realizar test de estimulación para poner en evidencia déficits de secreción, de origen enzimático o no. Éstos constituirían estudios complementarios de segundo nivel que se comentarán más adelante.

1.3 Cariotipo y extracción de ADN. Papel del genetista clínico

La labor del genetista clínico se reduce, en este primer nivel de pruebas complementarias, a los casos de genitales atípicos que asocian anomalías a otros niveles, o a aquellos otros donde se necesite un resultado rápido del cariotipo (sospecha de HSC). También resulta fundamental su participación en los casos de DSD de detección prenatal, donde el diagnóstico del sexo cromosómico fetal y la realización de estudios moleculares a través del ADN fetal libre de células plasmáticas en la sangre materna sería posible a partir de las ocho semanas de gestación. Esta técnica puede acabar sustituyendo a los procedimientos diagnósticos invasivos, como la amniocentesis o la cordocentesis, y en los que el riesgo de aborto espontáneo y otras

complicaciones puede desanimar a muchas parejas a buscar un diagnóstico prenatal^{9,13}.

a. Cariotipo. El cariotipo en sangre resulta imprescindible para incluir al paciente en uno de los tres grandes apartados de la clasificación de DSD según el resultado de los cromosomas sexuales (Tabla I). La técnica clásica es la de citogenética, aunque recientemente se están utilizando técnicas de hibridación de alta resolución (array-hibridación genómica comparada) que permitirían la detección de variaciones en el número de copias (deleciones, duplicaciones, traslocaciones) tanto en autosomas como en cromosomas sexuales; esto es especialmente importante cuando, como acaba de referirse, el fenotipo incluye otras anomalías adicionales al DSD, y en los casos que requieren un resultado rápido del cariotipo (sospecha de HSC). Por último, también es posible la detección de los centrómeros de los cromosomas X e Y, así como del gen *SRY* mediante hibridación *in situ* fluorescente o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa^{8,10}.

b. Extracción de ADN. Debe reservarse el ADN por si se requiriera ampliar el estudio molecular más adelante. Si así fuera, existen dos tipos de técnicas cuya aplicación quedará supeditada al tipo de alteración génica que se desee buscar, esto es, a la sospecha diagnóstica que se tenga, y el genetista clínico decidiría la más adecuada^{8,10,14}:

- Buscar *cambios puntuales en genes candidatos* a través de la técnica clásica de secuenciación de tipo Sanger (un solo gen) o utilizando técnicas de secuenciación masiva (secuenciación de nueva generación) (varios genes), como el uso de paneles dirigidos o la secuenciación del exoma completo (o del genoma completo). Es importante reseñar que la evolución tecnológica y económica va permitiendo realizar la secuenciación del exoma completo como primer abordaje, sobre todo cuando no existe ningún gen candidato o en los casos sin diagnóstico a través de las técnicas anteriores. La ventaja de la realización de una secuenciación del exoma completo es que el resultado siempre se puede revisar a posteriori, buscando genes candidatos nuevos. La secuenciación del genoma completo quedaría reservada al marco de los protocolos de investigación.
- Detectar *alteraciones en la cantidad génica* (formas de DSD debidas a alteraciones en el número de copias de algunos genes, como DAX1 o SOX9), mediante amplificación de sondas tras ligación múltiple o array-hibridación genómica comparada.

2. Pruebas complementarias de segundo nivel a partir del resultado del cariotipo periférico (Tabla IIIB)

Al diagnóstico etiológico definitivo de la entidad de DSD se llega en este punto cuando se encuentran alteraciones en el par 23 del cariotipo periférico (grupo 1 de la clasificación; Tabla I); el diagnóstico etiológico de la entidad DSD correspondiente a los grupos 46,XX y 46,XY requiere, sin embargo, pruebas dirigidas (Tabla IIIB), que se comentarán en los apartados correspondientes, y donde el diagnóstico molecular empieza a cobrar una importancia capital. En esta parcela del diagnóstico, también debe valorarse la funcionalidad endocrina del eje gonadotrópico que puede haber sido el origen del fenotipo genital del paciente con DSD y que podría predecir la evolución posterior en términos de pubertad y fertilidad. El endocrinólogo pediatra, con ayuda del bioquímico, por un lado, y el genetista, por el otro, representaría la figura principal en este cometido^{3,8,14}.

Para el diagnóstico anatómico, el cirujano/urólogo pediátrico puede decidir realizar procedimientos que le permitan explorar el abdomen y los genitales internos para conocer con claridad las anomalías presentes, información imprescindible en caso de plantearse la cirugía genital (Tabla IIIB):

a. Gónadas y estructuras mullerianas:

- Si la imagen de la ecografía abdominopélvica no resulta concluyente en la localización de las gónadas o en detectar la presencia de estructuras mullerianas, el radiólogo pediatra puede decidir la repetición de la prueba en mejores condiciones, indicar la realización de una resonancia magnética (generalmente en niños más mayores) o plantear, con el cirujano/urólogo pediatra y mediante consenso multidisciplinar, la laparoscopia^{11,15}.
- Este último procedimiento suele plantearse, además, conocida o no la localización de las gónadas, para tomarles biopsia (véase más adelante) e incluso extirparlas si fuera preciso; también nos dará información sobre la presencia y el aspecto de las estructuras mullerianas¹⁶.

b. Estudio de la anatomía urogenital:

- El genitograma ha sido una prueba radiológica imprescindible para estudiar la anatomía del seno urogenital y determinar el punto de confluencia de la uretra o de la vagina. Esta prueba nos permite medir la longitud de la

uretra y del seno urogenital, datos determinantes a la hora de elegir la técnica quirúrgica¹⁷.

- De mayor utilidad, hoy en día, es el examen endoscópico, esto es, la *sinuscopia*. Permite examinar, bajo visión directa, la anatomía del seno urogenital. De esta exploración debemos obtener la siguiente información: descripción de la vejiga y la uretra, localización de la confluencia vaginal, número de vaginas y de cérvix, y longitud del canal común y de la uretra (distancia entre el cuello vesical y la confluencia con la vagina)^{16,17}.

En último lugar, nos queda determinar la necesidad de un diagnóstico histopatológico, esto es, la realización de una biopsia gonadal, decisión que debe tomarse de manera multidisciplinar, y con ayuda del patólogo, para clasificar la gónada con fines diagnósticos (¿es una disgenesia gonadal?, ¿el resultado sugiere alguna otra etiología probable?) y/o determinar el riesgo de lesión precursora de tumor de células germinales. Debería decidirse ésta si se cumplen los siguientes criterios^{3,4}:

- I. En DSD 46,XY sin diagnóstico o que no se puede confirmar, o cuando existe sospecha clínica o genética de disgenesia gonadal.
- II. En DSD 46,XY/46,XX y 46XY/45X0, para clasificar la gónada (tipo) y establecer el riesgo de tumor de células germinales.
- III. En los DSD 46,XX rara vez se plantea la biopsia gonadal, salvo que se sospeche hiperandrogenismo de origen gonadal.

Abordar cada una de estas áreas diagnósticas en un paciente con DSD constituye un proceso cuyos pasos se van decidiendo paralelamente y de manera consensuada entre los miembros del equipo multidisciplinar y con un coordinador que, generalmente, será el endocrinólogo pediatra. En tal cometido, lo que sigue resume este proceso en función del grupo nosológico principal al que pertenezca el paciente tras el resultado del cariotipo periférico.

2.1 Desarrollo sexual diferente por alteración del sexo cromosómico

El diagnóstico etiológico viene dado por la alteración de los cromosomas sexuales, sin olvidar que también debe incluirse una evaluación de la función gonadal que defina la situación hormonal durante la minipubertad (en el fenotipo varón durante los primeros 6 meses de edad) y la pubertad, así como de la futura fertilidad.

Tabla IIIB.

| B. Evaluación ulterior. pruebas complementarias de segundo nivel | |
|---|--|
| | <p>1. Diagnóstico etiológico:</p> <p>a. Genética molecular:</p> <p>I. Detección de cambios puntuales (secuenciación):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Secuenciación clásica de Sanger. • Secuenciación masiva (NGS): paneles → EXOMA → GENOMA <p>II. Detección de cambios en la cantidad génica: MLPA y/o array-CGH</p> <p>b. Segunda determinación hormonal:</p> <p>I. Determinación basal de gonadotropinas y testosterona en el paciente 46,XY o con ovoteste a partir de los 15 días de vida, no más allá de los 5-6 meses (minipubertad)</p> <p>II. Tests de estímulo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • De HCG (determinación basal, y tras estímulo, de testosterona, DHEA, androstenediona, progesterona y dihidrotestosterona) • De ACTH (determinación basal, y tras estímulo, de 17-hidroxiprogesterona, 17-hidroxipregnenolona y progesterona) • De LHRH (determinación basal, y tras estímulo, de FSH y LH para la detección de pubertad) <p>2. Diagnóstico anatómico:</p> <p>a. Detección de gónadas y para mejorar definición de estructuras mullerianas:</p> <p>I. Resonancia magnética abdominopélvica</p> <p>II. Laparoscopia, si se valora biopsia gonadal</p> <p>b. Estudio de la anatomía urogenital:</p> <p>I. Genitograma</p> <p>II. Sinuscopia</p> <p>3. Diagnóstico histológico (laparoscopia) → Biopsia</p> <p>a. Para clasificar gónadas</p> <p>b. Para detectar lesiones precursoras de tumor de células germinales y tumores de células germinales</p> |

ACTH: hormona adrenocorticotrófica; ADS: anomalías de la diferenciación sexual; CGH: hibridación genómica comparada; DHEA: dehidroepiandrosterona; DSD: desarrollo sexual diferente; FSH: hormona estimulante del folículo; HCG: gonadotropina coriónica humana; LH: hormona luteinizante; LHRH: hormona liberadora de hormona luteinizante; MLPA: amplificación de sondas tras ligación múltiple; NGS: secuenciación de nueva generación. a Si bien el término 'ambigüedad genital' parece el más apropiado en recién nacidos donde el aspecto de los genitales impide aclarar su sexo, en muchos DSD éstos no son realmente ambiguos, sino sencillamente 'atípicos', de ahí que se recomiende emplear esta etiqueta de 'atípico' en lugar de 'ambiguo'.

- Las causas más frecuentes de DSD en este grupo son el *síndrome de Turner* (45,X0 y sus variantes) y el *síndrome de Klinefelter* (47,XXY y sus variantes). Ninguno de ellos, salvo el síndrome de Turner con restos de cromosoma Y, presenta genitales atípicos. El síndrome de Klinefelter puede presentarse en el período neonatal como micropene y/o criptorquidia, en la pubertad como retraso puberal, ginecomastia o pubertad lentamente progresiva (siempre con marcada disminución del volumen testicular en relación con el estadio puberal de Tanner), y en la etapa adulta, como infertilidad. Los estudios complementarios de segundo nivel y el seguimiento ulterior están sujetos, en cada entidad, a las guías de consenso correspondientes, y en ellos, en términos generales, el endocrinólogo pediatra suele ser, dentro del equipo multidisciplinar, el especialista más relevante^{4,18,19}. Los diagnósticos anatómico e histopatológico no suelen ser necesarios, salvo en el síndrome de Turner con restos de cromosoma Y.

Entre los DSD con alteración de los cromosomas sexuales que pueden dar lugar a genitales atípicos cabría destacar:

- *Mosaicismo 45,X0/46,XY*: el fenotipo puede ser muy variable: femenino, atípico o masculino, según el grado de mosaicismo. Las gónadas pueden ser testículos normales, testículos disgenéticos, gónadas en cintilla o, excepcionalmente, ovotestes (DSD ovotesticular). Cuando en un lado está presente un testículo más o menos disgenético y en el otro lado una cintilla, esta entidad suele denominarse *disgenesia gonadal mixta o asimétrica*. Los genitales internos suelen ser coherentes con la funcionalidad de la gónada homolateral y existe un alto riesgo de desarrollo de lesión preneoplásica de tumor de células germinales en las gónadas disgenéticas⁴.
- *Mosaicismo 46,XX/46,XY*: causa de alrededor del 33% de los casos de DSD ovotesticular. Suele ser necesario un estudio de la función go-

nadal en la minipubertad y, posteriormente, en la pubertad⁴.

El diagnóstico anatómico en ambos casos suele ser necesario, fundamentalmente si los genitales son atípicos, mientras que el histopatológico depende del riesgo de tumor de células germinales inherente a cada uno de ellos: en el mosaicismo 45,X0/46,XY existe un alto riesgo de desarrollo de lesión preneoplásica en las gónadas disgenéticas, por lo que suele ser necesario un estudio de la función gonadal en minipubertad y la realización de laparoscopia con biopsia gonadal para decidir, según la presencia de marcadores de riesgo de tumor de células germinales, gonadectomía precoz o no; para el segundo, el mosaicismo 46,XX/46,XY, suele ser necesario un estudio de la función gonadal en la minipubertad y posteriormente en la pubertad, momento a partir del cual, o tras finalizar ésta, dado que el riesgo de tumor de células germinales es bajo o muy bajo, podría plantearse la gonadectomía en función de la asignación de género²⁰.

2.2 Desarrollo sexual diferente 46,XX

El exceso androgénico de este grupo que determina la virilización en la niña (subgrupos 1.º y 2.º del grupo B de la Tabla I) puede tener un origen fetal (suprarrenal o gonadal), materno, placentario o exógeno. El subgrupo malformativo (subgrupo 3.º) no responde a esta causa hormonal.

El diagnóstico etiológico de la entidad DSD 46,XX correspondiente comienza con la interpretación de los niveles séricos de 17-hidroxiprogesterona, cuya elevación sería constitutiva de la causa más frecuente, con mucho, de este grupo: la HSC (Fig. 4)^{4,5,8}.

- El déficit de *21-hidroxilasa* representa más del 90% de las HSC. En un 70% de los casos asocia deficiencia de mineralocorticoides a partir de la primera semana de vida (síndrome pierde sal), situación que compromete la vida del recién nacido. Cursa con marcada elevación de 17-hidroxiprogesterona, pero requiere diagnóstico diferencial con otras formas de HSC mucho menos frecuentes que cursan también con tal elevación y genitales atípicos, así como con prematuros normales. Tales casos requieren la interpretación de otros precursores de la esteroidogénesis suprarrenal, como el 21-desoxicortisol, exclusivo del déficit de la 21-hidroxilasa y que tampoco se eleva en prematuros. El diagnóstico molecular deberá confirmar la presencia de alteraciones en el gen *CYP21A2* en homocigosis o heterocigosis compuesta.
- *Déficit de 11-β-hidroxilasa*: genitales atípicos, tendencia a la hipertensión arterial con reni-

na suprimida y ausencia de síndrome pierde sal, con elevación de 11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona (tiene efecto mineralocorticoide).

- *Déficit de 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2*: virilización mínima (clitoromegalia) o nula, donde también se eleva la 17-hidroxi-pregnenolona, basalmente o tras estimulación con hormona adrenocorticotropa. Cursa con síndrome pierde sal.
- *Déficit de P450 oxidorreductasa (POR)*: espectro fenotípico variado (desde genitales atípicos a femeninos normales) con posible deficiencia glucocorticoide y, en ocasiones, anomalías esqueléticas; elevación de la 17-hidroxi-pregesterona, la testosterona, la progesterona y la corticosterona.

Todas estas formas de HSC pueden diferenciarse entre sí por los resultados de los precursores mencionados de la vía de la esteroidogénesis suprarrenal, si bien la confirmación vendrá dada por el estudio molecular, donde se requieren técnicas de secuenciación. El diagnóstico anatómico es preciso en todas ellas, pero no el histopatológico, al resultar excepcional el riesgo de malignización de la gónada^{4,20}.

La resistencia a los glucocorticoides es una causa muy infrecuente de virilización del feto femenino que cursa con elevación de hormona adrenocorticotropa e hipersecreción de cortisol, sin evidencia clínica de hipercortisolismo, pero con manifestaciones clínicas de exceso de andrógenos y mineralocorticoides. Se debe a cambios en *NR3C1*.

Una vez descartadas las distintas formas de HSC y la rara resistencia a los glucocorticoides, si no ha existido *ingesta de medicamentos androgénicos* y no se ha producido virilización materna durante la gestación (*déficit de aromataza placentario, déficit de POR o tumores maternos/fetales virilizantes*), se valorará, como tercera posibilidad, la posible presencia de tejido testicular o gónada disgenética mediante la realización de biopsia gonadal, seguido de estudio molecular (véase en detalle tales pruebas más adelante, en el último grupo de DSD 46,XY)^{4,5,8,21}:

- *Disgenesia gonadal 46,XX (parcial o completa)*: fenotipo femenino, tanto externo como interno. El diagnóstico suele hacerse en la época puberal (ausencia de pubertad, pubertad retrasada/detenida o amenorrea) y cursa con elevación de gonadotropinas y con niveles indetectables de estradiol y AMH. Sería de utilidad el diagnóstico molecular (cambios inactivadores en *BMP15*, *ESR2*, *FOXL2*, *MYRF*, *NR5A1*, *NUP107*, *SOX8*, etc.).

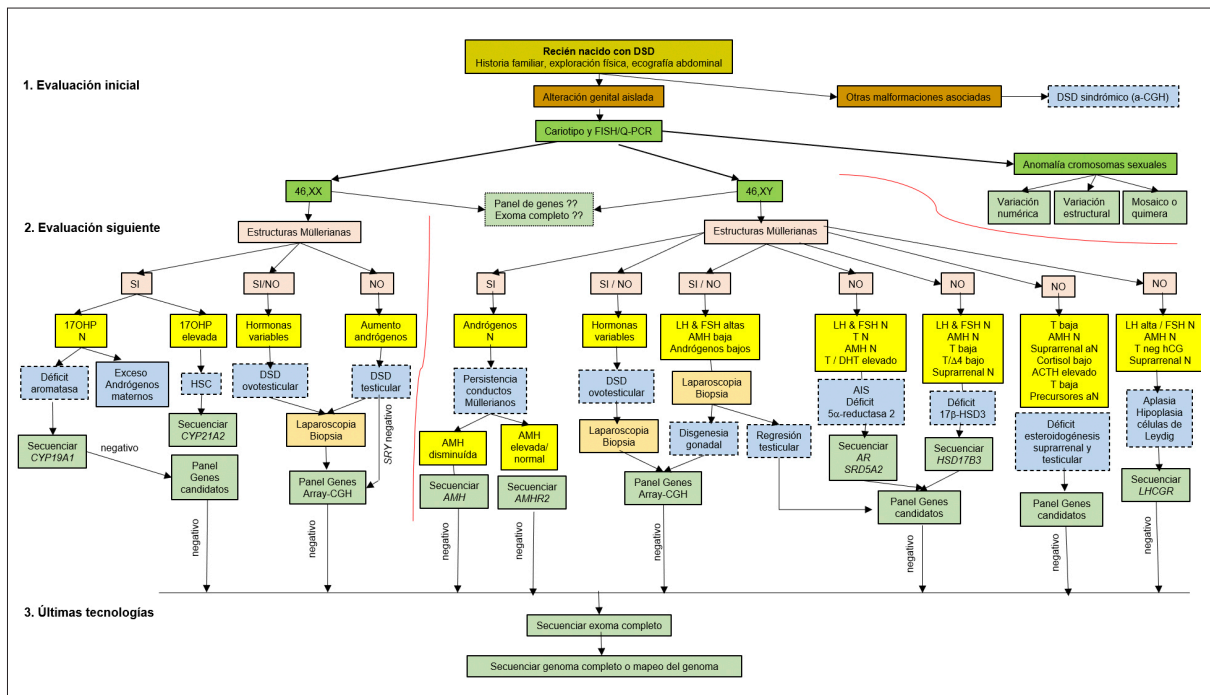


Figura 4. Algoritmo diagnóstico en DSD.

Algoritmo diagnóstico en un recién nacido o lactante que presente un DSD por detectarse alguna discordancia entre los niveles de diferenciación sexual femeninos o masculinos (sexos genético y genital).

17OH-P: 17-hidroxiprogesterona; ACTH: hormona adrenocorticotrófica; AIS: síndrome de insensibilidad a los andrógenos; AMH: hormona anti-Mülleriana; Δ 4: androstendiona; DHT: dihidrotestosterona; DSD: desarrollo sexual diferente; FSH: hormona estimulante del folículo; HSC: hiperplasia suprarrenal congénita; LH: hormona luteinizante; N: normal; T: testosterona; T neg HCG: falta de respuesta de T al test de gonadotropina coriónica humana.

Obtenido con el consentimiento de Granada M y Audí L, 2021¹⁰.

- DSD 46,XX ovotesticular: requiere para su diagnóstico la presencia simultánea de tejido ovárico (conteniendo folículos) y testicular funcional, bien en la misma gónada (ovoteste) o en ovejadas.

En términos generales, el 60% de los pacientes con ovotestes muestra un cariotipo 46,XX (entidad en cuestión); un 7%, un cariotipo 46,XY (DSD 46,XY ovotesticular, mencionado más adelante); y un 33%, un cariotipo 46,XX/46,XY (DSD ovotesticular por alteración del sexo cromosómico, referido anteriormente). En el caso de los pacientes con cariotipo 46,XX, no suele encontrarse causa genética; un 10-15% responde a una translocación de SRY al X o a un autosoma y, de forma ocasional, a alteraciones moleculares a otros niveles, como la duplicación en *SOX9*, *FGF9* o *SOX3*, o cambios puntuales en *RSP01*, *SOX10*, *NR2F2*, *NR5A1*, *WNT4* y *WT1*. Las manifestaciones clínicas son muy variables, con genitales externos aparentemente masculinos, femeninos o atípicos. Aproximadamente en la mitad de los casos se observa una hernia inguinal que contiene una gónada o el útero. La vagina y el útero están presentes en la mayoría

de los casos. A nivel bioquímico, los hallazgos hormonales en el recién nacido y el lactante pequeño serían similares a los del sexo masculino 46,XY (hormona estimulante del folículo, hormona luteinizante y testosterona detectables); durante la infancia deberá evaluarse esta elevación de la testosterona con el test de gonadotropina coriónica humana, mientras que en la pubertad es habitual una elevación insuficiente de la testosterona con hipergonadotropismo.

- DSD 46,XX testicular: sólo un 15% tiene hipospadias o genitales atípicos; el resto son varones fenotípicamente normales. En el 80% de los casos, la causa es la translocación de SRY desde el cromosoma Y paterno al X materno (SRY+). En el resto de los casos pueden describirse las propias alteraciones moleculares del 46,XX ovotesticular anteriormente descrito. El patrón bioquímico es también similar.

Para terminar con este gran grupo de los DSD, el diagnóstico anatómico es necesario en los que cursan con alteración del fenotipo genital externo. Por otro lado, descartada la HSC, suele ser útil la biopsia con fines exclusivamente diagnósticos; el

riesgo de malignización de la gónada es bajo o muy bajo, pero va a depender, en los casos de tejido gonadal masculino presente, de la detección molecular de TSPY^{4,20}.

2.3. Desarrollo sexual diferente 46,XY

Representa el grupo más complejo desde el punto de vista del diagnóstico etiológico, y se requieren diferentes pruebas complementarias que se deben realizar en función de resultados previos (hormonas e imagen). Con ellos, puede llegarse a una sospecha de una o varias entidades dentro de los subgrupos del grupo C de la tabla I, y se va sugiriendo que el estudio molecular mediante secuenciación de nueva generación (paneles y, en última instancia, exoma o genoma) podría relegar el uso de otras pruebas, como los test dinámicos y la biopsia^{4,22}. Y, aunque todavía sigue vigente el uso de los test mientras llega el resultado del estudio molecular, estas nuevas propuestas indican su empleo a posteriori, esto es, tras un resultado genético sospechoso (VUS o probablemente patogénico) o confirmatorio (patogénico) para evaluar la verdadera funcionalidad testicular²³. Téngase en cuenta, no obstante, que un 50% de los pacientes DSD 46,XY no tendrá un diagnóstico de confirmación molecular hoy en día¹⁴.

El plan que se describe a continuación sigue, no obstante, la secuencia diagnóstica habitual (Fig. 4):

- Test de estímulo:
 - Cuando el grado de masculinización genital es insuficiente y los niveles basales de hormona adrenocorticotropa son normales, debe sospecharse un defecto en la producción o en la acción de testosterona y/o dihidrotestosterona, bien sea por una disgenesia testicular, un defecto enzimático a nivel de la esteroidogénesis gonadal o una resistencia a los andrógenos. En estos casos estaría indicado el test de gonadotropina coriónica humana, si bien esta prueba podría obviarse durante el período de minipubertad del varón (primeros 6 meses de edad).

Sus resultados deben valorarse con cautela, ya que las determinaciones de esteroides en el suero por inmunoensayos automatizados utilizados en los laboratorios convencionales carecen de la especificidad necesaria. Valora la respuesta de la testosterona a la gonadotropina coriónica humana (equivalente a la hormona luteinizante) y, por tanto, la presencia de células de Leydig funcionantes; también es útil para valorar un bloqueo en la síntesis de testosterona a partir de su precursor, la androstenediona, o la conversión de testosterona en dihidrotestosterona. Existen varias pautas: en

la más habitual, se administran tres dosis durante tres días consecutivos (1.000-1.500 UI/dosis) con determinación, en la analítica basal y al cuarto día, de testosterona, dehidroepiandrostenediona, androstenediona, progesterona y dihidrotestosterona; otra opción menos invasiva que no ha mostrado diferencias significativas con respecto a la pauta de tres días consiste en la administración única de 100 UI/kg (dosis máxima de 5.000 UI; alternativa, 5.000 UI/m²) con determinación analítica basal y a las 72 o 96 horas de la inyección de los mismos parámetros^{4,10}. Interpretación:

- Respuesta normal: incremento de valores de testosterona sobre el valor inicial de > 1 ng/mL en la infancia y un incremento de 2-3 veces en la adolescencia. El cociente testosterona/dihidrotestosterona debe ser < 8,5 (basal) y < 10 (postestímulo).

- Respuestas anormales:

- Una respuesta normal con valores del cociente testosterona/dihidrotestosterona tras el test de estímulo > 10 es orientativa de insensibilidad a los andrógenos (cociente entre 10 y 20) y déficit de 5- α -reductasa de tipo 2 (cociente > 20).

- Una respuesta anormal (baja) requiere el cálculo del índice testosterona/androstenediona:

- Si es > 1, pueden sospecharse varios diagnósticos, desde una disgenesia gonadal hasta una aplasia-hipoplasia de células de Leydig o un déficit enzimático previo a la androstenediona.

- Si es < 1, debe sospecharse un déficit de 17- β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa de tipo 3.

- Cuando el grado de masculinización genital es insuficiente y los niveles basales de hormona adrenocorticotropa plasmática son elevados, el déficit de testosterona, se haya realizado o no previamente el estímulo con gonadotropina coriónica humana, puede ser la consecuencia de un bloqueo enzimático de la esteroidogénesis mixta, esto es, suprarrenal y testicular. El test de estimulación con hormona adrenocorticotropa (250 μ g/m²) ayudará a establecer el diagnóstico mediante la determinación basal, y tras estímulo, de 17-hidroxiprogesterona, 17-hidroxipregnenolona y progesterona^{4,10}. Interpretación:

- Si la respuesta de cortisol es normal (\geq 18-20 μ g/dL), debe pensarse

se en disgenesia gonadal, hipoplasia de células de Leydig, déficit de 17- β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa de tipo 3 y déficit aislado de 17,20 liasa.

- Si la respuesta de cortisol es baja, las posibilidades son:
- Hiperplasia suprarrenal congénita –déficit de STAR (HSC lipoidea), P450scc, 3- β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa de tipo 2, citocromo P450 oxidoreductasa o 17- α -hidroxilasa/17,20 liasa–
- Alteración en la síntesis del colesterol –síndrome de Smith-Lemli-Opitz (DHCR7) o desmosterolosis (DHCR24)–

Realizados alguno de estos test, se puede lograr acotar el diagnóstico diferencial^{4,10,20}:

I. Cuando la respuesta de la testosterona es escasa/nula al estímulo, son varias las posibilidades:

1. Anomalías del desarrollo gonadal (disgenesia gonadal, síndrome de regresión testicular y DSD 46,XY ovotesticular): cursan con disminución de la síntesis de testosterona, así como de hormona antimulleriana e inhibina B. El diagnóstico etiológico de confirmación se realizará mediante la realización de biopsia gonadal, pero, dado que se describen cada vez más cambios en genes de desarrollo gonadal con diferente espectro clínico, puede ser conveniente disponer del estudio molecular. Existe un riesgo variable, pero no desdeñable, de desarrollo de tumor de células germinales que puede aconsejar la gonadectomía profiláctica; este riesgo puede depender del cambio génico responsable.
2. Mutación en el receptor de *hormona luteinizante (hipoplasia de células de Leydig)*: disminución de la síntesis de testosterona con hormona antimulleriana normal o aumentada, con hormona estimulante del foliculo normal, pero hormona luteinizante aumentada. El test de gonadotropina coriónica humana no orienta a ningún déficit enzimático y la hormona adrenocorticotropa es normal. Fenotipo genital desde femenino a poco masculinizado con ausencia de restos mullerianos. Los derivados del conducto de Wolff están ausentes o son hipoplásicos. La biopsia gonadal es muy sugestiva, pero

el estudio molecular lo confirma (cambio patogénico bialélico en LHCGR).

3. *Defectos enzimáticos de la síntesis de testosterona*: cursan con disminución de la síntesis de testosterona y elevación o normalidad de la hormona antimulleriana. Las gónadas son testículos normales y no hay evidencia de restos mullerianos. El diagnóstico definitivo resultaría del estudio molecular del gen responsable de la enzima alterada:

- *Déficit de 7-deshidrocolesterol reductasa* (síndrome de Smith-Lemli-Opitz): grave defecto en la biosíntesis del colesterol que conduce a concentraciones muy bajas de colesterol en el plasma y gran aumento del precursor 7-deshidrocolesterol. Cursa con un amplio espectro de malformaciones congénitas y discapacidad intelectual variable, que incluye defectos de crecimiento, microcefalia, rasgos faciales característicos, sindactilia del segundo y el tercer dedos del pie, y alteraciones cardíacas, renales y del tracto urinario. Además, presentan insuficiencia suprarrenal, déficit de andrógenos y genitales atípicos.

- *Hiperplasia lipoide congénita por déficit de StAR (steroidogenic acute regulatory protein) o por déficit de la 20-22 colesterol desmolasa*. Forma más grave de HSC que cursa con síndrome pierde sal y genitales externos atípicos o femeninos en individuos 46,XY. Todos los precursores suprarrenales se encuentran disminuidos basalmente y tras estímulo con hormona adrenocorticotropa. Niveles muy elevados de hormona adrenocorticotropa plasmática. Los derivados del conducto de Wolff son normales o hipoplásicos.

- *Déficit de 3- β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa de tipo 2*: forma de HSC que cursa con genitales atípicos y síndrome pierde sal. Tras el estímulo con hormona adrenocorticotropa, aumentan los cocientes 17-hidroxipregnenolona/17-hidroxiprogesterona. Los derivados del conducto de Wolff son normales.

- *Déficit de 17-hidroxilasa/17-20 liasa o desmolasa*: provoca genitales externos femeninos normales o atípicos, junto con hipertensión arterial e hipopotasemia (aumento de mineralocorticoides). El estímulo con hormona adre-

nocorticotropa incrementa el cociente progesterona/17-hidroxiprogesterona. Los derivados del conducto de Wolff están ausentes o son hipoplásicos. Puede haber deficiencia aislada de la actividad 17-20 liasa, en cuyo caso no hay exceso de mineralocorticoides.

- *Déficit de P450 oxidoreductasa*: forma excepcional de HSC. Genera genitales externos atípicos. Los derivados del conducto de Wolff son normales o hipoplásicos.
- *Déficit de 17-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa*: tras el estímulo con gonadotropina coriónica humana, el cociente testosterona/androstenediona es menor de 1. Los derivados del conducto de Wolff son normales. A diferencia del resto de enzimopatías, este déficit sí presenta riesgo (intermedio) de tumor de células germinales y se recomienda la gonadectomía puberal o pospuberal.
- Otros: *déficit de citocromo B5 y déficits en la esteroidogénesis de la vía trasera* (enzimas de la familia de la aldorreductasa que están implicadas en la síntesis de dihidrotestosterona sin pasar por la síntesis de testosterona).

II. Cuando la respuesta de la testosterona es normal o aumentada al estímulo, son varias las posibilidades:

4. *Síndrome de insensibilidad completa o parcial a los andrógenos*: causa más frecuente de DSD 46,XY. Niveles normales/aumentados de testosterona y de hormona antimulleriana. En ocasiones encontraremos elevación de la hormona luteinizante. En las formas completas, el fenotipo externo es femenino en ausencia de vello dependiente del andrógeno, con derivados mullerianos ausentes (vagina corta) y del conducto de Wolff ausentes-hipoplásicos; gónadas de estructura normal, pero localización intraabdominal o inguinal. En las formas parciales, hay diverso grado de atipicidad genital externa con derivados de los conductos de Müller y Wolff variables, habitualmente hipoplásicos. En la mayoría de los síndromes de insensibilidad completa a los andrógenos, pero sólo en el 25% de los síndromes de insensibilidad parcial a los andrógenos, es posible identificar mutaciones inactivadoras en el receptor de andrógenos (AR; Xq11-12);

en el resto de los casos, se desconoce la base molecular. El riesgo de tumor de células germinales es sustancialmente mayor en los síndromes de insensibilidad parcial a los andrógenos.

5. *Déficit de 5-α-reductasa de tipo 2*: cociente testosterona/dihidrotestosterona, tras gonadotropina coriónica humana, > 20. Cursa con genitales externos atípicos, pero los internos son masculinos normales. El estudio molecular confirmará el diagnóstico (mutaciones inactivantes en SRD5A2; 2p23).
6. *Síndrome de persistencia de los conductos mullerianos*: forma de DSD 46,XY extremadamente rara, debida a alteración en la síntesis (tipo 1; mutaciones en AMH) o acción de la hormona antimulleriana (tipo 2; mutaciones en el gen del receptor de la hormona antimulleriana; AMHR). Cursa con fenotipo masculino y presencia de derivados mullerianos. Suele descubrirse en el contexto de cirugía por criptorquidia bilateral o hernia inguinal, que habitualmente requieren estos pacientes.

- Estudio molecular: ya referida como una prueba diagnóstica de primer orden para conocer o confirmar la causa en los DSD 46,XY, bien sea previo o posterior a la realización de los test mencionados. Los paneles dirigidos de secuenciación masiva, que actualmente permiten también la detección de cambios en la cantidad génica, representan la técnica más conveniente en estos casos. No obstante, todavía la técnica de secuenciación de Sanger tiene sentido en los casos con alta sospecha de entidades concretas (por ejemplo, déficit de 5-α-reductasa y resistencia a los andrógenos), mientras que los casos sin diagnóstico a través de las técnicas anteriores obligarían al uso de otras más avanzadas, como la secuenciación del exoma completo^{4,10}.

Como sucede con el resto de los grupos de la clasificación DSD, en cualquiera de estas entidades, y muchas veces antes de llegarse a su diagnóstico, es necesario un diagnóstico anatómico donde, como ya se ha referido anteriormente, el cirujano/urólogo pediátrico puede decidir realizar procedimientos que le permitan explorar el abdomen y los genitales internos para conocer con claridad las anomalías presentes, una información imprescindible en caso de plantearse la cirugía genital^{2-4,17}. Por último, también se han comentado las indicaciones para hacer una biopsia go-

nadal (diagnóstico histopatológico), generalmente en algunas entidades de este grupo a partir de 1 año de edad, con el objetivo de clasificar la gónada y/o determinar el riesgo de lesión precursora de tumor de células germinales, donde la experiencia del patólogo para llegar a un diagnóstico y tomar decisiones futuras (gonadectomía) resulta esencial⁴.

Bibliografía

1. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA, International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics* 2006; 118: e488-500.
2. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, et al. Global disorders of sex development update since 2006: perceptions, approach and care. *Horm Res Paediatr* 2016; 85: 158-80.
3. Ahmed SF, Achermann J, Alderson J, Crouch NS, Elford S, Hughes IA, et al. Society for Endocrinology UK Guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development (Revised 2021). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021; 95: 818-40.
4. Guerrero-Fernández J, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González LA, et al. [Management guidelines for disorders/different sex development (DSD)]. *An Pediatr (Engl Ed)* 2018; 89: 315.e1-19.
5. Grinspon RP, Castro S, Rey RA. Up-to-date clinical and biochemical workup of the child and the adolescent with a suspected disorder of sex development. *Horm Res Paediatr* 2021; 279-90. [Online ahead of print].
6. Raza J, Zaidi SZ, Warne GL. Management of disorders of sex development – with a focus on development of the child and adolescent through the pubertal years. *Best Pract Research Clin Endocrinol Metab* 2019; 33: 101297.
7. Krege S, Eckoldt F, Richter-Unruh A, Köhler B, Leuschner I, Mentzel HJ, et al. Variations of sex development: the first German interdisciplinary consensus paper. *J Pediatr Urol* 2019; 15: 114-23.
8. Granada ML, Audí L. El laboratorio en el diagnóstico multidisciplinar del desarrollo sexual anómalo o diferente (DSD). I) Fisiología, clasificación, abordaje y metodología. II) Marcadores bioquímicos y genéticos diagnósticos en los 46,XX. *Advances in Laboratory Medicine* 2021; 2: 481-93.
9. Whitehead J, Hirsch J, Rosoklija I, Goetsch Weisman A, Dungan J, Finlayson C, et al. Prenatal detection and evaluation of differences of sex development: a qualitative interview study of parental perspectives and unmet needs. *Prenat Diagn* 2022; 42: 1332-42.
10. Granada ML, Audí L. El laboratorio en el diagnóstico multidisciplinar del desarrollo sexual anómalo o diferente (DSD). III) Marcadores bioquímicos y genéticos en los 46,XY. IV) Propuestas para el diagnóstico diferencial de los DSD. *Advances in Laboratory Medicine* 2021; 2: 505-15.
11. Hryhorczuk AL, Phelps AS, Yu RN, Chow JS. The radiologist's role in assessing differences of sex development. *Pediatr Radiol* 2022; 52: 752-64.
12. Goncalves LF, Hill H, Bailey S. Prenatal and postnatal imaging techniques in the evaluation of disorders of sex development. *Semin Pediatr Surg* 2019; 28: 150839.
13. Mahdi Mortazavipour M, Mahdian R, Shahbazi S. The current applications of cell-free fetal DNA in prenatal diagnosis of single-gene diseases: a review. *Int J Reprod Biomed* 2022; 20: 613-26.
14. Byers HM, Fossum M, Wu HY. How geneticists think about differences/disorders of sexual development (DSD): a conversation. *J Pediatr Urol* 2020; 16: 760-7.
15. Son JK, Ali S, al Khori N, Lee EY. MR imaging evaluation of pediatric genital disorders: MR technologic overview and interpretation. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2019; 27: 301-21.
16. Tafazzoli K, Wunsch L, Bouteleux M, Lindert J, Schulz T, Birnbaum W, et al. Endoscopy and laparoscopy in disorders of sex development. *Sex Dev* 2018; 12: 100-5.
17. Ashour K, Shehata S, Osheba A. Cystourethroscopy versus contrast studies in urogenital sinus and cloacal anomalies in children. *J Pediatr Surg* 2018; 53: 313-5.
18. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 2017; 177: G1-70.
19. Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G, Isidori AM, Juul A, T'Sjoen G, et al. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. *Andrology* 2021; 9: 145-67.

20. Guerrero-Fernández J, González-Peramato P, Rodríguez Estévez A, José M, Villar A, Parera LA, et al. Consensus guide on prophylactic gonadectomy in different sex development. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2022; 69: 629-45.

21. Grupo de Trabajo ADS/DSD de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Genes ADS/DSD. URL: https://docs.google.com/document/d/1C773CPRtQvW6ug5JhDZePxAuUzo_rAVyVZg0C-oNiA/edit#. 2023.

22. Rey RA. Next-generation sequencing as first-line diagnostic test in patients with disorders of sex development? *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: E2628-9.

23. Alhomaidah D, McGowan R, Ahmed SF. The current state of diagnostic genetics for conditions affecting sex development. *Clin Genet* 2017; 91: 157-62.

24. van der Straaten S, Springer A, Zecic A, Hebens-treit D, Tonnhofer U, Gawlik A, et al. The External Genitalia Score (EGS): a European multicenter validation study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: dgz142.

25. Ahmed SF, Khwaja O, Hughes IA. The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia. *BJU Int* 2000; 85: 120-4.

DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE

Gender assignment and identity in DSD

Asignación de género e identidad en DSD

Arianne Dessens, PhD

Erasmus Medical Center Rotterdam. Sophia Children's Hospital. Dept. of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology The Netherlands and Ghent University. Faculty of Medicine and Health Sciences. Dept. of Internal Medicine and Pediatrics, Belgium

Summary

Disorders of sex development (DSD) have a large psychosocial impact throughout life and coping with DSD, at any stage of life, remains challenging. For parents the birth of a child with DSD can be an extremely stressful event, particularly when biological sex is in question. The altered sexual development affects genital and sexual functioning and the fertility potential. It may affect physical appearance, and, in some patients, it may affect behavior or identity. Conditions that involve sex, gender, reproductivity and behavior are subject to social stigmatization. Fear for social stigma and preconceived opinions hamper acceptance. Parents and patients may be sad, ashamed, overwhelmed by faced difficulties and fear for being unable to cope.

Parents are the caregivers and parental difficulties in acceptance will affect the relationship with the child in many ways. Psychosocial counseling is helpful to enable parents and patients to accept and to cope.

The vast majority of individuals with a DSD develop a gender identity in agreement with the gender assigned at birth. However, a non-binary gender identity, gender discontentedness, gender discomfort or gender dysphoria is seen in about 8% of individuals with DSD and most frequently seen in patients with 46,XY DSD and genital hypovirilisation at birth. In these patients, development of gender identity should be monitored well, should be evaluated at least once before puberty and should be repeated in case doubts arise.

Introduction

Differences or disorders of sex development (DSD) comprise a heterogeneous group of genetic congenital conditions characterized by an atypical development of the sex organs¹. The overall incidence of the birth of a child with DSD is estimated to be 1:4,500. The prevalence of most of these conditions is rare, only Klinefelter syndrome is not¹.

Nowadays often the designation 'intersex' is used. Definitions, however, are not fully overlapping. Intersex is often used to refer to a non-binary gender identity. Individuals with DSD, therefore, may identify themselves as intersex, but the majority does not do so.

Although most types of DSD do not involve life-threatening diseases and can be managed well clinically, DSD cannot be cured. It is a condition for life and many patients remain dependent on medical services². The altered sexual development affects genital and sexual functioning and the fertility potential. It may affect physical appearance and in some patients it may affect behavior or identity. DSD has a large psychosocial impact throughout life and coping with DSD, at any stage of life, remains challenging.

Diagnosis and gender assignment

For parents, the birth of a child with DSD can be an extremely stressful event, particularly in case the biological sex is in question and assignment to the male or female social role is postponed^{3,4}. Physical, genetic and hormonal evaluation will be necessary in order to establish the cause and necessary medical interventions. Decisions about gender assignment are

usually based on multiple factors, including prenatal hormone exposure, gonadal function, expected future gender identity, the necessity for surgical interventions and expected future fertility potential. By sharing results, professionals and parents can discuss the infant's social identity, medical treatments necessary and eventual surgical options. Parents are involved in decision making but the demand on decision making can be extremely distressing in case parents do not immediately comprehend the child's condition and lack overview of the consequences of decisions⁵⁻⁷. In addition to decisions needed for clinical management, parents also need to decide on disclosure of their child's condition to family and friends. Disclosure can be delicate. Disclosure can be beneficial, as parents may receive comfort and support. However, disclosure can be distressing in case parents have difficulties to explain the child's (usually complicated medical) condition to their nearest. Due to a wider social unawareness of DSD and misunderstandings, individuals with DSD and their parents may be confronted with insensitive reactions. Congenital conditions in general, and syndromes and conditions that involve sex, gender, reproductivity and behaviour in particular, are subject to social stigmatization. There is a social vulnerability, the child stand out. Fear for social stigma and preconceived opinions hamper acceptance. Parents may be sad, ashamed, overwhelmed by faced difficulties and fear for being unable to cope. Parents are the caregivers. Parental difficulties in acceptance will affect the relationship with the child in many ways⁹⁻¹¹. Parental counseling is needed to enable parents to accept and to cope.

In advices for gender assignment, future fertility potential and expected future gender identity play a major role. In most countries, registration of birth is necessary to obtain citizenship and requires a gender specification of male or female. Intersex registration only recently became available in a few countries. Most parents prefer to register and raise their child in the male or female social role. Follow-up data on children that have been raised as intersex is anecdotal. Gender assignment is under debate; it is argued that in infants with DSD a social role can be given that can make the child unhappy later in life. Gender assignment ignores the child's intersexuality and unicity. On the other hand, it can be argued that gender assignment will facilitate to develop a gender identity. Gender is a basic personality characteristic. In the development of one's identity, being a member of a social group based on gender, age, ethnicity, culture, religion, socioeconomic status, profession etcetera, can be an important aspect of identification. Three years old preschoolers already identify themselves and others according to gender. Being intersex will make the child unique in the social network. Birth file registration will not explain the full identity and will not prescribe behavior. Parents can inform their child when he or she is old enough to comprehend and nearest about

the child's intersexuality and use the legal status in public situations.

Gender role behavior and gender identity

Steroid hormones are active in brain development. Prenatally, masculine levels of androgens establish masculine behavior and interests. This was first observed by Phoenix and colleagues in 1959 who conducted a series of experiments in rodents and demonstrated that delivering androgens after development of the genitals but before ultimate neonatal brain maturation will masculinize sex-specific behavior in adult female rats. These researchers also demonstrated that prevention of androgen action during this sensitive period of brain development will lead to female sex-specific behavior in adult male rats.

Experimental studies in different types of species including primates demonstrated that this action of early androgens can be generalized to all types of species, including human beings. Today this is known as the organizational-activational hypothesis. Berenbaum and Beltz, *Front Neuroendocrinol* 2012¹².

In human beings, naturally occurring abnormalities in prenatal gonadal hormone secretion are seen in individuals with a disorder/difference in sex development. DSD gives us the opportunity to study the contribution of genetic, hormonal and social factors in different aspects of gender. Most studies have been carried out in 46,XX females with congenital adrenal hyperplasia (CAH) and in females with 46,XY and complete androgen insensitivity (CAIS). CAH and CAIS are the most common types of DSD, with a prevalence of 1: 15,000 in western countries (CAH)¹³ and quoted prevalences of 5:100,000 up to 1:99,000 up to (CAIS) based on estimates derived from otherwise healthy phenotypic females found to have histologically normal inguinal or abdominal testes^{14,15}. The first publication on the influence of androgens on behavior carried out in girls with CAH date from 1968. Studies on the influence of androgens have been conducted in girls and women with CAH of different ages, of different ethnicities and living in different cultures, with refinements in study methods and measures. All data collected by now strongly indicate that it is likely that several of the hormonal mechanisms that establish different types of sex dimorphic behaviors in animals, are also applicable to human beings. However, the neural systems that regulate these altered behaviors remain largely unknown.

Table I. Gender development in DSD.

| Type of DSD | Prenatal androgens | Psychosexual variable | Research findings |
|---|--------------------------------------|--|---|
| Chromosomal Turner, Klinefelter | No – normal | Behavior Identity Sexual orientation | Conform population More psychiatric diagnosis |
| 46,XX MRKH | No | Behavior Identity Sexual orientation | Female conform population |
| 46,XX CAH | Hyperproduction adrenal androgens | Behavior Identity Sexual orientation | Masculinization of behavior, interests 5% non-binary, gender dyscomfort-dysphoria Raised percentage non-androphilic |
| 46,XY CAIS 46,XY CGD | No androgen effect No production | Behavior Identity Sexual orientation | Female conform population |
| Remaining 46,XY PAIS 46,XY PGD 46,XY DBT | Variable (levels and time window) | Behavior Identity Sexual orientation | 8% non-binary, gender dyscomfort-dysphoria |

In CAH a gene mutation in the enzymes 21-hydroxylase or 11 beta hydroxylase enables the adrenal to produce excessive amounts of androgens, starting in fetal life from the sixth week of gestational age, when the adrenal fetal cortex starts to secrete steroids¹⁶. The excessive amount of adrenal production will masculinize the external female genital. Ovaries, fallopian tubes and the uterus remain female; the internal genital already developed before adrenal maturation reaches capacity to produce excessive amounts of androgens¹⁷. Despite (severe) masculinization of the external genital, newborns with 46,XX CAH are usually raised as girls because their internal genitalia are female and they are fertile as women.

Today, many countries have neonatal screening programs for early detection of CAH in order to save children from a hyponatremic crisis. In the past, however, neonatal screening was not available and health care workers sometimes missed the diagnosis in infants with severely masculinized genitalia. These children were identified and raised as boys. In case CAH was identified early in life, usually the infant or toddler was reassigned the female gender but in older children who were already aware about their gender, gender changes were less common.

Human sexuality is considered multidimensional, and includes at least three components: (a) gender role behavior refers to behaviors which, on average, are more typical of one gender or the other and includes preferences for specific toys, playmates and play styles; an observable pattern of behaviors that is culturally associated with gender or that show sex differences and characteristics specifically prescribed for or expected of a gender, (b) sexual orientation, the romantic or sexual attraction, in fantasy or behavior,

to men, women or both, or lack thereof, (c) gender identity is a category of social identity and refers to the sense of self as male, female or non-binary¹⁸.

As a group, girls with CAH more often like boys as playmates, like to play with boy's toys and boy's games and display masculine play styles, such as games that involve a lot of rough and tumble play and require a high activity level. These changes in childhood play behavior are well-established in many studies carried out in different western and non-western countries, all reporting more masculine play behavior in girls with CAH compared to their unaffected female relatives (sisters, cousins) or matched controls¹⁹⁻²³. The degree of masculinization of behavior is related to the type of CAH and the amounts of androgens prenatally produced in a dose-response manner. The salt wasting type of CAH is related to CYP21A2 allele null and I2splice mutations, the simple virilizing type of CAH is related to I172N mutation and the non-classical type of CAH is related to the V281L mutation. In case of CYP21A2 mutations, the adrenals produce highest amounts of androgens; girls with this type of CAH are born with the most severely masculinized genitalia whereas in girls with a V281L mutation the androgen production is low and progressive masculinization of the external genital is often detected later in life. Females with the salt wasting type of CAH are more masculine in their behavior than the females with the simple virilizing type^{19,24,25}, the females with the CYP21A2 allele nul genotype being more masculine than females with the I2splice mutation, females with the I2splice mutation more masculine than females with I172N mutation^{26,27} whereas females with the non-classical type of CAH (V281L mutation) do not differ from healthy females in their gender role behavior^{27,28}. No influences of parental permissiveness

or encouragement of masculine behavior in the girls' behaviour and preferences has been observed^{25,29-32}. Studies that compared gender role behavior in girls with CAH with the gender role behavior in their non-affected sisters and non-affected control girls, demonstrated that non-affected sisters and non-affected controls girls had equal feminine scores on the rating scales whereas the scores of the CAH girls were significantly more masculine^{29,31}. Pasterski observed that most parents encouraged feminine behavior but encouragement could not override their daughter's interest in boy's toys³¹. Behavioral masculinization has also been reported in Javanese girls and women with CAH, living in the most muslim-orthodox area in Indonesia, with greatest pressure to behave according to gender norms²². Adolescent girls and adult women show elevated interest in male-typical activities and careers and reduced interest in female-typical activities and careers^{27,28,31,33-35}.

In healthy boys, testosterone peaks are between week 12 and 18 and from week 34 of gestational age into the first three months after birth. As males with CAH do not differ from non-CAH boys with respect to masculinity of their gender role behavior¹⁹, these findings suggest that in human beings hormonal brain masculinization for gender role behavior does not start before week 12 but probably takes place in these two peak periods. The fair correlation between the severity of masculinization of the external genitalia and masculinization of gender role behavior in CAH females suggests that the establishment of gender role behavior will start during the first testosterone peak. During this peak testes of males and the adrenals of females with CAH probably produce sufficient androgens to establish masculine / masculinized gender role behavior. The observation that males with CAH do not differ from healthy males in their behavior suggest that a specific amount of androgens is enough to influence brain development to establish this behavior; higher levels will not lead to supermasculinity. Studies in females with the non-classical type of CAH indicate that the hormonal masculinization of gender behavior takes place prenatally^{24,28}. Studies on gender identity revealed that the vast majority (about 95%) of adolescent girls and adult women have a female gender identity^{23,36-43}. A somewhat reduced female gender contentedness, female gender discomfort, gender dysphoria or non-binary gender identity has been reported in about 5% of females^{36,44}. The proportion of individuals who had chosen to change their gender is estimated to be between 1.5% - 3%. Studies in girls aged 4-11 years old revealed reported more cross gender identification is more often reported in these prepubertal girls in comparison to their sisters or first cousins or to population norms^{18,45}. Compared to the proportion of adolescent and young adults with CAH who changed gender, it seems that many of these young girls will become more satisfied with their female gender in adolescence.

We can conclude that dissatisfaction with gender is more frequently seen among females with CAH compared to non-affected women^{36,44}. Contrary to their gender role behavior, no relationship has been found between genital masculinization at birth and social gender change^{46,47}. Patients who changed gender^{22,46-49} are characterized by delay of diagnosis, and progressive masculinization with inconsistent or absent glucocorticoid replacement therapy.

Follow-up data in individuals with 46 XX CAH who have been raised as males are scarce but revealed that they were satisfied being a man^{23,50-53}.

Findings in individuals with 46,XX CAH who have undergone progressive masculinization due to absence or insufficient compliance to glucocorticoid therapy^{22,23, 46-53} suggest that a combination of pre- and postnatal androgen action in the brain can lead to the satisfaction with the male gender later in life (46,XX CAH and male assignment at birth) or progressive confusion and dissatisfaction with the female gender (46,XX CAH and female assignment at birth). However, we do not know to what extent progressive body masculinization play a role in confusion and dissatisfaction of gender^{22,46}.

Complete androgen insensitivity syndrome (CAIS) is a condition that results in the complete inability of the body to respond to produced androgens, due to a mutation in the androgen receptor. The unresponsiveness of the body to the presence of androgenic hormones prevents the masculinization of male internal and external genitalia in the developing fetus, as well as the development of male secondary sexual characteristics at puberty. The physical appearance is female. Women with CAIS produce and are sensitive to anti-muellerian hormone, which causes regression of Muellerian structures prenatally. This condition is usually identified in childhood or in adolescence. In their behavior and identity, girls with CAIS do not differ from non-affected girls⁵⁴⁻⁵⁷. These studies suggest that the ovaries or the X or Y chromosomes are not involved in the development of the female gender identity.

The combination of a 46,XY karyotype and hypovirilization is also seen in other diagnoses. These diagnoses are rare or extremely rare and all types of diagnoses have large varieties in phenotype. Depending on genital virilization at birth, a child is assigned the male or female gender.

In the past a female gender assignment was often chosen in children born with a moderately virilized genital. Follow-up studies and case reports revealed that masculinized behavior, gender discontentedness, gender discomfort, gender dysphoria and gender change were most frequently seen among individuals with 46, XY DSD and a moderately virilized genital

raised as girls^{22,56-61}. The gender problems in these individuals may be related to the prenatally produced and active androgens. However, many of these individuals had not received medical treatment in childhood and in adolescence, due to lack of knowledge and resources^{22,48-53,59,62,63}. In puberty, they started to masculinize. The pubertal testosterone may have reinforced the male gender identity and subsequently induced gender discomfort or gender dysphoria. This is similar as in individuals with 46, XX CAH who underwent progressive masculinization due to the absence or insufficient compliance to glucocorticoid therapy^{22-23, 46-53}.

Studies in females with 46,XX CAH and 46, XY CAIS show us the dominance of prenatal androgens on gender role behavior and interests. Cultural influences, encouragement of female activities of interests or discouragement of male behavior hardly seemed effective. The findings correspond well with findings in non-primate and primate research. It therefore can be concluded that also in humans masculine gender role behavior and the brain structures that are involved are probably programmed by prenatal androgens.

In human studies, however, it is difficult to separate nature and nurture; an experimental study cannot be conducted. Sibling controlled design seems to be second best, but this design still allows variables that cannot be controlled and variables that are not known. Only after 50 years of studies in human populations from different countries and cultures demonstrated us the large similarities in gender role behavior in women with CAH.

What is needed in clinical management? psychological counseling?

Studies on caregiver distress revealed that the birth of a child with DSD can be extremely stressful and may have long-lasting consequences^{3,4}. Parental post-traumatic stress, caused by the medical condition of the child, will interfere with parenting and will affect the relationship with the child in many ways⁶³. Parental counseling is needed to help parents to comprehend the diagnosis, to answer questions, to clarify misunderstandings to cope with their sadness and fears and to empower, parents in their coping abilities⁸⁻¹¹.

Disclosure is helpful; it enables parents to receive support from their nearest. Parents, however, need to be comfortable to discuss their child's condition in their family, and in a wider social network and in informing their child⁶⁴. Parents who are comfortable to talk about their child's condition, will be able to support their child well. They can empower their child and help their child to cope. Discussing disclosure helps parents to reflect on information they want to share and information they prefer to keep private,

with whom they want to share information and how to share information.

DSD is a condition for life, has a large psychosocial impact throughout life and coping with DSD, at any stage of life, remains challenging. Psychosocial counseling therefore should be offered as soon as DSD is suspected (in antenatal care) or identified (after birth or later in life) and in any stage of life needed.

The child needs to be informed about the medical condition in a continuous - and age- appropriate process. By discussing how to inform the child already at an early stage, parents will be able to prepare themselves. Parents need to understand and be prepared for the physical, psychological and social changes during adolescence in order to become aware of the challenges their child will come across. Advisory booklets or informative websites on how to prepare and support their child will empower parents and make it easier for them to communicate with their child about the medical condition and faced challenges⁶⁶. For adolescents with DSD, timely information and sex education is important. Psychological counselling, dedicated educational websites and contacts with other patients may be helpful. All DSD-conditions per se may intensify parental focus on their child's behavior, particularly in case of past gender (re) assignment. Some parents seek reinforcement of the decisions made and may start worrying when they experience insufficient reassurance. In psychological counselling, information on psychological aspects of child development including play behavior, development of gender preferences and development of knowledge on sex and gender will be helpful to take away the turmoil.

For some parents, it is difficult to accept their child's cross gender role behavior. Importantly, gender role behavior, interests and preferences are mostly not possible nor desirable to change^{21,32,33} and cannot be used to predict gender identity⁶¹. Acceptance of behavior is needed to enable the child to develop a positive self-esteem necessary to cope with the challenges that children with DSD will meet in puberty and adulthood. Children need support from their parents. Parents who feel shame, shyness or inability to cope or to protect will need support and reinforcement of their parental competency⁶⁷.

The vast majority of individuals with a DSD developed a gender identity in line with the gender assigned at birth. A non-binary gender identity, gender discontentedness, gender discomfort or gender dysphoria is seen in about 8% of individuals with DSD. Most of the data are based on case reports and small studies with methodological imperfections, making it difficult to draw firm conclusions, particularly in patients with 46,XY DSD and genital hypovirilization at birth. Development of gender identity should be monitored

well, and evaluation of gender identity should be conducted before gonadectomy and/or hormonal induction of puberty, and preferably from the age of 8 years and conducted by an experienced psychologist. Assessment can be repeated in case gender doubts or uncertainties arise. Careful counselling by a multidisciplinary team is therefore required before any decision about hormonal treatment is taken⁶⁷.

In case there are uncertainties about the gender identity, puberty can be delayed by using GnRH agonists. Delay of puberty can be helpful to get an opportunity to find out which gender will suit best without the disadvantages of a quickly developing physical appearance. Psychological follow-up is needed to evaluate gender development over time and keep an eye on the adolescent's mental health (emotional problems such as social phobia or depression need to be identified and treated). Recognizing that gender identity is a non-binary phenomenon can facilitate satisfaction with one's gender. However, pubertal treatment is essential for long term wellbeing in all patients, and a decision regarding hormonal treatment eventually has to be made⁶⁷.

References

1. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA; International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. *International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics.* 2006; 118(2):e488-500. doi: 10.1542/peds.2006-0738.
2. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, et al; Global DSD Update Consortium. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. *Horm Res Paediatr.* 2016;85(3):158-80. doi: 10.1159/000442975.
3. Pasterski V, Mastroyannopoulou K, Wright D, Zucker KJ, Hughes IA. Predictors of posttraumatic stress in parents of children diagnosed with a disorder of sex development. *Arch Sex Behav.* 2014; 43(2):369-75. doi: 10.1007/s10508-013-0196-8.
4. Wolfe-Christensen, C., Fedele DA, Kirk K, Phillips TM, Mazur T, Mullins LL, et al. Degree of external genital malformation at birth in children with a disorder of sex development and subsequent caregiver distress. *J Urol.* 2012; 188(4 Suppl):1596-600. doi: 10.1016/j.juro.2012.02.040.
5. Suorsa K, Mullins AJ, Tackett AP, Scott Reyes KJ, Austin P, Baskin L, et al. Characterizing Early Psychosocial Functioning of Parents of Children with Moderate to Severe Genital Ambiguity due to Disorders of Sex Development. *J Urol.* 2015; 194(6):1737-42. doi: 10.1016/j.juro.2015.06.104.
6. Sanders C, Carter B, Goodacre L. Searching for harmony: parents' narratives about their child's genital ambiguity and reconstructive genital surgeries in childhood. *J Adv Nurs.* 2011; 67(10):2220-30. doi: 10.1111/j.1365-2648.2011.05617.x.
7. Sanders C, Carter B, Goodacre L. Parents need to protect: influences, risks and tensions for parents of prepubertal children born with ambiguous genitalia. *J Clin Nurs.* 2012; 21(21-22):3315-23. doi: 10.1111/j.1365-2702.2012.04109.x.
8. Wisniewski AB, Sandberg DE. Parenting Children with Disorders of Sex Development (DSD): A Developmental Perspective Beyond Gender. *Horm Metab Res.* 2015; 47(5):375-9. doi: 10.1055/s-0034-1398561.
9. Wolfe-Christensen C, Wisniewski AB, Mullins AJ, Reyes KJ, Austin P, Baskin L, et al. Changes in levels of parental distress after their child with atypical genitalia undergoes genitoplasty. *Pediatr Urol.* 2017;13(1):32.e1-32.e6. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.10.024.
10. Bennecke E, Werner-Rosen K, Thyen U, Kleinemeier E, Lux A, Jürgensen M, et al. Subjective need for psychological support (PsySupp) in parents of children and adolescents with disorders of sex development (dsd). *Eur J Pediatr.* 2015; 174(10):1287-97. doi: 10.1007/s00431-015-2530-8.
11. Siminoff LA, Sandberg DE. Promoting Shared Decision Making in Disorders of Sex Development (DSD): Decision Aids and Support Tools. *Horm Metab Res.* 2015; 47(5):335-9. doi: 10.1055/s-0035-1545302.
12. Berenbaum SA, Beltz AM. Sexual differentiation of human behavior: effects of prenatal and pubertal organizational hormones. *Front Neuroendocrinol.* 2011 Apr;32(2):183-200. doi: 10.1016/j.yfrne.2011.03.001.
13. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005; 365:2125-36.
14. Boehmer AL, Brinkmann O, Bruggenwirth H, van Assendelft C, Otten BJ, Verleun- Mooijman MC, et al. Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:4151-60.
15. Gottlieb B, Trifiro MA, Gene reviews [internet] 2017 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1429/#:~:text=Prevalence,normal%20inguinal%20or%20abdominal%20testes>.

16. Nimkarn S, New M I. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Nat Clin Pract Endocrinol & Metab* 2006;3, 405-13.
17. Hitoshi Ishimoto H, Jaffe RB. Development and Function of the Human Fetal Adrenal Cortex: A Key Component in the Feto-Placental Unit *Endocr Rev*. 2011; 32(3): 317-55. doi: 10.1210/er.2010-0001.
18. Pasterski V, Zucker K J, Hindmarsh PC, Hughes IA, Acerini C, Spencer D, et al. Increased cross-gender identification independent of gender role behavior in girls with congenital adrenal hyperplasia; results from a standardized assessment of 4 – 11 year old children. *Arch. Sex. Behav*. 2015; 44:1363-75.
19. Collaer ML, Hines M. Human behavioral sex differences: A role for gonadal hormones during early development? *Psychological Bulletin*, 1995;118(1), 55–107. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.118.1.55>
20. Berenbaum SA, Beltz AM. Sexual differentiation of human behavior: effects of prenatal and pubertal organizational hormones. *Front Neuroendocrinol*. 2011; 32(2):183-200. doi: 10.1016/j.yfrne.2011.03.001.
21. Pasterski V, Geffner M E, Brain C, Hindmarsh P, Brook C, Hines M. Prenatal hormones and childhood sex segregations: playmate and playstyle preferences in girls with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav*. 2011;59;549-55.
22. Ediati A, Juniarto AZ, Birnie E, Drop SLS, Faradz SM, Dessens AB. Gender Development in Indonesian Children, Adolescents, and Adults with Disorders of Sex Development. *Arch Sex Behav*. 2015; 44(5):1339-61. doi: 10.1007/s10508-015-0493-5.
23. Callens N, van Kuyk M, an Kuppenveld JH, Drop SLS, Cohen-Kettenis PT, Dessens AB; Dutch Study Group on DSD. Recalled and current gender role behavior, gender identity and sexual orientation in adults with Disorders/Differences of Sex Development. *Horm Behav*. 2016; 86:8-20. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.08.008.
24. Berenbaum SA, Duck S C, Bryk K Behavioral effects of prenatal versus postnatal androgen excess in children with 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:727-33.
25. Servin A., Nordenström A, Larsson A, Bohlin G. Prenatal androgens and gender-typed behavior: a study of girls with mild and severe forms of congenital adrenal hyperplasia. *Dev. Psychol*. 2003;39: 440-50.
26. Nordenström A, Servin A, Bohlin G, Larsson A, Wedell A. Sex-typed toy play behavior correlated with the degree of prenatal androgen exposure assessed by CYP21 genotype in girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 5119-24.
27. Frisén L, Nordenström A, Falhammer H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, et al. Gender role behavior, sexuality and psychosocial adaptation in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency. *J. Clin. Endocrinol Metab*. 2009; 94:3432-39.
28. Meyer-Bahlburg H F, Dolezal C, Baker S W, Ehrhardt A A, New M I. Gender development in women with congenital adrenal hyperplasia as a function of disorder severity. *Arch. Sex Behav*. 2006; 35: 667-84.
29. Slijper F M E. Androgens and gender role behaviour in girls with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Prog Brain Res*. 1984; 61: 417-22.
30. Berenbaum SA, Hines M Early androgens are related to childhood sex-typed toy preferences. *Psychol Sci*. 1993; 3:203-6.
31. Pasterski VL, Geffner ME, Brain C, Hindmarsh P, Brook C, Hines M .Prenatal hormones and postnatal socialization by parents as determinants of male-typical toy play in girls with congenital adrenal hyperplasia. *Child Dev*. 2005;76: 264-78.
32. Wong WI, Pasterski V, Hindmarsh PC, Geffner ME, Hines M. Are there prenatal socialization effects on the sex-typed behavior of individuals with congenital adrenal hyperplasia? *Arch Sex Behav* 2003; 42:381-91.
33. Berenbaum SA. Effects of early androgens on sex-typed activities and interests in adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav*. 1999; 35:102-10.
34. Beltz AM Swanson JL, Berenbaum SA. Gendered occupational interests: prenatal androgen effects on psychological orientation to Things versus People. *Horm Behav*. 2011;60: 313-7.
35. Dittmann R W, Kappes M H, Kappes M E, Borger D, Stegner H, Willig R H, Wallis H. 1990 Congenital adrenal hyperplasia. I: Gender-related behavior and attitudes in female patients and sisters. *Psychoneuroendocrinol*. 1990; 15: 401-20.
36. Dessens AB, Slijper FM, Drop SL. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav*, 2005;34: 389-9.

37. Gupta DK, Shilpa S, Amini AC, Gupta M, Aggarwal G, Deepika G, et al. Congenital adrenal hyperplasia: long-term evaluation of feminizing genitoplasty and psychosocial aspects. *Pediatr Surg Int.* 2006; 22: 905-9.
38. Julka S, Bhatia V, Singh U, Northam E, Dabadghao P, Phadke S, et al. Quality of life and gender role behavior in disorders of sexual differentiation in India. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19: 879-88.
39. Reiner WG. Gender identity and sex-of-rearing in children with disorders of sexual differentiation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18: 549-53.
40. Richter-Appelt H, Discher C, Gedrose B. Gender identity and recalled gender related childhood play-behaviour in adult individuals with different forms of intersexuality. *Anthropol Anz.* 2005; 63: 241-56.
41. Matilla AK, Fagerholm R, Santilla P, Miettinen PJ, Taskinen S. Gender identity and gender role orientation in female assigned patients with disorders of sex development. *J Urol.* 2012 188, 1930-4
42. Jürgensen M, Kleinemeier E, Lux A, Steensma TD, Cohen-Kettenis PT, Hiort O, et al; the D.S.D. Network Working Group. 2013. Psychosexual Development in Adolescents and Adults with Disorders of Sex Development-Results from the German Clinical Evaluation Study. *J Sex Med* 2013;10: 2703-14.
43. Kreukels BPC, Köhler B, Nordenström A, Roehle R, Thyen U, Bouvattier C, et al; dsd-LIFE group. Gender Dysphoria and Gender Change in Disorders of Sex Development/Intersex Conditions: Results From the dsd-LIFE Study. *J Sex Med.* 2018; 15(5):777-75. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.02.021.
44. Hines M. Gender Development and the Human Brain. *Ann Rev Neurosci.* 2011;34: 69- 88.
45. Slijper FM, Drop SLS, Molenaar JC, de Muinck Keizer-Schrama SM. Long-term psychological evaluation of intersex children *Arch Sex Behav.* 1998; 27(2):125-44. doi: 10.1023/a:1018670129611.
46. Meyer-Bahlburg HF, Gruen RS, New MI, Bell JJ, Morishima A, Shimshi M, et al. Gender change from female to male in classical congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav.* 1996;30: 319-32.
47. Zucker KJ, Bradley SJ, Oliver G, Blake J, Fleming S, Hood J. 1996 Psychosexual development of women with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav.* 1996; 30: 300- 18.
48. Chowdhury TK, Kabir M, Chowdhury Z, Hutson JM, Banu T. The challenges in diagnosis and gender assignment in disorder of sex development presenting to a pediatric surgical unit in a developing country: The role of laparoscopy and simple tests of gender identity. *J Ped Urol.* 2014;10: 1255-60.
49. Bin-Abbas B, Al-Humaida D, Al-Sagheir A, Qasem E, Almohanna M, Alzahrani AS. Divergent gender identity in three siblings with 46XX karyotype and severely virilizing congenital adrenal hyperplasia caused by a novel CYP11B1 mutation. *Endocr Pract.* 2014; 20:e191-7. doi: 10.4158/EP14179.CR
50. Lee PA, Houk CP, Husmann DA. Should male gender assignment be considered in the markedly virilized patient with 46XX and congenital adrenal hyperplasia? *J Urol.* 2010; 184: 1786-91.
51. Lee PA, Houk CP. Review of Outcome Information in 46,XX Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia Assigned/Reared Male: What Does It Say about Gender Assignment? *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010; 982025. doi: 10.1155/2010/982025.
52. Apóstolos RAC, Canguçu-Campinho AK, Lago R, Costa ACS, Oliveira LMB, Toralles MB, et al. Gender Identity and Sexual Function in 46,XX Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia Raised as Males. *Arch Sex Behav.* 2018; 47(8):2491-2496. doi: 10.1007/s10508-018-1299-z.
53. Khattab A, Yau M, Qamar A, Gangishetti P, Barhen A, Al-Malki S, et al. Long term outcomes in 46,XX adult patients with congenital adrenal hyperplasia reared as males. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017; 165: 12–17.
54. Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HFL, Gearhart JP, Berkovitz GD, Brown TR, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (8): 2664–69. doi:10.1210/jcem.85.8.6742.
55. Hines, M, Ahmed SF, Hughes, IA. Psychological outcomes and gender-related development in complete androgen insensitivity syndrome. *Arch Sex Behav.* 2003 Apr;32(2):93-101. doi: 10.1023/a:1022492106974.
56. Mazur T. Gender dysphoria and gender change in androgen insensitivity or micropenis. *Arch Sex Behav.* 2005; 34(4):411-21. doi: 10.1007/s10508-005-4341-x.
57. Jürgensen M, Kleinemeier E, Lux A, Steensma TD, Cohen-Kettenis PT, Hiort O, et al; DSD Network Working Group. Psychosexual development in children with disorder of sex development (DSD)--results from the German Clinical Evaluation Study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010; 23(6):565-78. doi: 10.1515/jpem.2010.095.

58. Hines, M. Gonadal Hormones and Sexual Differentiation of Human Brain and Behavior In: *Hormones, Brain and Behavior* 3rd ed. 2017; 4: 247-278.
59. Cohen-Kettenis PT. Gender change in 46,XY persons with 5alpha-reductase-2 deficiency and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. *Arch Sex Behav.* 2005; 34(4): 399-410. doi: 10.1007/s10508-005-4339-4.
60. Zhu Y-S, Imperato-McGinley, JL. Disorders of Sex Development in Males: Molecular Genetics, Epigenetics, Gender Identity, and Cognition. In: *Hormones, Brain and Behavior* 3rd ed. 2017; 4: 59-103.
61. Hines M. Human gender development. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020; 118:89-96. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.07.018.
62. Warne GL, Raza J. Disorders of sex development (DSDs), their presentation and management in different cultures. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008; 9(3):227-36. doi: 10.1007/s11154-008-9084-2.
63. Zainuddin AA, Grover SR, Shamsuddin K, Mahdy ZA. Research on quality of life in female patients with congenital adrenal hyperplasia and issues in developing nations. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013; 26(6):296-304. doi: 10.1016/j.jpag.2012.08.004.
64. Kazak AE, Alderfer M, Rourke MT, Simms S, Streisand R, Grossman JR. Posttraumatic stress disorder (PTSD) and posttraumatic stress symptoms (PTSS) in families of adolescent childhood cancer survivors. *J Pediatr Psychol.* 2004;29: 211-9.
65. Kitamura T. Stress-reductive effects of information disclosure to medical and psychiatric patients. *Psychiatr Clin Neurosci.* 2005; 59:627-33.
66. Several advisory booklets and informative websites: <https://www.dsdamilies.org/charity>; <https://www.dsdteens.org/>; <http://www.accordalliance.org/dsdguidelines/parents.pdf>; <https://www.dsdteens.org/>; <http://www.accordalliance.org/dsdguidelines/parents.pdf>; <https://www.fairview.org/patient-education/40119>; https://www.connecticutchildrens.org/wpcontent/uploads/2017/02/DSD_Resources.pdf; <https://www.amazon.com/Disorders-Sex-Development-Parents-Physicians/dp/1421405024>.
67. Nordenström A, Ahmed SF, van den Akker E, Blair J, Bonomi M, Brachet C, et al. Pubertal induction and transition to adult sex hormone replacement in patients with congenital pituitary or gonadal reproductive hormone deficiency: an Endo-ERN clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol.* 2022; 186(6):G9-G49. doi: 10.1530/EJE-22-0073.

DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE

Gonadectomy in DSD

Gonadectomía en DSD

Martine Cools

*Department of Internal Medicine and Paediatrics, Ghent University and Pediatric Endocrinology Service, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium***Introduction**

In several forms of Differences of Sex Development (DSD), there is an increased risk for the development of gonadal germ cell cancer (GCC). Based on their biological characteristics, (developmental stage, pattern of genomic imprinting, ploidy,...), the resulting malignancies are classified as Type II germ cell cancers of the testis, ovary and dysgenetic gonad. The cell of origin is a pluripotent primordial germ cell (PGC), that is delayed or blocked in its maturation. These GCC, mostly seminomas / dysgerminomas, but also non-seminomas are sometimes seen, do not arise from somatic driver mutations, but from a defective micro-environment (Sertoli, Leydig cells) that is incapable of driving the germ cells through their physiological maturation process^{1,2}. The invasive GCC, seminomas / dysgerminomas and non-seminomas, in general, do not occur prior to (induced) puberty, but they are preceded for many years by two distinct neoplastic lesions: germ cell neoplasia in situ (GCNIS) and gonadoblastoma^{3,4}.

Risk factor for GCC development

Several risk factors for GCC development have been identified. GCC in the context of DSD occur in individuals who have Y chromosomal material in their (gonadal) karyotype, more specifically the gonadoblastoma region on Y (GBY); the *testis-specific protein Y-encoded* (TSPY) within this region is the most likely candidate gene^{3,5}. Thus, 46,XX individuals who have a DSD, including men who have 46,XX testicular DSD due to translocation of SRY to one of the X chromosomes, are not at increased risk. GCC arise from pluripotent PGC that fail to accomplish their developmental program in a timely manner. These

PGC aberrantly express the pluripotency marker OCT3/4, often in combination with TSPY⁶. Thus, the second risk factor for GCC development in DSD is the presence of (OCT3/4 expressing) PGC. The number of germ cells is most often strongly reduced in DSD, and their maturational stage can vary, along with the functionality of the micro-environment. In a testicular context, most surviving germ will ultimately reach the spermatogonial stage, i.e. they will reside in contact with the basal membrane of the testis tubule, lose their pluripotency and express germ cell-specific genes like *Dead-Box Helicase 4* (DDX4), showing their commitment to the germ line⁷. However, before becoming spermatogonia, many PGC will be delayed in their maturation and some will remain visible as OCT3/4 positive PGC in the center of the tubule well beyond birth, which in typical testicular development is rarely encountered beyond intra-uterine life^{8,9}. In gonadal dysgenesis, the testicularisation process is often incomplete or absent, and no testis tubules can be found. Instead, the gonad impresses as undifferentiated gonadal tissue (UGT), consisting of gonadal stromal cells with or without sex-cord like structures. In UGT, scarce surviving PGC can be found, and most of them are blocked in their maturation, whereas more mature germ cell types are commonly absent. Alternatively, these aberrant germ cells are removed by apoptosis, and as an end stage, the gonad can impress as a streak¹⁰. UGT is the typical gonadal context where gonadoblastomas develop, whereas GCNIS is invariably encountered in a testicular environment³.

Another risk factor that has been related to GCC development is aberrant expression of stem cell factor (SCF) in Sertoli (-like) cells and in germ cells. During embryonic life, SCF, in co-operation with c-Kit,

orchestrates the correct migration of PGC from the yolk sac to the developing gonadal ridges. In typical development, SCF expression fades out around birth, but it has been found to be expressed in high-risk DSD gonads, as well as in seminomas / dysgerminomas and in non-seminomas.

Until around 2000, the overall risk for GCC development in DSD (at that time called "intersex"), was estimated at around 30%, and prophylactic gonadectomy was routinely performed following a diagnosis of DSD. With stratification of cases according to etiology (problems of gonadal development versus problems of androgen synthesis or action), it became clear that large differences in GCC risk exist, with the former group being far more at risk than the latter^{3, 8, 10-12}.

Subsequent studies have tried to estimate GCC more precisely in specific subgroups of patients. Although no large series exist, individual case reports point at a particularly high risk in DSD associated with WT1 mutations, such as Frasier syndrome or Denys-Drash syndrome^{3, 12}.

In 45,X/46,XY (and variants) DSD, a large spectrum of gonadal phenotypes is encountered, ranging from bilateral streak gonads, to asymmetric gonadal development, with a testis on one side and UGT or streak tissue on the other. Immunohistochemical studies reveal a particularly high risk in individuals who have UGT and/or strongly dysgenetic testes, mostly resulting in ambiguous genitalia at birth. In these individuals, over 50% of gonads display gonadoblastoma or OCT3/4+ cells blocked in their maturation. Boys with the 45,X/46,XY karyotype and with bilateral inguinal or scrotal testes have a lower risk, estimated at around 10%; and the lowest risk (5%) is found in non-virilised girls diagnosed with Turner syndrome. Interestingly, the gonadal phenotypes are reflected to a large extent in the patient's external phenotype, as assessed by the external masculinization score¹³ or the more widely applicable external genitalia score¹⁴. Overall, this and other studies show that in 45,X/46,XY individuals with (some degree of) virilization, poorer "testicularisation" of the gonad correlates with a higher GCC risk. Many girls who have Turner syndrome and a 45,X/46,XY (and variants) karyotype have bilateral streak gonads or bilateral gonadal regression, thus eliminating the risk for GCC development due to the absence of germ cells¹⁵⁻¹⁷.

The prevalence of GCC in androgen insensitivity syndrome has been extensively reviewed more recently. In prepubertal cases, GCNIS is extremely rare, and invasive GCC almost inexistent¹⁸. However, over-diagnosis may occur, due to interpretation of germ cells delayed in their maturation and thus expressing OCT3/4, as pre-GCNIS or even as GCNIS. The position of the OCT3/4 expressing germ

cells relative to the basal membrane is of crucial importance in this matter: OCT3/4 positive germ cells in the center of the testis tubule are delayed in their maturation, whereas OCT3/4 expressing germ cells in contact with the basal membrane fail to downregulate their pluripotency while in the spermatogonial niche and are hypothesized to be indicative of (pre-) GCNIS⁸. Post puberty, the incidence of (pre-)GCNIS in androgen insensitivity syndrome rises to around 10%, but invasive cancers remain rare, probably due to the lack of androgen signaling^{4,19,20}. A genetic predisposition, due to the presence of high risk alleles for GCC development as identified by genome-wide association studies, may also play a role¹⁹.

Management of risky gonad

Management of the risky gonad is determined by several factors combined, such as the risk for malignant transformation, hormonal and reproductive capacity, possibilities for adequate surveillance and patient preferences.

Most boys with dysgenetic testes produce sufficient testosterone to experience puberty and do not need testosterone replacement in (early) adulthood^{17, 21-23}. Their testes, when present in a scrotal position, can reliably and easily be investigated by self-palpation and ultrasound, e.g. the latter performed annually, from puberty onwards. GCC risk has been hypothesized to increase from puberty onwards, and to be inversely related to the degree of gonadal differentiation and function^{1,4,12,15}. It is important to explain to patients that imaging, whether it is ultrasound or MRI, cannot detect GCNIS, but is aimed at detecting invasive gonadal GCC at an early stage. For scrotal testes, there does not seem to be an added value of MRI as compared to ultrasound²⁴. Classic tumor markers perform poorly for the detection of testicular cancer, especially seminoma. Testicular GCC produce specific micro-RNAs, and their value as specific tumor markers in the follow-up of these cancers is currently being investigated. However, micro-RNAs have not been identified in serum or semen of men who had GCNIS without an invasive component²⁵. Some men who have dysgenetic testes may produce sperm¹⁷. Therefore, a gonadal biopsy with the aim to detect GCNIS, if present, at the end of puberty, can efficiently be combined with sperm capture by (micro-) testicular semen extraction (micro-)TESE.

GCC risk is much higher in 46,XY or 45,X/46,XY individuals who have UGT and/or gonads that have a very poor level of "testicularisation"^{17, 15} (Figure 1). In such gonads, sex steroid production is mostly very limited, and is not likely to sufficiently support start or progression of puberty. Germ cells are either absent or very limited in number and if present, they often aberrantly express pluripotency markers, showing their immaturity and carcinogenic potential. Therefore,

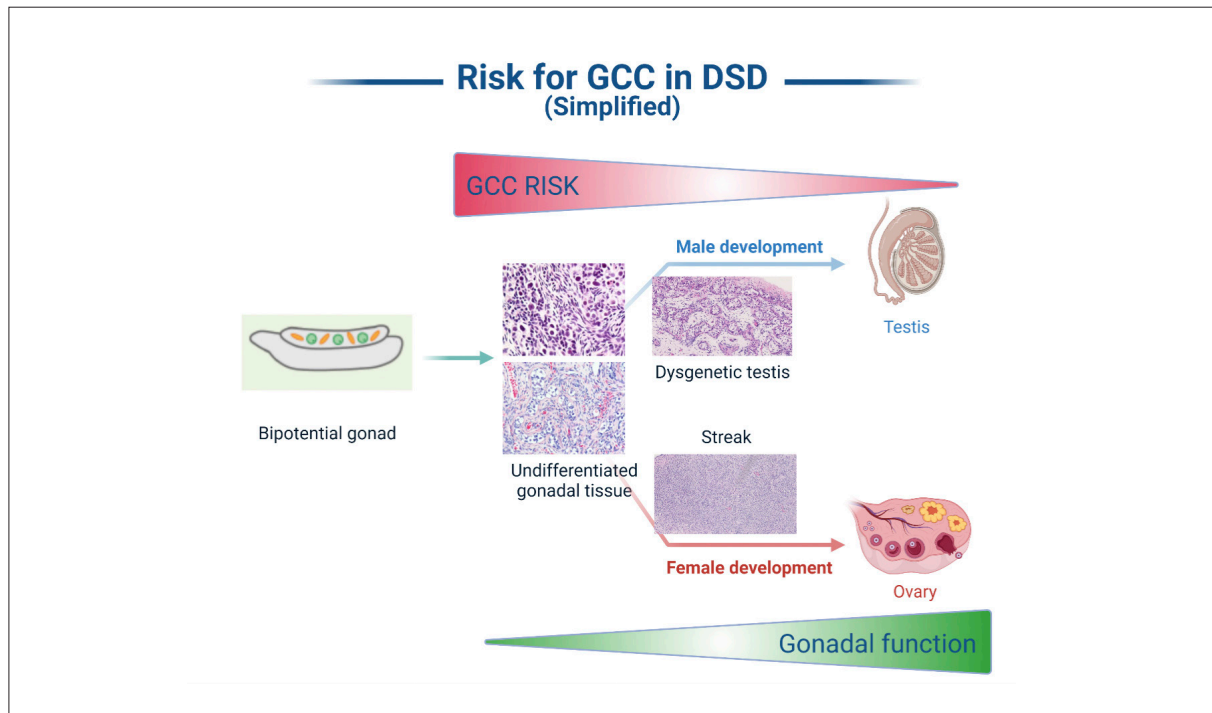


Figure 1. Schematic representation of risk estimation for gonadal germ cell cancer in DSD: The risk for developing gonadal germ cell cancer increases with poorer gonadal differentiation (“testicularisation”) and decreased gonadal function. Created with BioRender.com

GCC: germ cell cancer; DSD: differences / disorders of sex development.

weighing advantages and risks, the threshold for performing a gonadectomy is much lower. In addition, it is advisable to combine gonadal biopsies for microscopic investigation with an orchiopexy procedure. Gonadectomy is strongly advised when gonadoblastoma, GNIS or UGT with multiple pluripotent germ cells is found, especially when these gonads are in an abdominal position^{1,7,12,15}.

Tumor risk has been shown very high in 46,XY women with complete gonadal dysgenesis caused by WT1 mutations, especially Frasier syndrome, and SRY mutations^{12, 26, 27}, and early gonadectomy is recommended¹ (Figure 2A). It is currently unclear whether this can be extended to other forms of 46,XY complete gonadal dysgenesis, but in the absence of functional gonadal cells, gonadectomy seems to be the most straightforward decision. Girls with Turner syndrome who turn out to have Y chromosomal material almost invariably have bilateral streak gonads, regressed gonads, or sometimes UGT with often extensive gonadoblastoma. Ovarian follicles have almost never been reported in such gonads, and early gonadectomy seems to be the most logical decision given the absence of any gonadal function in most, if not all of these girls^{1,21,15}.

GCC risk is manyfold lower in disorder of testosterone biosynthesis (Figure 2B). In some conditions,

such as 5 alpha-reductase deficiency, fertility has even been described²⁸. Gonadal management in these cases is to a large extent determined by the potential development of (un)desired secondary sex characteristics, rather than by GCC risk. Removal of testes should be avoided in prepubertal children, even when raised as girls, in order to leave all options open with regard to gender identity. In cases where a stable gender identity has not been reached at ages 10-12 years, puberty can be transiently postponed with Gonadotropin Releasing Hormone analogues (GnRHa), while further exploring gender identity. In boys who have a disorder of testosterone biosynthesis, testes need to be placed in a scrotal position, and surveillance with self-palpation and annual ultrasound needs to be organized from puberty onwards¹.

Guidelines for the management of gonads in complete and partial androgen insensitivity syndrome have been published²⁰. Briefly, given the very low risk for GCC development in childhood (see above), and testicular testosterone production during puberty, which will subsequently be converted to estradiol, allowing for spontaneous breast-development and bone mass accrual, bilateral gonadectomy should be postponed, at least until around the age of transition. Young women who have complete androgen insensitivity syndrome can then make an autonomous choice, based on all available information, whether they want

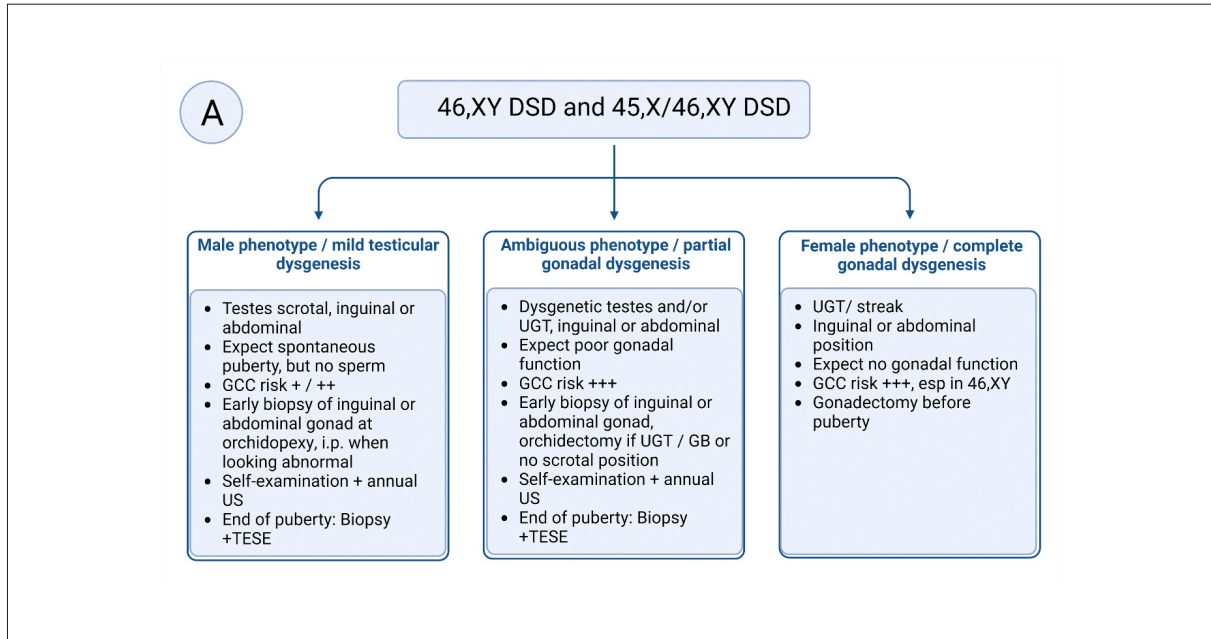


Figure II A. Rationale and summary of recommendations for gonadal management in individuals who have 45,X/46,XY or 46,XY DSD. Created with BioRender.com

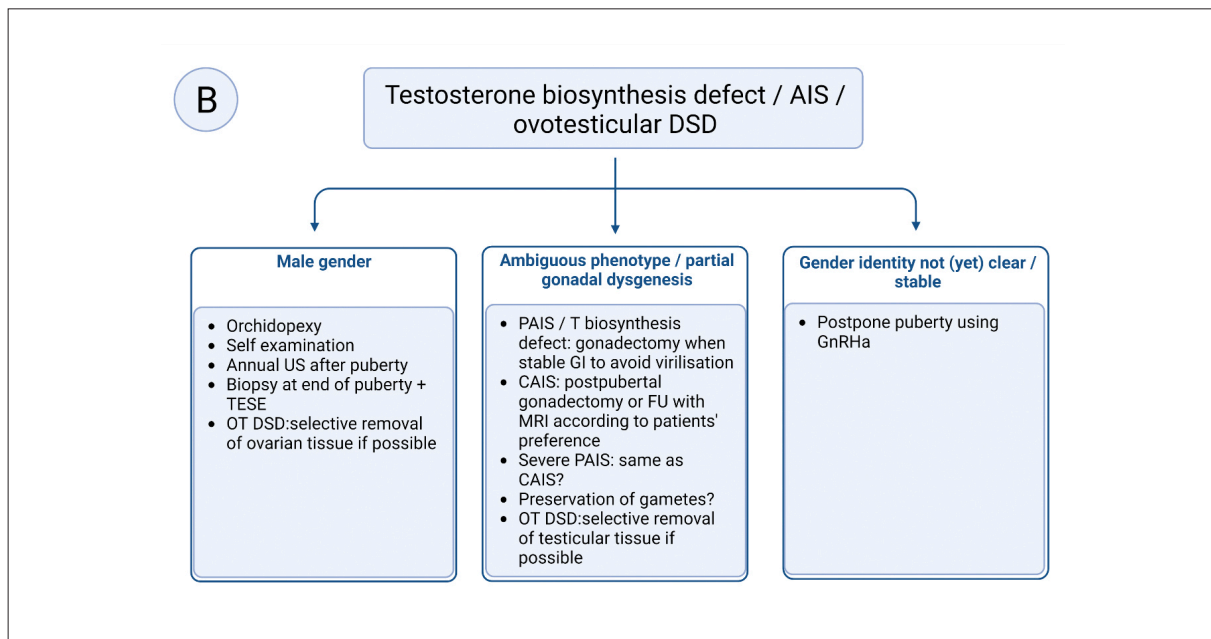


Figure II B. Rationale and summary of recommendations for gonadal management in individuals who have testosterone biosynthesis disorders, androgen insensitivity syndrome or ovotesticular DSD. Created with BioRender.com

GCC: germ cell cancer; DSD: differences / disorders of sex development; US: ultrasound; TESE: testicular semen extraction; GB: gonadoblastoma; AIS: androgen insensitivity syndrome; CAIS: complete androgen insensitivity syndrome; PAIS: partial androgen insensitivity syndrome; OT DSD: ovotesticular DSD; GI: gender identity; GnRHa: gonadotropin releasing hormone analogues.

to keep their gonads or have them removed. Men who have partial androgen insensitivity syndrome can enter a surveillance program, e.g. by regular self-palpation and annual ultrasound, when their gonads are in a stable scrotal position. In youngsters with unclear or developing gender identity, GnRHa can be used temporarily to prevent the development of secondary sex characteristics until a clear gender identity is established²⁰.

Conclusion

In conclusion, clinical management of gonads in DSD is complex, and is determined by many variables, such as the degree of gonadal differentiation, the functionality of the gonad, the intrinsic GCC risk associated with the condition under scope, underlying genetic etiology, position of the gonad, and personal preferences. Expert review of gonadal material in the context of DSD is necessary because of the rarity of the individual conditions, as well as their complexity.

References

- van der Zwan YG, Biermann K, Wolffenbuttel KP, Cools M, Looijenga LH. Gonadal maldevelopment as risk factor for germ cell cancer: towards a clinical decision model. *Eur Urol*. 2015;67(4):692-701.
- Oosterhuis JW, Looijenga LHJ. Human germ cell tumours from a developmental perspective. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(9):522-37.
- Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, Oosterhuis JW, Looijenga LH. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev*. 2006;27(5):468-84.
- Morin J, Peard L, Vanadurongvan T, Walker J, Donmez MI, Saltzman AF. Oncologic outcomes of pre-malignant and invasive germ cell tumors in patients with differences in sex development - A systematic review. *Journal of pediatric urology*. 2020;16(5):576-82.
- Page DC. Hypothesis: a Y-chromosomal gene causes gonadoblastoma in dysgenetic gonads. *Development*. 1987;101 Suppl:151-5.
- Kersemaekers AM, Honecker F, Stoop H, Cools M, Molier M, Wolffenbuttel K, et al. Identification of germ cells at risk for neoplastic transformation in gonadoblastoma: an immunohistochemical study for OCT3/4 and TSPY. *Hum Pathol*. 2005;36(5):512-21.
- Cools M, Wolffenbuttel KP, Drop SL, Oosterhuis JW, Looijenga LH. Gonadal development and tumor formation at the crossroads of male and female sex determination. *Sex Dev*. 2011;5(4):167-80.
- Cools M, van Aerde K, Kersemaekers A.M.F, Boter M, Drop SLS, Wolffenbuttel KP, et al. Morphological and immunohistochemical differences between gonadal maturation delay and early germ cell neoplasia in patients with undervirilisation syndromes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5295-303.
- Stoop H, Honecker F, Cools M, de Krijger R, Bokemeyer C, Looijenga LH. Differentiation and development of human female germ cells during prenatal gonadogenesis: an immunohistochemical study. *Hum Reprod*. 2005;20(6):1466-76.
- Cools M, Stoop H, Kersemaekers AM, Drop SL, Wolffenbuttel KP, Bourguignon JP, et al. Gonadoblastoma arising in undifferentiated gonadal tissue within dysgenetic gonads. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2404-13.
- Verp MS, Simpson JL. Abnormal sexual differentiation and neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet*. 1987;25(2):191-218.
- Pyle LC, Nathanson KL. A practical guide for evaluating gonadal germ cell tumor predisposition in differences of sex development. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017;175(2):304-14.
- Ahmed SF, Khwaja O, Hughes IA. The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia. *BJU Int*. 2000;85(1):120-4.
- van der Straaten S, Springer A, Zecic A, Hebenstreit D, Tonnhofer U, Gawlik A, et al. The External Genitalia Score (EGS): A European multicenter validation study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):dgz142.
- Cools M, Pleskacova J, Stoop H, Hoebeke P, Van Laecke E, Drop SL, et al. Gonadal pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45,X/46,XY mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):E1171-80.
- Wunsch L, Holterhus PM, Wessel L, Hiort O. Patients with disorders of sex development (DSD) at risk of gonadal tumour development: management based on laparoscopic biopsy and molecular diagnosis. *BJU Int*. 2012;110(11 Pt C):E958-65.
- Ljubicic ML, Jorgensen A, Acerini C, Andrade J, Balsamo A, Bertelloni S, et al. Clinical but not histological outcomes in males with 45,X/46,XY mosaicism vary depending on reason for diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(10):4366-81.
- Cools M, Looijenga L. Update on the Pathophysiology and Risk Factors for the Development of Malignant Testicular Germ Cell Tumors in Complete Androgen Insensitivity Syndrome. *Sex Dev*. 2017;11(4):175-81.

19. Cools M, Wolffenbuttel KP, Hersmus R, Mendonca BB, Kaprova J, Drop SLS, et al. Malignant testicular germ cell tumors in postpubertal individuals with androgen insensitivity: prevalence, pathology and relevance of single nucleotide polymorphism-based susceptibility profiling. *Hum Reprod.* 2017;32(12):2561-73.
20. Tack LJW, Maris E, Looijenga LHJ, Hannema SE, Audi L, Kohler B, et al. Management of Gonads in Adults with Androgen Insensitivity: An International Survey. *Horm Res Paediatr.* 2018:1-11.
21. Debo B, Van Loocke M, De Groote K, De Leenheer E, Cools M. Multidisciplinary Approach to the Child with Sex Chromosomal Mosaicism Including a Y-Containing Cell Line. *International journal of environmental research and public health* [Internet]. 2021 2021/01//; 18(3).
22. Tack LJW, van der Straaten S, Riedl S, Springer A, Holterhus PM, Hornig NC, et al. Growth, puberty and testicular function in boys born small for gestational age with a nonspecific disorder of sex development. *Clinical endocrinology.* 2022;96(2):165-74.
23. Lindhardt Johansen M, Hagen CP, Rajpert-De Meyts E, Kjaergaard S, Petersen BL, Skakkebaek NE, et al. 45,X/46,XY mosaicism: phenotypic characteristics, growth, and reproductive function-a retrospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):E1540-9.
24. Kim W, Rosen MA, Langer JE, Banner MP, Siegelman ES, Ramchandani P. US MR imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2007;27(5):1239-53.
25. Dieckmann KP, Spiekermann M, Balks T, Flor I, Loning T, Bullerdiek J, et al. MicroRNAs miR-371-3 in serum as diagnostic tools in the management of testicular germ cell tumours. *Br J Cancer.* 2012;107(10):1754-60.
26. Hersmus R, de Leeuw BH, Wolffenbuttel KP, Drop SL, Oosterhuis JW, Cools M, et al. New insights into type II germ cell tumor pathogenesis based on studies of patients with various forms of disorders of sex development (DSD). *Mol Cell Endocrinol.* 2008;291(1-2):1-10.
27. Looijenga LH, Hersmus R, de Leeuw BH, Stoop H, Cools M, Oosterhuis JW, et al. Gonadal tumours and DSD. *Best practice & research.* 2010;24(2):291-310.
28. Matsubara K, Iwamoto H, Yoshida A, Ogata T. Semen analysis and successful paternity by intracytoplasmic sperm injection in a man with steroid 5alpha-reductase-2 deficiency. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2770 e7-10.

PATOLOGÍA TIROIDEA

Pruebas de laboratorio en el estudio tiroideo: utilidad clínica, uso racional y desafíos en su interpretación

Laboratory tests in the thyroid study: clinical utility, rational use and challenges in their interpretation

M. Chueca¹, C Andrés¹, M.D. García-San Martín², S. Berrade¹

¹ Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Navarra

² Análisis Clínico, laboratorio unificado de Navarra. Hospital Universitario de Navarra

Resumen

En la práctica médica se solicitan pruebas de función tiroidea ante síntomas clínicos inespecíficos y, en ocasiones, se encuentran alteraciones hormonales. Aunque la interpretación de los test realizados generalmente es sencilla y están relacionadas con patología tiroidea (hipo- o hipertiroidismo), hay otras disfunciones, que requieren un minucioso análisis, ya que los niveles hormonales pueden estar influidos por múltiples factores ambientales o individuales, entre otros.

Quando los resultados analíticos no coinciden con el cuadro clínico o tienen un patrón discordante, reevaluar el caso clínico puede aclarar algunas de las situaciones y, si no, habrá que pensar en interferencias de los métodos de laboratorio o en alteraciones genéticas del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo como causas más frecuentes. Estos desafíos en la interpretación de las pruebas tiroideas nos han de llevar a diagnosticar adecuadamente a los pacientes para tratar solo lo necesario. Expondremos casos en los que las pruebas tiroideas 'no tienen sentido', algunos donde se combinan hipertiroxinemia con tirotropina no suprimida, y otros con hipotiroxinemia y tirotropina normal o baja, en los que una investigación estructurada nos va a ayudar a su adecuada interpretación.

Introducción

En ocasiones, los pediatras en la práctica clínica solicitamos la evaluación de la función tiroidea ante síntomas clínicos inespecíficos y en otras de forma indiscriminada, encontrando a veces discordancias entre los niveles de tirotropina (TSH) y de tiroxina libre (T4L) analizados. La interpretación de estas pruebas puede resultar difícil y llevar a diagnósticos erróneos o tratamientos innecesarios.

Así, surgen múltiples interrogantes en relación con la valoración de la función tiroidea de nuestros pacientes: ¿es preciso solicitar un cribado de función tiroidea a todos los pacientes?; ¿se solicitan más estudios de función tiroidea de los necesarios, sobre todo ante síntomas banales?; cuando necesitamos valorar la función tiroidea de un paciente, ¿qué hormona u hormonas son las más adecuadas?; ¿todas las disfunciones tiroideas precisan de tratamiento?; ¿qué hacer si los test de función tiroidea son discordantes?

Están bien definidas las situaciones en las que pedir sólo TSH¹, pero, a pesar de estas recomendaciones, las pruebas analíticas tiroideas se realizan muy frecuentemente en nuestra consulta ordinaria. Hay que tener en cuenta que el nivel de TSH varía hasta un 40% dentro del mismo individuo según cuando se recoja la muestra, dadas las variaciones circadianas de TSH a lo largo del día.

Hay circunstancias en las que determinar solo la TSH no aclara el diagnóstico (Tabla I). En estos casos hay que solicitar además T_4L , que tiene poca variación interindividual. En casos que sospechemos hipertiroidismo y la T_4L sea normal, pediremos también triyodotironina libre (T_3L) para diagnosticar el hipertiroidismo por triyodotironina (T_3).

La mayoría de las veces, cuando solicitamos pruebas tiroideas, llegamos a un diagnóstico concreto en el que la confirmación del eutiroidismo, el hipotiroidismo o el hipertiroidismo bioquímico coincide con el cuadro clínico. En otras, esto no sucede y nos encontramos con resultados analíticos que no encajan con la clínica o que son inusuales y no responden al patrón fisiológico clásico. Esto nos lleva a cuestionarnos el interés de la prueba solicitada. Volver sobre el caso, valorarlo en toda su dimensión (enfermedades no tiroideas intercurrentes, medicamentos, etc.) y analizar las pruebas analíticas realizadas (interferencias en las técnicas de laboratorio para hormonas tiroideas y TSH) serán los pasos a seguir. Si no se ha esclarecido la situación, deberemos investigar qué otras pruebas de laboratorio, radiológicas o genéticas pueden ser de ayuda para el diagnóstico definitivo. En la figura 1 describimos tanto los patrones clásicos de hormonas tiroideas y TSH que aparecen en pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo, como los casos raros que nos podemos encontrar, con sus posibles causas.

La pregunta que nos hacemos y que queremos resolver en este artículo es qué debemos hacer cuando las pruebas tiroideas no tienen sentido. Existen en la bibliografía artículos de revisiones del tema^{2,3} y de casos clínicos concretos que describen cómo proceder⁴.

En los casos que la analítica apoye el diagnóstico de hipo- o hipertiroidismo, iniciar el tratamiento preciso resuelve el caso. Sin embargo, en pacientes con niveles elevados de hormonas tiroideas y TSH no suprimida o con hormonas bajas y TSH que no aumenta debemos plantearnos cuál debe ser el proceso diagnóstico que nos lleve a conocer qué está sucediendo y si hay que instaurar un tratamiento o no es necesario.

Describiremos la fisiología del eje tiroideo, cuándo pedir pruebas de función tiroidea y cuáles son las más recomendadas. Analizaremos los mecanismos potenciales de interferencias de laboratorio en la medición correcta de las hormonas, cómo afectan determinados medicamentos y enfermedades intercurrentes no tiroideas en las hormonas tiroideas y en la TSH, y, por último, las causas raras de patología tiroidea que cursan con niveles elevados de hormonas tiroideas y TSH no suprimida, o con hormonas bajas y TSH normal o baja.

Utilidad clínica y uso racional de pruebas tiroideas

Fisiología del eje tiroideo

El correcto funcionamiento del eje tiroideo depende de un entramado complejo de producción y transporte hormonal, unión a receptores específicos y autorregulación de la secreción de hormonas tiroideas.

El factor liberador de tirotropina (TRH), hormona sintetizada en el hipotálamo, es capaz de estimular la producción de TSH generada en la glándula hipofisaria, y ésta, a su vez, provoca la producción de T_3 y T_4 y su posterior liberación a la sangre. Así, entre todos se consigue una autorregulación que mantiene los niveles de hormonas tiroideas en el rango de la normalidad.

Cuando la TRH estimula la producción de TSH, ésta se une a receptores propios estimulando a las células de la tiroides y favoreciendo la producción de hormonas tiroideas. En el proceso de producción, intervienen múltiples procesos enzimáticos. Con la unión de la TSH a su receptor, se produce tiroglobulina como consecuencia de la activación de la enzima adenilciclase, la cual, mediante procesos de yodación en los que intervienen la peroxidasa y el sistema DUOX2, hacen que la tiroglobulina acabe yodada. La tiroglobulina yodada finalmente será descompuesta en moléculas que contengan una, dos, tres o cuatro moléculas de yodo, y de ellas la T_3 y T_4 son las principales.

Una vez producidas las hormonas tiroideas, son liberadas al torrente sanguíneo, de forma que se transportan a los tejidos unidas a proteínas. De estas proteínas transportadoras, la más importante es la globulina de unión a la tiroxina (TBG), en segundo lugar, la albúmina, y, por último, la transtiretina⁵.

Cuando las hormonas tiroideas han sido transportadas por la sangre y llegan a cada tejido, entran a las células a través de transportadores de membrana específicos y son metabolizadas por desyodasas específicas. Existen diversos transportadores de membrana, como los transportadores de monocarboxilato (MCT8 y MCT10), los transportadores de aminoácidos de tipo L (LAT1 y LAT2) y los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP). El MCT8 predomina en el cerebro, el corazón, el hígado, los riñones, las suprarrenales, el hipotálamo, la adenohipófisis y la tiroides, y es el encargado de transportar T_4 , T_3 y T_3 reversa; el MCT10 predomina en el intestino, el hígado, los riñones, el músculo y la placenta, y transporta principalmente T_3 ; LAT1 y LAT2 transportan T_3 y T_4 con baja especificidad, y OATP, T_4 , T_3 y T_3 reversa.

Además, los tejidos poseen desyodasas específicas. Existen tres desyodasas diferentes (DIO1, DIO2 y DIO3) que tienen un papel de metabolización y de inactivación de hormonas tiroideas y, además, confi-

guran el último paso que transforma la T_4 en T_3 , que es la forma de la hormona activa sobre el receptor. De esta forma, las desyodasas configuran un sistema de regulación individualizado para cada tejido diana que responde y se adapta a las necesidades fisiológicas de estos. Cada una de las desyodasas se encuentra en tejidos diferentes: la DIO1 se localiza en el hígado, los riñones y la tiroides, y su principal papel es el de generar las concentraciones plasmáticas de T_3 y recuperar los yoduros inactivos para su reutilización en la regeneración de hormonas tiroideas nuevas; la DIO2 se encuentra en el cerebro, la adenohipófisis, el tejido graso, la piel, la tiroides, el músculo esquelético, el corazón y la placenta, y es la encargada principal de producir T_3 intracelular en los tejidos periféricos; y, finalmente, la DIO3, ubicada en el cerebro, la piel, el hígado, el intestino, el hígado fetal y la placenta, tiene la función de inactivar el paso de T_4 a T_3 en situaciones en las que es necesario proteger a los tejidos de las altas concentraciones de hormonas.

Una vez que las desyodasas provocan el paso de T_4 a T_3 , es esta última la que se introduce en las células buscando su receptor, que desencadenará la respuesta biológica correspondiente. Así, existen hasta tres tipos diferentes de receptores para T_3 , que, además, tienen expresión en diferentes tejidos: TR α 1 está presente en el sistema nervioso central, el corazón y el músculo esquelético; TR β 1 está situado en el riñón y el hígado; y TR β 2 se localiza en la hipófisis y el hipotálamo.

Cualquier alteración en uno de estos pasos, puede provocar una disfunción tiroidea.

Patología tiroidea más frecuente y sus patrones analíticos

Las causas de disfunción tiroidea pueden tener un origen en la propia tiroides (primario) o a nivel hipotalámico o hipofisario (central), pudiendo generar una producción excesiva de hormona tiroidea (hipertiroidismo) o deficiente (hipotiroidismo).

Dentro del hipotiroidismo primario (uno de los trastornos endocrinológicos más frecuentes), la etiología autoinmunitaria es la más común. También el hipotiroidismo congénito (por una glándula agenésica, hipoplásica o ectópica, o secundario a una dishomonogénesis), la tiroidectomía total o la lesión glandular secundaria a yodo radiactivo o radioterapia. En estos pacientes, el patrón hormonal consistirá en cifras elevadas de TSH con bajas de T_4 L.

El hipertiroidismo primario puede tener una base autoinmunitaria como en la enfermedad de Graves-Basedow o en la tiroiditis autoinmunitaria en fase de tirotoxicosis; también un nódulo tiroideo autónomo puede generar una cantidad excesiva de hormonas tiroideas. En estos pacientes, se objetivarán unas cifras elevadas de T_4 L con TSH suprimida.

Existen pacientes que, a pesar de presentar cifras de T_4 L normales, pueden tener cifras ligeramente altas de TSH o ligeramente bajas de TSH sin llegar a ser hipo- o hipertiroidismos francos, denominándose formas subclínicas, y muchas veces pueden estar en relación con variantes de la normalidad.

Finalmente, el hipotiroidismo central, por alteraciones hipofisarias o hipotalámicas, presenta un patrón hormonal con cifras bajas de T_4 L y niveles bajos o incluso normales de TSH, dificultando el diagnóstico⁶. Un análisis detallado se expone en la figura 1.

Cuándo solicitar un test de función tiroidea

Los test que determinan la función tiroidea son necesarios para diagnosticar las disfunciones de la tiroides, así como para monitorizar el tratamiento sustitutivo con levotiroxina o antitiroideos. Sin embargo, los síntomas que provocan las disfunciones de la tiroides con frecuencia son síntomas vagos e inespecíficos, como palpitaciones, astenia, mareo, etc., que pueden estar presentes en otras patologías muy diversas y no son exclusivos de las situaciones de hipo- o hipertiroidismo.

Por este motivo, no es necesario realizar un cribado de la función tiroidea de forma rutinaria o indiscriminada ante síntomas inespecíficos, salvo que se sospeche fuertemente una patología tiroidea⁷. De lo contrario, podemos encontrarnos alteraciones analíticas leves, que incluso puedan estar englobadas en variantes de la normalidad o no ser relevantes clínicamente, lo que puede llevar al paciente (o a su familia) a estrés ante la posible enfermedad, pruebas adicionales prescindibles, derivaciones evitables, diagnósticos equivocados y/o tratamientos innecesarios.

A pesar de estas recomendaciones, existen diversos estudios que apuntan que las tasas de solicitud de pruebas de función tiroidea en muchos casos son elevadas y además no existe una indicación clara para realizarlas; se han ensayado estrategias de forma experimental para intentar reducir dichas solicitudes en el ámbito de la atención primaria⁸.

¿Qué pruebas de función tiroidea son necesarias y cómo solicitarlas?

La mayoría de las guías y protocolos recomiendan solicitar sólo niveles de TSH en la evaluación inicial de la función tiroidea y no recomiendan la solicitud de T_4 L de forma inicial⁹⁻¹². La forma ideal de medir las cifras de TSH es por la mañana a primera hora y preferiblemente antes de las 09:00 horas¹³. Algunos autores proponen una forma de actuación basada en dos pasos: un primer paso que determine las cifras de TSH y un segundo que determine la T_4 L en las ocasiones en las que se detecten niveles de TSH fuera del rango normal del laboratorio o existan dudas de que las

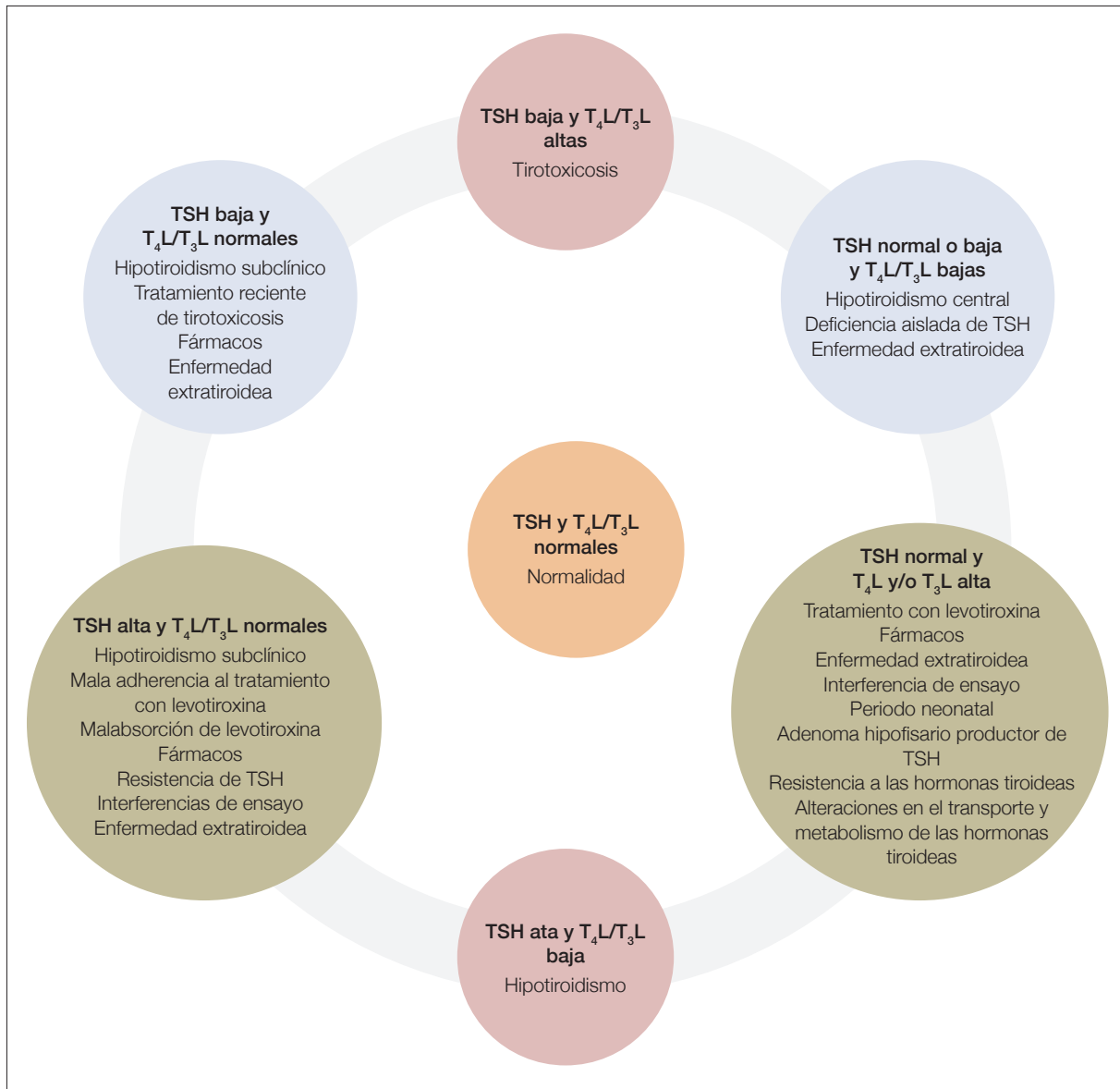


Figura 1. Relación entre los niveles de TSH y hormonas tiroideas libres en situaciones de normalidad y de patología².
T₃L: triyodotironina libre; T₄L: tiroxina libre; TSH: tirotropina.

cifras de TSH aparentemente normales, sean ciertas¹⁰ (como ocurre en el hipotiroidismo central).

Muchas de las guías diagnósticas coinciden en la seguridad de determinar solamente la TSH, ya que ésta es una hormona muy sensible a la disfunción tiroidea y pequeños cambios en las cifras de T4L generan grandes cambios en las de TSH¹⁰. No obstante, encontrar cifras de TSH fuera del rango habitual no siempre es indicativo de patología. Esto es así porque los niveles de normalidad de la TSH se calculan en relación con percentiles y la 'normalidad' se engloba entre el percentil 3 y el 97, pudiendo existir sujetos sanos que presenten cifras de TSH por debajo del percentil 3 o por encima del 97 sin tener patología tiroidea alguna.

Además, existen variaciones conocidas en las cifras de TSH. Algunas dependen de la raza o a la edad (a mayor edad, mayor cifra de TSH), del momento del día o incluso hay variaciones individuales a lo largo del año sin una causa aparente¹¹.

Con todo, y a pesar de las limitaciones de la técnica, la mayoría de las guías recogen que la estrategia de determinar exclusivamente la TSH es médicamente más eficiente y más coste-efectiva, y existen estudios que confirman que esta práctica es eficaz en el 93% de los pacientes a la hora de descartar patología tiroidea, quedando al descubierto principalmente los casos de hipotiroidismo central, de baja incidencia por otra parte¹². Sin embargo, a pesar de estas recomen-

daciones, múltiples estudios apuntan a que alrededor del 50% de los profesionales médicos continúan solicitando de forma simultánea niveles de TSH y T_4L ⁹, lo que puede ocasionar, como sugerimos, dificultades en la interpretación.

La determinación de T_4L , sería la segunda prueba para evaluar la función tiroidea. La mayoría de los autores acotan la necesidad de evaluar la T_4L en los pacientes en los que solicitando sólo TSH sus valores no sean fiables o precisen información adicional. Estas indicaciones se exponen en la tabla 1^{11,14}.

Respecto a la solicitud de T_3 o de anticuerpos antitiroideos, tampoco se recomiendan de forma rutinaria. En el caso de los anticuerpos antitiroideos, su solicitud no debe ser rutinaria, ya que pueden ser positivos en pacientes eutiroides. La mayoría de los autores indican solicitarlos en caso de sospecha de enfermedad tiroidea autoinmunitaria, muchas veces orientada por la existencia de otras enfermedades autoinmunitarias^{11,13}.

Consideraciones a la interpretación de las pruebas tiroideas

1. Mecanismos potenciales de interferencias de laboratorio en la medición correcta de las hormonas

Los inmunoensayos automatizados utilizados para evaluar la función tiroidea son vulnerables a diferentes tipos de interferencia que pueden afectar las decisiones clínicas. Se han descrito cinco tipos principales de interferencia que se sabe que afectan a las mediciones de la TSH, T_4L y T_3L ¹⁵: macro-TSH, autoanticuerpos anti- T_4 y T_3 , anticuerpos heterófilos, factor reumatoide IgM anti-IgG humana e interferencias del sistema de medida (como los anticuerpos antirruténio, biotina-estreptavidina, etc.). Se ha informado que la prevalencia de algunas de estas interferencias se

acerca al 1% y dado que la frecuencia de las pruebas solicitadas es importante, la escala del problema se magnifica.

Siempre se deben sospechar posibles interferencias en las pruebas cuando surjan discrepancias clínicas o bioquímicas. Su identificación y resolución generalmente se basan en pruebas de laboratorio adicionales: volver a medir las concentraciones hormonales con un inmunoanálisis diferente del utilizado en el laboratorio, proceder a detectar la interferencia, descartar el efecto *hook* realizando diluciones seriadas, y utilizar reactivos de bloqueo y la precipitación con polietilenglicol.

Una revisión de Favresse et al¹⁶ evalúa el impacto clínico de la interferencia tiroidea en los inmunoensayos. Estudian datos de 150 pacientes y encuentran que más del 50% de las interferencias tiroideas documentadas condujeron a diagnósticos erróneos y/o manejo inapropiado, incluida la prescripción de un tratamiento innecesario (con efectos adversos en algunas situaciones), supresión o modificación inadecuada de un tratamiento en curso, o uso de pruebas complementarias innecesarias. Por tanto, concluyen que es necesaria una estrecha interacción entre el médico y el analista para evitar errores.

a. Medición de la tirotropina

La mayoría de los métodos para medir la TSH utilizan un formato no competitivo o de sándwich con dos anticuerpos (el de captura y el marcado) dirigidos contra diferentes epítomos de la TSH, con ésta haciendo de puente entre ellos¹⁷.

El anticuerpo de captura se inmoviliza para asegurar una buena separación entre la parte ligada de la que queda libre y así incrementar la sensibilidad del método. Diferentes anticuerpos se

Tabla I. Indicaciones en las que es necesario ampliar estudio de T_4L ^{11,14}.

| |
|---|
| Presencia de cifras de TSH suprimida para evaluar una situación de hipertiroidismo o tirotoxicosis |
| Pacientes sometidos de forma reciente a tratamiento con antitiroideos y/o yodo radiactivo por tirotoxicosis (los niveles de TSH pueden no ser fiables los primeros seis meses tras el tratamiento, dado que la TSH puede mantenerse suprimida incluso cuando los niveles de T_4L ya se han normalizado) |
| Presencia de cifras de TSH ligeramente elevadas, pero sin sospecha de patología tiroidea (confirmar un hipotiroidismo subclínico) |
| Hipotiroidismo central por alteración hipotalámica y/o hipofisaria (incluyendo la monitorización del tratamiento con levotiroxina) |
| Síndrome de resistencia a hormonas tiroideas |
| Adenoma hipofisario productor de TSH (tirotropinoma o TSH-oma) |

pueden utilizar para incrementar la sensibilidad del método.

La presencia de anticuerpos humanos antianimales (HAA), o anticuerpos heterófilos (débiles y poliespecíficos) pueden interferir la medición de la TSH si van dirigidos directamente contra la misma especie que los anticuerpos del ensayo. Por tanto, un anticuerpo HAA que bloquee la unión de la TSH a su anticuerpo de captura o de detección producirá una interferencia negativa, causando un valor falsamente bajo de TSH. Por el contrario, un anticuerpo HAA que es capaz de hacer de puente entre el anticuerpo de captura y el de detección producirá una interferencia positiva, dando un valor falsamente elevado de TSH.

Muchos laboratorios incluyen paneles de sueros con antígenos o preantígenos de fuentes animales para limpiar estos HAA y, si todavía existieran dudas, el laboratorio recomienda utilizar métodos con anticuerpos diferentes.

Existen otros anticuerpos que pueden unirse directamente a la TSH y generar macro-TSH. Se trata de un complejo formado por la unión de la TSH a una inmunoglobulina contra la TSH, cuya presencia puede dar lugar a resultados falsamente elevados de TSH,, neutralizando su actividad biológica, pero con epítomos expuestos que se unen a los anticuerpos del ensayo. Se puede identificar esta interferencia mediante precipitación con polietilenglicol y posterior procesamiento de la TSH en el sobrenadante obtenido tras la centrifugación de la muestra. La prueba definitiva es la cromatografía con filtración de gel¹⁸. En este caso encontraríamos niveles de TSH muy altos, con hormonas tiroideas normales¹⁹.

b. Medición de la triyodotironina libre/tiroxina libre

Resulta un desafío medir las hormonas tiroideas libres, ya que suponen una cantidad muy baja si las comparamos con los niveles de hormonas T_4 y T_3 , en las que más del 99,5% de ellas están unidas a las proteínas transportadoras. La T_4 y la T_3 tienen un tamaño pequeño, lo que invalida el uso de un formato de ensayo sándwich. Por ello, la T_4 marcada compite con la T_4 del paciente para unirse a un número fijo de receptores con anticuerpos anti- T_4 . El método para medir la fracción libre asume un equilibrio entre la T_4 y sus proteínas transportadoras, y por ello la cantidad de trazador desplazado refleja la concentración de hormona libre más que la total. La presencia de factores en el suero que alteren este equilibrio puede distorsionar dichas mediciones, como puede ocurrir en:

- Autoanticuerpos anti- T_4 y T_3 , que pueden dar lugar a resultados falsamente elevados de T_4L y T_3L , según el método utilizado. Los inmunoanálisis de dos pasos están menos afectados. Pueden determinarse por radioinmunoanálisis.
- Anticuerpos heterófilos humanos contra inmunoglobulinas de otras especies de animales utilizados para la obtención de reactivos para inmunoanálisis. Son especialmente importantes los anticuerpos antirrátón (HAMA) debido al uso creciente de anticuerpos monoclonales de ratón con fines diagnósticos y terapéuticos. Pueden producir interferencias método específicas tanto en los no competitivos, originando valores falsamente elevados o disminuidos, como en los competitivos, ofreciendo resultados falsamente elevados. La adición de reactivos bloqueantes por parte del fabricante minimiza la interferencia.
- El factor reumatoide es un anticuerpo endógeno que puede imitar a los anticuerpos heterófilos e interferir con dichos inmunoensayos²¹. Pacientes con artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunitarias, así como sujetos sanos, pueden presentar concentraciones elevadas de factor reumatoide que se pueden unir a los anticuerpos del reactivo, dando lugar a resultados ligeramente elevados de hormonas tiroideas.
- Interferencias propias del sistema de medida, como los anticuerpos antirrutenio en ensayos de quimioluminiscencia, la biotina-estreptavidina y la heparina, que deben valorarse adecuadamente.

El tratamiento con altas dosis de biotina (100-300 mg/día de vitamina B7) podría provocar interferencias en todos los inmunoanálisis mediados por biotina. Lo que ocurre es que se saturan los sitios de unión del anticuerpo e inducen resultados falsamente elevados en los métodos competitivos para T_4L y T_3L . Si no hay correlación entre los síntomas clínicos y el resultado del laboratorio, la ingesta de biotina (voluntaria o involuntaria) debe descartarse.

Sin embargo, los métodos no competitivos 'sándwich' que utilizan anticuerpos biotina-estreptavidina para medir la TSH sufren interferencias cuando los pacientes consumen biotina, ya que la estreptavidina se une ávidamente a la biotina libre, y después del lavado la señal se mide por espectrometría. Los sitios a los que se debería unir la TSH, en su lugar se une la biotina, limitando la produc-

ción de señal, que se expresaría como unos niveles falsamente bajos de TSH^{22,23}.

El tratamiento con heparina (tanto fraccionada como no fraccionada) puede artefactar la medición de T_4L , elevándola, al desplazar a la T_4 y la T_3 de su unión a las proteínas transportadoras. Podría deberse a que los ácidos grasos libres elevados (por activación de la lipoproteína lipasa, mediada por la heparina) desplazan la unión de la T_4 y la albúmina. El patrón en dicho caso sería una TSH normal, una T_4 total baja y una T_4L alta sin hipertiroidismo clínico. Una analítica previa de T_4L en el paciente aclararía el problema.

En todos estos casos de incongruencia de mediciones hormonales, se sugiere utilizar métodos de dos pasos: previo a añadir el radiotrazado, se aconseja un paso de lavado, que puede reducir las interferencias, aunque no las elimina del todo. Si el problema persiste, el método de referencia sería diálisis de equilibrio.

c. Alteración en las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas (globulina de unión a la tiroxina, albúmina y prealbúmina)

Cualitativo

En la hipertiroidismo familiar disalbuminémica, por mutaciones en el gen de la albúmina, y en la hipertiroidismo asociada a la transtiretina se alteran la afinidad por las yodotironinas (en el caso de la hipertiroidismo familiar disalbuminémica, se incrementa la afinidad de la albúmina por la T_4 aproximadamente 60 veces) y provocan un incremento de tiroxina total circulante con una función tiroidea normal. Estos síndromes no producen enfermedad tiroidea, porque la concentración de hormonas libres es normal; sin embargo, las personas afectas están en riesgo de ser erróneamente diagnosticadas de hipertiroidismo y tratadas inapropiadamente con cirugía o con antihipertiroides. Se han descrito varios casos de tiroidectomía subtotal, tratamiento con yodo-131 radiactivo y/o con antihipertiroides orales²⁴.

Las personas con hipertiroidismo familiar disalbuminémica tienen niveles de T_4 total elevados, con T_4L normal, así como niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales y la respuesta de la TSH al TRH²⁵ normales. Varios métodos de laboratorio, sin embargo, pueden detectar erróneamente sobreestimación de la T_4L , y menos frecuente de la T_3L , especialmente si las medimos por métodos de laboratorio que utilizan ensayos de un solo paso, aunque en los métodos que utilizan dos pasos también pueden ocurrir estas interferencias. Los métodos que se basan en la

competición del análogo de T_4 con la T_4 no unida en la muestra pueden dar un resultado alto, porque la unión de la albúmina al análogo de T_4 se favorece por la mutación FDH. Los métodos de dos pasos, en los que el análogo de T_4 nunca entra en contacto con la albúmina sérica debido a que se lava inmediatamente después de la captura, evitaría este problema, y se esperarían unos niveles de T_4L dentro del intervalo de referencia en pacientes con hipertiroidismo familiar disalbuminémica, pero esto también se ha cuestionado, sospechando que la composición del reactivo utilizado puede afectar al resultado de algunos ensayos, y, por ello, que los valores de T_4L también sean falsamente elevados.

Se recomienda, por todo ello, medir dichas hormonas libres por métodos más directos, como la diálisis de equilibrio o la ultrafiltración, el enfoque isoeléctrico o la inmunoprecipitación², que se hacen en medios casi fisiológicos, que ofrezcan valores de T_4L dentro del rango de referencia, ya que estas técnicas alteran mínimamente el equilibrio entre la T_4 y sus proteínas transportadoras²⁶. El análisis genético de la proteína en cuestión hará posible el diagnóstico definitivo.

Cuantitativo

Tanto el aumento de la proteína transportadora TBG (que ocurre en el embarazo, el tratamiento con estrógenos, anticonceptivos o tamoxifeno, enfermedades hepáticas, alteraciones genéticas con exceso de TBG u otras) como su disminución (deficiencia congénita de TBG) provocan un aumento o disminución de la cantidad de T_4 y T_3 total, pero no varían la de T_4L , ni T_3L . Por lo tanto, no producen un hipertiroidismo ni un hipotiroidismo en el paciente, y no hay que tratar a estos pacientes²⁷.

En Navarra hay nueve pacientes (cohorte de Navarra 2018-2023) detectados por el cribado neonatal de hipotiroidismo congénito (TSH y T_4), en los que el nivel de T_4 fue bajo, con TSH normal. Al analizar la T_4L (método CMIA Abbott®), ésta también estaba baja y no normal, como se sugiere que ocurre en el déficit de TBG, lo que nos indujo a iniciar tratamiento con l-tiroxina en muchos de ellos, pues los niveles de T_4L en el período neonatal se encontraban entre 0,7 y 0,8 (valores normales: 0,8-1,8 ng/dL), con TSH bajas (rango de 1-2; valores normales: 1-5 mU/L) para ese nivel de T_4L .

Hemos seguido muy estrechamente a estos pacientes, y en ningún momento se les ha sobreatado, ya que ninguno ha tenido TSH < 0,01. No hemos podido hacer un test de TRH, lo que nos hubiera ayudado en el diagnóstico, ya que no

disponemos de dicha sustancia. Hemos comprobado los niveles de T_4L de los pacientes en otra plataforma (Siemens®) y encontramos que los valores de T_4 libre están significativamente más altos y dentro del intervalo de normalidad, lo que confirma el diagnóstico del déficit de TBG y no de hipotiroidismo central como se barajó en un inicio. A estos pacientes se les han hecho estudios genéticos y de imagen del área hipotálamo-hipofisaria, dada la relevancia que tiene en este periodo de la vida, tratar o no tratar con l-tiroxina a estos pacientes.

A pesar de que no ha sido posible confirmar los valores de la T_4L por diálisis de equilibrio, pensamos que éste es un caso más de interferencia de laboratorio en la determinación de hormonas tiroideas.

2. Efecto de determinados medicamentos en las hormonas tiroideas y en la tirotrópina

La amiodarona tiene unos efectos pleiotróficos sobre la función tiroidea, que incluyen la inhibición de DIO1 y la conversión de T_4 a T_3 . Los pacientes que están con amiodarona sola o en combinación con l-tiroxina pueden tener valores de T_4L elevados con TSH normal y T_3L también normal²⁸.

Otros fármacos (Tabla II), como los glucocorticoides, el propranolol, el propiltiouracilo, los contrastes yodados o suplementos que contengan yodo, pueden disminuir la conversión de T_4 en T_3 por la misma vía que la amiodarona²⁹.

3. Repercusión de enfermedades intercurrentes no tiroideas en la función tiroidea

Nos podemos encontrar tanto un aumento como una disminución (más frecuente) de los niveles de hormonas tiroideas con TSH suprimida (en la fase crítica) o elevada (en la recuperación). Estas anomalías reflejan más un estado adaptativo a la enfermedad que una alteración propia del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo, que revierte con la recuperación del paciente. Por ello no se recomienda solicitar pruebas de función tiroidea salvo que se sospeche dicha alteración³⁰. Cuando sea posible, tener una determinación de hormonas tiroideas antes de la enfermedad puede confirmar una función tiroidea normal que apoye el diagnóstico.

Resultados de hormonas tiroideas discordantes en pacientes en tratamiento con l-tiroxina

No tenemos que olvidar que hay situaciones que se detallan en la tabla III, y que reflejan las causas de análisis de hormonas tiroideas 'raras' en pacientes en tratamiento con l-tiroxina, y que en

algunos casos nos llevarán a modificar el tratamiento y en otros será suficiente sólo conocer qué está pasando.

En los casos que haya mal cumplimiento del tratamiento y una toma intermitente de l-tiroxina, debido a las diferentes vidas medias de TSH y hormonas tiroideas, nos podemos encontrar a pacientes con T_4L normal o elevada con TSH elevada, que no se ha normalizado.

También se han descrito casos de pacientes con hipotiroidismo congénito adecuadamente sustituidos que presentan niveles de T_4L normal con TSH cada vez más altas, lo que hace sospechar cierta resistencia hormonal, o una macro-TSH. En estos casos no hay que aumentar la dosis de l-tiroxina para normalizar la TSH³¹.

En pacientes con hipotiroidismo central confirmado, la TSH no es un marcador de la función tiroidea (valor suprimido o bajo no significa sobretratamiento, y tampoco un valor normal, eutiroidismo); por tanto, hay que determinar siempre $T_4L \pm T_3L$ para ajustar el tratamiento con l-tiroxina.

Patología tiroidea poco frecuente que se debe sospechar ante resultados discordantes

Patología tiroidea con niveles elevados de hormonas tiroideas y tirotrópina no suprimida

Una vez descartadas las interferencias del laboratorio, el uso de fármacos o enfermedades intercurrentes, ante un paciente con niveles de hormonas tiroideas elevadas³² y TSH no suprimida hay que pensar en la resistencia a las hormonas tiroideas (RHT)³³ o más raramente en un tumor secretor de TSH (TSH-oma). El 75% de los casos de RHT son de herencia dominante, y el resto, mutaciones de novo. Por ello, conocer si existe el mismo patrón de hormonas tiroideas en los progenitores sugiere RHT.

Los estudios de imagen con resonancia magnética o tomografía axial computarizada son diagnósticos en el caso de macroadenomas. La presencia de microadenomas obliga a utilizar otras técnicas (resonancia magnética dinámica o gammagrafía con octreotida), ya que en ocasiones se solapan casos de RHT e incidentalomas. No debemos olvidar los casos reversibles de hiperplasia y agrandamiento hipofisario en pacientes con cifras de TSH elevadas por mal cumplimiento en el hipotiroidismo o tras tiroidectomía en la RHT.

El exceso en el suero de la subunidad α de las glucoproteínas hipofisarias está asociado con la presencia de TSH-omas, pero puede aparecer también en pacientes con tumores productores

Tabla II. Posibles efectos de los diversos fármacos en la función tiroidea²⁸.

| Efecto | Fármacos responsables | Mecanismo que provocan |
|--|---|---|
| Hipotiroidismo | Tionamidas, litio, perclorato, aminoglutetimida, talidomida, yodo y productos yodados, y amiodarona | Inhiben la síntesis y/o la liberación de hormona tiroidea |
| | Colestiramina, colestipol, colesevelam, hidróxido de aluminio, carbonato cálcico, sucralfato, sulfato de hierro, raloxifeno, omeprazol, lansoprazol y sevelamer | Disminuyen la absorción de T ₄ |
| | Interferón α , interleucina-2, ipilimumab, alemtuzumab, pembrolizumab y nivolumab | Disregulación inmunitaria |
| | Dopamina | Supresión de TSH |
| | Bexaroteno | Aumenta el aclaramiento de T ₄ y suprime la TSH |
| | Sorafenib | Aumenta la desyodinación de tipo 3 |
| | Sunitinib, sorafenib, nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab | Tiroiditis destructiva |
| Hipertiroidismo | Yodo y amiodarona | Estimulan la síntesis y/o la liberación de hormona tiroidea |
| | Interferón α , interleucina-2, ipilimumab, alemtuzumab y pembrolizumab | Disregulación inmunitaria |
| Función tiroidea alterada sin disfunción tiroidea | Andrógenos, danazol, corticoides, ácido nicotínico y l-asparaginasa | Disminución sérica de TBG |
| | Estrógenos, tamoxifeno, raloxifeno, metadona, 5-fluoracilo, heroína, clofibrato y mitotano | Aumento sérico de TBG |
| | Salicilatos, furosemida, heparina y algún AINE | Disminuyen T ₄ unida a TBG |
| | Fenitoína, carbamacepina, rifampicina, fenobarbital y ritonavir con antivirales | Incrementan el aclaramiento de T ₄ (pacientes en tratamiento con levotiroxina pueden requerir aumento de la dosis) |
| | Dobutamina, octreotida y corticoides | Supresión de la secreción de TSH |
| | Amiodarona, corticoides, contrastes, propiltiouracilo, propanolol y nadolol | Dificultan el paso de T ₄ a T ₃ |

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; TBG: globulina de unión a la tiroxina.

Tabla III. Causas de análisis de hormonas tiroideas discordantes en pacientes bajo tratamiento con levotiroxina¹⁴.

| Causa | Patrón de función tiroidea y dosis de levotiroxina | Observaciones |
|---|--|---|
| Variante de la normalidad | TSH normal y T ₄ L ligeramente más elevada Requieren dosis más altas de lo esperado | En caso de síntomas y para normalizar la TSH, hay pacientes que precisan cifras de T ₄ L ligeramente más altas, en relación con desyodación menos eficaz de T ₄ a T ₃ |
| Administración inapropiada | TSH alta y T ₄ L baja o normal-baja Requieren altas dosis de levotiroxina para normalizar la TSH | La levotiroxina debe administrarse en ayunas, ya que hay alimentos y fármacos que pueden modificar su absorción |
| Malabsorción | TSH alta y T ₄ L baja o normal-baja Requieren altas dosis de levotiroxina para normalizar la TSH | La malabsorción de levotiroxina ocurre en la aclorhidria, la enfermedad celíaca, la intolerancia a la lactosa y con la toma de algunos fármacos |
| Incremento del metabolismo o excreción de hormona tiroidea | TSH alta y T ₄ L baja o normal-baja Requieren altas dosis de levotiroxina para normalizar la TSH | Algunos fármacos (fenitoína, carbamacepina, rifampicina y algún inhibidor de la tirosinasa) aumentan los requisitos de la levotiroxina |
| Incremento de la capacidad de unión de la hormona tiroidea | TSH alta y T ₄ L baja o normal-baja Requieren altas dosis de levotiroxina para normalizar la TSH | Los estrógenos orales aumentan los niveles de TBG incrementando la capacidad de unión de la hormona tiroidea, requiriendo aumento de dosis de levotiroxina |
| Cambio en la presentación de T4L | Aumentar o disminuir levotiroxina para mantener el eutiroidismo clínico y bioquímico | No todas las presentaciones de levotiroxina tienen una potencia y biodisponibilidad comparables. Lo mejor es no cambiar, pero, si se necesita hacerlo, posteriormente hay que controlar la función tiroidea |
| Interferencia de laboratorio en la TSH | TSH alta y T ₄ L normal | La interferencia de anticuerpos heterófilos puede provocar niveles falsamente elevados de TSH en un paciente asintomático, con niveles de T ₄ L y T ₃ L normales |
| Mala adherencia | TSH alta persistentemente con T ₄ L normal, alta o baja a pesar de altas dosis de levotiroxina | La administración intermitente de levotiroxina, debido a las distintas vidas medias, puede provocar niveles normales o altos de T4L, pero sin llevar a normalizar la TSH |
| Resistencia a hormonas tiroideas | Requerimientos suprafisiológicos de levotiroxina para normalizar la TSH, pero consiguiendo cifras de T ₄ L y T ₃ L altas | Típico en pacientes con mutación en el gen del receptor β |

de somatotropina. Microadenomas secretores de TSH pueden tener niveles normales de subunidad α , pero una ratio α -SU/TSH molar > 1 .

Los marcadores de acción de las hormonas tiroideas pueden apoyarnos en el diagnóstico diferencial de ambas entidades, y entre ellos el más discriminatorio son los niveles de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), que estarán elevados en los TSH-omas y normales en la RHT. Niveles falsamente elevados se podrían encontrar en pacientes tratados con estrógenos, y niveles bajos falsos en los que tienen tumores mixtos productores de somatotropina/TSH, ya que la somatotropina inhibe la producción de SHBG. Otros marcadores de acción de las hormonas tiroideas, como el colesterol total y la creatina fosfoquinasa, son menos útiles, aunque también se han utilizado³⁴.

El test de TRH (aunque poco utilizado, al menos en nuestro país) podría diferenciar casos de TSH-omas (respuesta ausente o $< 150\%$ de TSH) frente a respuesta exagerada o preservada en casos de RHT.

El test de supresión con T_3 diferencia la RHT con inhibición de la producción de TSH frente a una secreción autónoma de TSH que ocurre en los casos de los TSH-omas.

El test de octreotida (100 μ g sc) reduce las hormonas tiroideas en ambas patologías, pero la administración crónica de análogos de somatostatina de larga duración disminuye los niveles de hormonas tiroideas en el TSH-oma, mientras que son refractarios los que tienen RHT.

Ante la sospecha de RHT, se debe analizar el gen *THRB*, y su secuenciación puede confirmar el diagnóstico.

Patología tiroidea con hormonas tiroideas bajas y tirotropina normal o baja

Podemos encontrarnos este patrón en casos de pacientes con enfermedades intercurrentes no tiroideas y en quienes tienen hipotiroidismo central o con deficiencia aislada de TSH, una vez descartadas las interferencias del laboratorio, como podría ocurrir en el déficit genético de TBG.

Se necesita un alto índice de sospecha, en los casos de hipotiroidismo central, en países donde sólo se mide la TSH como método de cribado neonatal. Las ventajas en la detección del hipotiroidismo central por cribado (midiendo la TSH y la T_4) incluyen la prevención de la hipoglucemia, en los casos en los que además existe déficit de somatotropina y corticotropina, y la correcta resolución de las potenciales secuelas neurológicas

del hipotiroidismo central, discutido por algunos autores^{35,36}.

Los pacientes con hipotiroidismo central grave son más sencillos de diagnosticar; en ellos, los niveles de T_3 son, con frecuencia, normales por el incremento de la actividad de DIO2. En los casos con hipotiroidismos más moderados, en los que los niveles de T_4 L no son muy bajos o donde aparece disfunción hipotalámica con TSH elevada, pero de baja bioactividad³⁷, determinar el pico de TSH nocturna mostrará valores bajos en el hipotiroidismo central y apoyará el diagnóstico³⁸.

El papel del test de TRH es controvertido, y en nuestro país ya no se utiliza.

En presencia de hipotiroidismo central, realizar la medición del resto de las hormonas hipofisarias es obligado, ya que el 78-89% de los pacientes puede tener déficits de otras hormonas³⁹. Sustituir el hipocortisolismo cuando se detecte precederá al tratamiento con l-tiroxina. Haremos estudio de resonancia magnética en estos pacientes, y el genético será beneficioso en algunos dependiendo del fenotipo.

Otras patologías con hormonas tiroideas discordantes y tirotropina normal

- Las mutaciones en el gen *MCT8* que codifican un transportador de membrana producen una enfermedad ligada al X (varones afectados), de inicio en la infancia, en la que los pacientes presentan retraso psicomotor y cuadriplejía espástica. El patrón hormonal característico es un nivel normal de TSH, con T_3 L elevada y T_4 L baja⁴⁰.
- Las enzimas desyodinasas son parte de una gran familia de proteínas humanas que contienen selenocisteína. Su déficit se ha descrito recientemente en una alteración multisistémica de las selenoproteínas (gen *SECISBP2*) que se manifiesta por retraso de crecimiento, infertilidad, miopatía, fotosensibilidad y pérdida auditiva, producidos por deficiencias funcionales de DIO, y que ocasionan un patrón de TSH normal, con elevación de la T_4 L, y normal o baja T_3 L⁴¹.

En conclusión

Los resultados de las pruebas tiroideas que solicitemos deberán interpretarse según la situación clínica del paciente: eutiroideo, hipo- o hipertiroideo. Conocer los diferentes problemas o patologías que se pueden asociar con los patrones de pruebas de función tiroidea guiará su manejo y las investigaciones futuras en los pacientes. Descartar que el paciente tome al-

guna medicación o tenga enfermedad intercurrente no tiroidea es obligado antes de seguir con nuevas exploraciones. Si los test de función tiroidea son discordantes, el análisis de función tiroidea en sus progenitores puede aportar datos interesantes; pero, si el problema persiste, hay que sospechar que puedan existir interferencias en las pruebas de laboratorio que habrá que intentar aclarar con un especialista en análisis clínicos. Una vez descartado todo lo anterior, determinadas pruebas analíticas, radiológicas o genéticas nos apoyarán para llegar al diagnóstico definitivo.

Bibliografía

- Alvarez-Payares JC, Bello-Simanca JD, De La Peña-Arrieta EJ, Agamez-Gomez JE, Garcia-Rueda JE, Rodriguez-Arrieta A, et al. Common pitfalls in the interpretation of endocrine tests. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 727628
- Gurnell M, Halsall DJ, Chatterjee VK. What should be done when thyroid function tests do not make sense? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74: 673-8.
- Levy MJ, Koulouri O, Gurnell M. How to interpret thyroid function tests. *Clin Med* 2013; 13: 282-6.
- Campi I, Covelli D, Moran C, Fugazzola L, Cacciatore C, Orlandi F, et al. The differential diagnosis of discrepant thyroid function tests: insistent pitfalls and updated flow-chart based on a long-standing experience. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 7: 11: 432.
- Guerrero Fernández J, González Casado I, Barreda Bonis AC, Itza Martín N, Mora Palma C, Salamanca Fresno L. Manual de diagnóstico y terapéutica en Endocrinología Pediátrica. 1 ed. Madrid: Ergon España; 2018.
- Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid disorders in children an adolescent a review. *JAMA Pediatr* 2016; 170: 1008-19.
- Emerson CH. Circulating thyroid stimulating hormones: why, when and what to measure. *Thyroid* 2009; 19: 1-3.
- Wintemute K, Greiver M, Mclsaac W, Del Giudice ME, Sullivan F, Aliarzadeh B, et al. Choosing wisely Canada campaign associated with less overuse of thyroid testing. *Can Fam Physician* 2019; 65: e487-96.
- Gupta S, Verma M, Gupta AK, Kaur A, Kaur V, Singh K. Are we using thyroid function test appropriately? *Indian J Clin Biochem* 2011; 26: 178-81.
- Schneider C, Feller M, Bauer DC, Collet TH, Da Costa BR, Auer R, et al. Initial evaluation of thyroid dysfunction. Are simultaneous TSH and fT4 test necessary? *PLoS One* 2018; 13: e0196631.
- Sheehan MT. Biochemical testing of the thyroid: TSH is the best and, oftentimes, only test needed. A review for primary care. *Clin Med Res* 2016; 14: 83-92.
- Wardle CA, Fraser WD, Squire CR. Pitfalls in the use of thyrotropin concentrations as a first-line thyroid-function test. *Lancet* 2001; 357: 1013-4.
- Gyuricsko E. The 'slightly' abnormal thyroid test: what is the pediatrician to do? *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2020; 50: 100770.
- Koulouri O, Gurnell M. How to interpret thyroid function test. *Clin Med (Lond)* 2013; 13: 282-6.
- Koulouri O, Carla Morán C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurements and interpretation of thyroid tests. *Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27: 745-62.
- Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, Gruson D. Interferences with thyroid function immunoassays: clinical implications and detection algorithm. *Endocr Rev* 2018; 39: 830-50.
- Granada ML, Rodríguez Espinosa J. Interferencias por anticuerpos en la valoración bioquímica de la función tiroidea. *Endocrinología y Nutrición* 2000; 47: 71-2.
- Ghazal K, Brabant S, Prie D, Piketty ML. Hormone immunoassay interference: a 2021 update. *Ann Lab Med* 2022; 42: 3-23.
- Estrada JM, Soldin D, Buckey TM, Burman KD, Soldin OP. Thyrotropin isoforms: implications for thyrotropin analysis and clinical practice. *Thyroid* 2014; 24: 411-23.
- Dufour DR. Laboratory tests of thyroid function: uses and limitations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 579-94.
- Mongolu S, Armston AE, Mozley E, Nasruddin A. Heterophilic antibody interference affecting multiple hormone assays: Is it due to rheumatoid factor? *Scand J Clin Lab Invest* 2016; 76: 240-2.
- Waghray A, Milas M, Nyalakonda K, Siperstein AE. Falsely low parathyroid hormone secondary to biotin interference: a case series. *Endocr Pract* 2013; 19: 451-5.
- Haddad RA, Giacherio D, Barkan AL. Interpretation of common endocrine laboratory tests: technical pitfalls, their mechanisms and practical considerations. *Clin Diabetes Endocrinol* 2019; 24: 5: 12.
- Kragh-Hansen U, Galliano M, Minchiotti L. Clinical, genetic, and protein structural aspects of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia and hypertriio-

- dothyroninemia. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 297.
25. Schoenmakers N, Moran C, Campi I, Agostini M, Bacon O, Rajanayagam O, et al. A novel albumin gene mutation (R222I) in familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E1381-6.
26. Cartwright D, O'Shea P, Rajanayagam O, Agostini M, Barker P, Moran C, et al. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia: a persistent diagnostic challenge. *Clin Chem* 2009; 55: 1044-6.
27. Groeneweg S, van Geest FS, Peeters RP, Heuer H, Visser WE. Thyroid hormone transporters. *Endocr Rev* 2020; 41: 146-201.
28. Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 34-41.
29. Surks MI. Drug interactions with thyroid hormones [Internet]. USA : UpToDate; 2022 [actualizada en enero de 2023]. URL : <https://www.uptodate.com/na-cdlib>.
30. Premawardhana LD. Thyroid testing in acutely ill patients may be an expensive distraction. *Biochem Med (Zagreb)* 2017; 27: 300-7.
31. Lacámara N, Lecumberri B, Barquiel B, Escribano A, González-Casado I, Álvarez-Escolá C. Identification of resistance to exogenous thyroxine in humans. *Thyroid* 2020; 30: 1732-44.
32. Dayan CM. Interpretation of thyroid function tests. *Lancet* 2001; 357: 619-24.
33. Singh BK, Yen PM. A clinician's guide to understanding resistance to thyroid hormone due to receptor mutations in the TR α and TR β isoforms. *Clin Diabetes Endocrinol* 2017; 15: 3: 8.
34. Gurnell M, Halsall DJ, Chatterjee VK. What should be done when thyroid function tests do not make sense? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74: 673-8.
35. Persani L. Clinical review: central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3068-78.
36. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg AS, Verkerk PH. The severity of congenital hypothyroidism of central origin should not be underestimated. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: E297-300.
37. Beck-Peccoz P. Treatment of central hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74: 671-2.
38. Roelfsema F, Pijl H, Kok P, Endert E, Fliers E, Biermasz NR, et al. Thyrotropin secretion in healthy subjects is robust and independent of age and gender, and only weakly dependent on body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 570-8.
39. Van Tijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten B Jr, Verkerk PH, Vulsma T. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3350-9.
40. Frints SG, Lenzner S, Bauters M, Jensen LR, Van Esch H, des Portes V, et al. MCT8 mutation analysis and identification of the first female with Allan-Herndon-Dudley syndrome due to loss of MCT8 expression. *Eur J Hum Genet.* 2008; 16: 1029-37.
41. Schoenmakers E, Agostini M, Mitchell C, Schoenmakers N, Papp L, Rajanayagam O, et al. Mutations in the selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 gene lead to a multisystem selenoprotein deficiency disorder in humans. *J Clin Invest* 2010; 120: 4220-35.

PATOLOGÍA TIROIDEA

La ecografía en la evaluación y el tratamiento de la patología estructural tiroidea pediátrica

Ultrasonography in the evaluation and management of structural pathologies of the thyroid gland in the paediatric age

Iñaki Argüelles Jiménez

Coordinador del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

La patología estructural tiroidea, en concreto el nódulo tiroideo, es muy prevalente en población adulta, y en algunos casos supera el 50% si se realiza cribado mediante ecografía; en población pediátrica, el porcentaje es más pequeño, y va desde el 0,5% en la palpación al 2% si lo buscamos por ultrasonidos, porcentaje que, aunque menor, sigue siendo importante.

El cáncer de tiroides en edad pediátrica supone un 3% del total de neoplasias en la infancia, con una incidencia anual de 0,2 a 3 casos por millón, con una presentación generalmente más avanzada que en los adultos, pese a lo que, en general, tiene un buen pronóstico, con una supervivencia a los 10 años superior al 98%.

Nuestro objetivo principal es claro: detectar cuáles de estos nódulos son malignos, para lo que resulta fundamental la ecografía, que determinará qué nódulos son susceptibles de estudio citológico.

Existen diversas características ecográficas que se relacionan con un mayor riesgo de malignidad. Individualmente, su valor es limitado, pero, agrupándolas, aumenta mucho. De este modo se han realizado las distintas escalas de estratificación de riesgo, desarrolladas en población adulta y validadas para población pediátrica con posterioridad, que se traducen en esta última en un mayor riesgo de malignidad que en los adultos para los diferentes grados de sospecha.

En este contexto se hace necesaria la valoración del nódulo tiroideo por personal experto en el área. En

nuestro caso, tenemos en marcha la consulta de alta resolución con la realización de ecografías, biopsias con aspiración con aguja fina e incluso tratamientos mínimamente invasivos desde 2007. A lo largo de estos años, hemos mejorado tanto la sensibilidad como la especificidad diagnósticas. Compartimos la evaluación y el diagnóstico con endocrinología pediátrica en muchas ocasiones, como en los casos que se muestran en la presentación, con buenos resultados y satisfacción por ambas partes.

Como conclusión, cabe decir que, basándonos en nuestra experiencia y en cómo se va extendiendo la utilización de la ecografía en los servicios de endocrinología de toda España, mejorando notablemente la asistencia a los pacientes con patología estructural tiroidea, recomendamos que en endocrinología pediátrica se siga el mismo camino, centralizando y, sin duda, mejorando el manejo de pacientes con esta patología.

Bibliografía

1. 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.
2. Dunya G, Dance L, Grimmer JF. Comparing ATA guidelines vs TI-RADS for evaluation of pediatric thyroid lesions. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2023; 164: 111411.

3. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, et al; American Thyroid Association Guidelines Task Force. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2015; 25: 716-59.

4. Martinez-Rios C, Daneman A, Bajno L, van der Kaay DCM, Moineddin R, Wasserman JD. Utility of adult-based ultrasound malignancy risk stratifications in pediatric thyroid nodules. *Pediatr Radiol* 2018; 48: 74-84.

5. Argüelles I, Tofé S. Tratamiento no quirúrgico de los nódulos tiroideos benignos sintomáticos. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2022; 69: 655-6.

6. Tofé S, Argüelles I, Forteza A, Alvarez C, Repetto A, Masmiquel L, et al. Age-standardized incidence, mortality rate and trend changes of thyroid cancer in the Balearic Islands during the 2000-2020 period: a population-based study. *Eur Thyroid J* 2023; ETJ-22-0183. Epub ahead of print.

PATOLOGÍA TIROIDEA

Graves' disease in the young – where are we going?

Enfermedad de Graves en los jóvenes: ¿hacia dónde vamos?

Tim Cheetham

*Professor of Paediatric Endocrinology and Honorary Consultant Paediatric Endocrinologist
Newcastle University and the Great North Children's Hospital, Newcastle upon Tyne, UK*

Introduction

In the 1940's Wilfred Sheldon - one of the first doctors to focus exclusively on the care of paediatric patients in the UK - described the management of 'Exophthalmic goitre' in his textbook 'diseases of infancy and childhood'¹. In this book he describes the management of Exophthalmic goitre (Graves' disease) as bed rest and ensuring the child consumes a nutritious diet with iodine under the care of a skilled nursing team. More severe cases could be treated with X-ray exposure with partial thyroidectomy considered in children when a trial of the above measures had not worked. 80 years have now elapsed and it can be argued that little has changed with the components of management described then being similar to those in use today. Care by a highly skilled health professional team is important if one is to reduce the likelihood of a thyrotoxic crisis; a nutritious diet is still under scrutiny as a means of improving outcome with interest in nutrients such as selenium; iodine is still used as an antithyroid drug when preparing patients for surgery or indeed as a component of longer-term treatment; radioactivity and surgery remain key treatment modalities. Novel approaches to management are required if children are to enter adulthood without being on thyroxine replacement for life.

Graves' disease presentation

The clinical features of a young person presenting with Graves' disease are extremely varied with behavioural, gastrointestinal as well as cardiovascular symptoms and signs resulting in referral to a range of different specialty teams. When the diagnosis is made it sometimes becomes clear that patients have been

thyrotoxic for many months or even years. Not all patients lose weight and not all have a prominent goitre. Abnormal neurodevelopmental or a deterioration in school performance are striking features in some children^{2,3}. Subtle eye signs are frequently present in young people but severe Graves' orbitopathy are relatively uncommon.

The pathological biochemical and immunological 'signature' of Graves' disease is the presence of elevated thyroid hormone concentrations, notably Free T₃, a suppressed thyroid stimulating hormone concentration (TSH) and the presence of stimulating antibodies to the TSH receptor (TSHR), usually measured as thyroid receptor antibodies (TRAb). Graves' disease in the young is different to adults with different underlying genetic predisposition⁴ and more profound biochemical disturbance at the time of diagnosis. Medical management is more challenging as discussed below.

Management summary

Initial therapy will usually involve the thionamide antithyroid drugs (ATDs) carbimazole (CBZ) or methimazole (MMZ). Beta blockade may be appropriate in more severe, symptomatic cases in the first weeks post-diagnosis. Propylthiouracil (PTU) should be avoided in the young because of the risk of liver failure⁵. Patients need thyroid function monitoring regularly in the initial phase but the frequency between appointments can be increased when patients are clinically and biochemically euthyroid. Unfortunately, remission rates after a course of ATD are lower in young people and yet there is an increased likelihood of CBZ side-effects when compared to adult patients.

When ATD is stopped then patients who relapse usually do so in the first 12 months.

ETA guidance

In 2022 the European thyroid association (ETA) published guidelines aimed at providing a more detailed framework for those managing young people with GD. A key reason for age-specific guidelines is the fact that the benefits versus risks of each treatment modality are different in the young⁶. A small, selected number of learning points, linked to the guideline content, are detailed below.

Antithyroid drug

The ETA guidance highlights the following issues:

1. At baseline one should make sure that the young person does indeed have Graves' disease. Measuring Free T3 can help because Graves' disease is characterised by free T3 excess and an elevated FT4. Marginal FT3 increase in the context of an elevated FT4 is more typical of Hashimoto's thyroiditis.
2. A suppressed or unrecordable TSH, marked Free T3 increase and an elevated TRAb titre is diagnostic of GD.
3. Measuring a full blood count (including a neutrophil count) and liver function tests before CBZ/MMZ is commenced is important because a relatively low WCC and raised ALT can be a consequence of thyroid hormone excess rather than thionamide treatment.
4. A dose titration approach to ATD administration should be used in most patients because of the reduced risk of adverse events with what is usually a lower dose of drug⁷. Another advantage of dose titration of antithyroid drug treatment (not specifically mentioned in the ETA guidance) is that the CBZ dose used to maintain euthyroidism will reflect disease activity and as such provides a signal regarding disease status.
5. The risk of substantial weight gain observed in some patients needs to be discussed with families at an early stage⁸.
6. Ideally treat patients for at least 3 years before considering stopping ATD and only do so if the TRAb titre has normalised.

Patients who relapse and become thyrotoxic again when medication is stopped have the option of returning to ATD treatment or opting for definitive treatment with surgery or radioiodine RAI).

Surgery

Much has been written about the importance of surgical expertise and many surgeons who undertake thyroid surgery on a weekly basis will be based in primarily in adult services rather than paediatric services. ETA guidance highlights the fact that complications such as long-term hypoparathyroidism and persistent voice change are very uncommon (less than 1% of patients) in skilled hands. Total thyroidectomy is the operation of choice and patients will therefore require long-term thyroid hormone replacement. Paediatric patients who might benefit from thyroidectomy include younger patients who have developed ATD side-effects and patients with a large goitre who fail to remit after a course of ATD.

Radioiodine

Advocates of radioiodine (RAI) therapy highlight the excellent short-term safety record of this treatment modality. The ETA guideline suggests that RAI should be avoided in the under-fives and only used as a last resort in the 5-10 year old age group. RAI is deemed to be appropriate therapy in children older than 10 years of age. The key disadvantages of RAI treatment include the initial 2 weeks when close contact with other people is to be avoided and the fact that hypothyroidism is not instantaneous. Concerns about the impact of RAI exposure on long-term cancer risk may be a concern for families and are hard to quantify accurately. Whilst the increase in cancer risk is likely to be relatively small it cannot be ignored completely when discussing RAI therapy with patients. The scope for a 15 year old patient with GD to develop cancer related to ionising radiation is likely to be greater than a 75 year old – in part because of the increased life-expectancy post-treatment. The ETA guideline recommends that the RAI dose be calculated based upon the thyroid gland weight or on the basis of an uptake scan rather than a 'fixed-dose' approach.

Quality of life

Quality of life in young people with GD is, perhaps not surprisingly, reduced when compared to healthy young people⁹. Adult studies have shown that quality of life in people on long-term thyroid hormone replacement following thyroidectomy or RAI is also suboptimal and reduced when compared to treatment with antithyroid drug. Whilst directing a young person towards surgery may be seen as management failure, it is worth noting that young people do not regret this course of action and many feel that they should have taken this route sooner⁹. Strategies to increase long term remission with fewer patients requiring long term thyroid hormone replacement are, nevertheless, an exciting prospect.

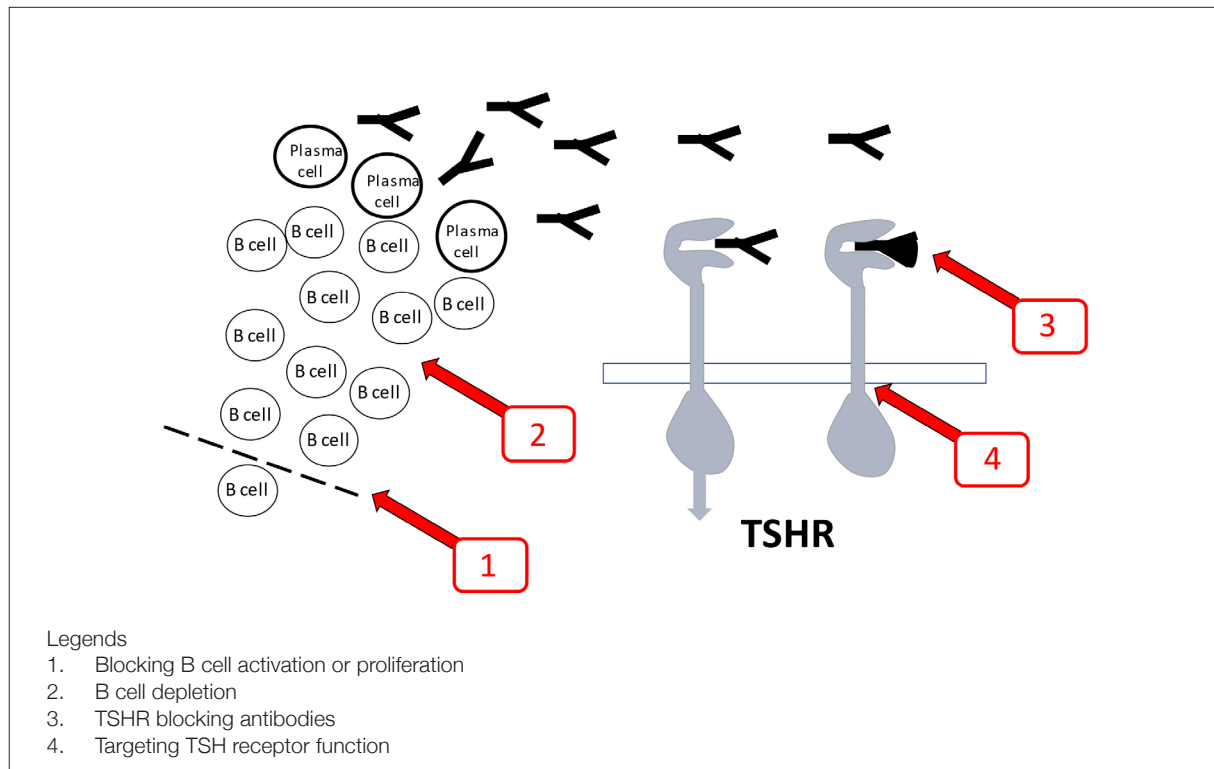


Figure 1. Novel therapeutic avenues in Graves' hyperthyroidism.

Novel approaches to management (Figure 1)

Novel therapeutic strategies in GD aim to prevent the generation of pathogenic TRAb antibodies, the subsequent interaction between TRAb and the TSH receptor or to prevent downstream signalling following antibody-binding. Strategies to prevent plasma cell antibody generation might involve preventing B cells from being activated in the first place or targeting the B cell or plasma cell at a later stage of development. The strategies below do not represent a comprehensive list of novel approaches explored in recent years but provide a flavour of some of the investigations conducted in this disease area.

TSHR immunotherapy

Desensitising the immune response to a particular antigen has shown some promise in type 1 diabetes¹⁰ and is a potential strategy in other autoimmune diseases such as GD. In a phase I study, a TSHR peptide preparation was administered by subcutaneous injection every 2 weeks for 18 weeks to patients with newly presenting, mild Graves' disease¹¹. The peptide preparation contained two synthetic peptides that were closely related to sections of the TSHR. The biochemistry improved in 7 of 10 patients with little in the way of side-effects apart from local reactions at the site of peptide administration. There was a significant correlation between changes in

free T3 concentrations and changes in TRAb (both thyroid binding inhibitory immunoglobulin, TBII and thyroid stimulating antibody, TSAb). Phase II studies will hopefully follow. A key advantage of this strategy is that side effects are likely to be minimal and in particular it should not alter the ability of the immune system to respond to pathogens.

Targeting the B cell

Disrupting B cell activation or proliferation

The anti-CD40 monoclonal antibody, Iscalimab targets the CD40–CD154 co-stimulatory pathway, resulting in attenuation of the B cell activation signal. In a recent study 15 adult patients with untreated GD were given five doses of intravenous Iscalimab over a 12-week period¹². During the 24-week follow-up period TRAb concentrations fell in all patients and 7 (47%) developed normal free triiodothyronine (FT3) and FT4 levels, without a need for additional ATD during this period. All treatment-related side-effects were mild or moderate and resolved by the end of the trial. Two patients with GO whose hyperthyroidism responded to Iscalimab had an improvement in their eye symptoms and signs. Unfortunately, after the 24-week follow-up period, 4 of the 7 patients deemed responders relapsed and 3 of these patients then required low dose ATD medication.

Blocking B cell activation

B cell activating factor (BAFF) is a member of the tumour necrosis factor (TNF) family of cytokines and has a key role in the activation, differentiation and survival of B cells. The BAFF monoclonal antibody, belimumab, antagonises the activity of BAFF and prevents B cell proliferation and antibody generation. Patients with GD have increased thyroidal expression of BAFF and so this signalling pathway is a logical target for agents such as biologics¹³. Belimumab treatment is currently under investigation in a randomised controlled trial (RCT) recruiting GD patients with orbitopathy (EudraCT 2015-002127-26).

B cell depletion

Monoclonal antibodies that deplete B cells or plasma cells can theoretically alter disease course by impacting on B cell numbers and associated antibody production. B cell modulation of T cell function is an important consideration in this context because there are potential mechanisms whereby the impact of a monoclonal on antibody production leads to a long-lasting alteration in lymphocyte behaviour.

Rituximab (RTX) was originally reported to have efficacy in controlling rheumatoid arthritis (RA) and it has been used in other disorders such as myasthenia gravis (MG), haemolytic anaemia and systemic lupus erythematosus. RTX has been used extensively in young people. Several groups have investigated the use of RTX in Graves' hyperthyroidism with Fassi et al¹⁴ reporting a prospective study of 20 patients with Graves' disease where they compared short-term MMZ treatment with or without RTX. The team demonstrated some efficacy with sustained remission in the RTX group (4/10 patients) after a mean of 23 months follow-up. RTX appeared to be most effective in those with low TRAb levels¹⁴. A recent single arm proof of concept trial showed that a single dose of RTX improved remission rates in 27 young people, aged 12-20 years old with GD. 48% of patients were in remission one year following a 12-month course of ATD. This contrasts with a figure of 20 to 30% usually seen after a 3-year course of ATD. The combination of RTX and ATD was well-tolerated with no serious side-effects linked to treatment¹⁵. Thus, RTX showed a clear signal of efficacy in modulating the natural history of Graves' disease in children.

Targeting the TSHR - blocking antibodies and small molecule TSHR antagonists

A logical goal when tackling the impact of the pathogenic antibodies in GD, TRAb, is to target the TSHR. A monoclonal TSHR-blocking antibody (K1-70) has been given on compassionate grounds to a patient whose metastatic follicular thyroid cancer was being driven by TRAb antibodies associated with co-existing

GO¹⁶. The response in terms of thyroid stimulating activity in the serum was profound with benefits in terms of cancer progression and eye disease. There is an ongoing phase 1 trial (NCT02904330) of K1-70 in treatment naïve Graves' patients.

A number of small molecule agonists and antagonists have been developed and have the potential to directly stimulate or inhibit TSHR signaling^{17,18}. These compounds have been studied *in vitro* and *in vivo* with experiments suggesting that, as an example, TSH-stimulated cAMP production can be reduced. One of the concerns with these agents is their specificity because there is the potential to impact on signalling of other G-protein coupled receptors such as the follicle stimulating hormone receptor (FSHR) and luteinising hormone/chorionic gonadotropin receptors (LH/CGRs). These compounds are expected to be active orally and because of their precise targeting to the TSHR may be suitable for long-term administration. None of these compounds have been trialed in man yet.

Outstanding questions

Standard treatment with ATD as well as other therapies including immunomodulators can affect the levels of the pathogenic antibodies (TRAb). What is not clear is the extent to which immunomodulation has the potential to improve remission rate in the long-term. One might expect that, for example, following B cell depletion repopulation of the B cell lineage will result in relapse but the fact that some people remit following standard treatment with thionamide medication and the fact that altering B cell numbers can alter T-cell behaviour provides the prospect that longer term tolerance can occur.

When a young person with GD is considering treatment options in future there will hopefully be additional therapies besides MMZ or CBZ that can impact on antibody production and improve long-term remission rates whilst at the same time leaving the ability of the immune system to tackle infection intact.

References

1. Wilfred Sheldon. Disease of infancy and childhood. Fifth Edition 1948, J and A Churchill. Ltd, London.
2. Lane LC, Wood CL, Cheetham T. Graves' disease: moving forwards. Arch Dis Child. 2022: archdischild-2022-323905.
3. Sohal AP, Dasarathi M, Lodh R, Cheetham T, Devlin AM. Speech and language delay in two children: an unusual presentation of hyperthyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab. 2013;26(11-12):1171-4.
4. Lane LC, Kuś A, Bednarczyk T, Bossowski A, Daroszewski J, Jurecka-Lubieniecka B, et al. An

- intronic HCP5 variant is associated with age of onset and susceptibility to Graves disease in UK and Polish cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105:e3277–84.
5. Rivkees SA, Mattison DR. Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. *N Engl J Med*. 2009; 360(15):1574-5.
6. Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, Eckstein A, Pearce SH, Léger J, et al. 2022 European thyroid association guideline for the management of pediatric Graves' disease. *Eur Thyroid J* 2022;11: e210073.
7. Wood CL, Cole M, Donaldson M, Dunger DB, Wood R, Morrison N, et al. Randomised trial of block and replace vs dose titration thionamide in young people with thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol*. 2020 Dec;183(6):637-45.
8. Wood CL, Morrison N, Cole M, Donaldson M, Dunger DB, Wood R, et al. Initial response of young people with thyrotoxicosis to block and replace or dose titration thionamide. *Eur Thyroid J*. 2022;11:e210043.
9. Lane LC, Rankin J, Cheetham T. A survey of the young person's experience of Graves' disease and its management. *Clin Endocrinol* 2021;94:330–40.
10. Alhadj Ali M, Liu YF, Arif S, Tatovic D, Shariff H, Gibson VB, et al. Metabolic and immune effects of immunotherapy with proinsulin peptide in human new onset diabetes. *Sci Transl Med*. 2017; 9(402):eaaf7779.
11. Pearce SHS, Dayan C, Wraith DC, Barrell K, Olive N, Jansson L, et al. Antigen-Specific Immunotherapy with Thyrotropin Receptor Peptides in Graves' Hyperthyroidism: A Phase I Study. *Thyroid*. 2019; 29(7):1003-11.
12. Kahaly GJ, Stan MN, Frommer L, Gergely P, Colin L, Amer A, et al. A Novel Anti-CD40 Monoclonal Antibody, Iscalimab, for Control of Graves Hyperthyroidism-A Proof-of-Concept Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):dgz013.
13. Lin JD, Wang YH, Fang WF, Hsiao CJ, Chagnaadorj A, Lin YF, et al. Serum BAFF and thyroid autoantibodies in autoimmune thyroid disease. *Clin Chim Acta*. 2016; 462:96-102.
14. El Fassi D, Nielsen CH, Bonnema SJ, Hasselbalch HC, Hegedüs L B lymphocyte depletion with the monoclonal antibody rituximab in Graves' disease: a controlled pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(5):1769-72.
15. Cheetham TD, Cole M, Abinun M, Allahabadia A, Barratt T, Davies JH, et al. Adjuvant Rituximab-Exploratory Trial in Young People With Graves Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107(3):743-54.
16. Furmaniak J, Ryder M, Castro M, Wentworth M, Algeciras A, Morris J, et al. Blocking the TSH receptor with the human monoclonal autoantibody K1-70(TM) improves Graves' ophthalmopathy and aids control of advanced follicular thyroid carcinoma-results of long-term treatment under the first in human single patient expanded use therapy. *Eur Thyroid J*. 2018;7 (suppl 1):(Abstract P22).
17. Neumann S, Huang W, Eliseeva E, Titus S, Thomas CJ, Gershengorn MC. A small molecule inverse agonist for the human thyroid-stimulating hormone receptor. *Endocrinology*. 2010;151(7):3454-9.
18. Neumann S, Nir EA, Eliseeva E, Huang W, Marugan J, Xiao J, et al. A Selective TSH Receptor Antagonist Inhibits Stimulation of Thyroid Function in Female Mice. *Endocrinology*. 2014;155(1):310-4.

Tratamiento de la talla baja durante la pubertad

Treatment of short stature during puberty

José Ignacio Labarta Aizpún, Antonio de Arriba Muñoz, Anunciación Beisti Ortego, Marta Ferrer Lozano, Marta Vara Callau

Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Resumen

El tratamiento de la talla baja durante la pubertad es un área de dificultad, debido a que la fusión de los cartílagos de crecimiento y la aceleración de la edad ósea limitan el tiempo residual de crecimiento. La optimización del tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) se fundamenta en conseguir el mejor crecimiento posible durante la prepubertad, ya que la ganancia de talla es escasa durante el período puberal. Se han usado diferentes estrategias para aumentar el potencial de crecimiento durante la pubertad: uso de rhGH en dosis altas, tratamientos para retrasar la aceleración de la maduración ósea, como los análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante o los inhibidores de la aromatasa, o una combinación de ambas. Se realiza una revisión del tema con referencia a los resultados de las diferentes modalidades terapéuticas a talla adulta en diferentes situaciones clínicas de talla baja patológica.

Palabras clave: análogos de la LHRH. Hormona de crecimiento. Inhibidores de la aromatasa. Pubertad. Talla baja.

Abstract

Treatment of short stature during puberty is a difficult challenge due to the fusion of the epiphyseal cartilages and progressive bone age acceleration which limits time available for growth. Optimizing therapy with rhGH relies on the duration of treatment during prepuberty due to the limited height gain obtained during puberty. Different strategies have been used in order to increase growth potential during puberty

which include either indicating high-dose rhGH, treatments that arrest bone age maturation such as LHRH analogues or aromatase inhibitors, or a combination of both. In this article we review the state of the art with special focus on long-term results of the different options of treatment in different conditions associated with pathological short stature.

Key Words: aromatase inhibitors. LHRH analogues. Puberty. rhGH. Short stature.

El tratamiento del niño con retraso de crecimiento durante la pubertad es un área de dificultad en la práctica clínica. El pediatra endocrino se encuentra en muchas ocasiones con pacientes con talla baja al inicio o durante la pubertad y debe decidir si procede o no tomar una opción terapéutica. Al margen de la etiología del retraso de crecimiento, las posibilidades de aumentar el potencial de crecimiento durante la pubertad están limitadas por la inexorable progresión de la fusión de los cartílagos de crecimiento, que limita el tiempo residual de crecimiento. La experiencia clínica dicta que es muy difícil corregir un déficit de talla durante la pubertad¹.

Pubertad, estrógenos y talla adulta

El 87% de la talla adulta se alcanza antes del inicio del desarrollo puberal y ello explica que, cuando se indica un tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH), se pretenda conseguir su máxima optimización durante el período prepuberal. Por el contrario, el incremento de talla durante la pubertad solamente supone el 17 y el 12% de la talla adulta de los varones y mujeres, respectivamente, y esta diferencia de porcentajes explica en

gran medida la diferencia de talla adulta entre ambos sexos. Dado que muchos pacientes se presentan tardíamente con una talla baja severa en el inicio de la pubertad, uno de los objetivos es cómo incrementar este porcentaje de ganancia de talla durante la pubertad^{1,2}.

El brote de crecimiento puberal, es decir, la ganancia total de talla desde el punto de inflexión de la velocidad de crecimiento hasta la talla adulta, no es un valor fijo y constante, sino que admite una variabilidad y se sabe que se relaciona negativamente con la edad de inicio de la pubertad³. De manera similar, el pico de máximo crecimiento también se relaciona negativamente y es menor cuanto más tarde sea la edad de inicio. Esta variabilidad ofrece un mecanismo compensatorio a talla adulta, de manera que los niños que inician antes la pubertad crecen menos durante la edad prepuberal y más durante la pubertad, y, al contrario, los que la empiezan tarde, crecen más en el período prepuberal y menos durante la pubertad. Este mecanismo compensatorio se cuestiona si es completo y todavía existe la discusión sobre si los que inician la pubertad en el extremo temprano de la normalidad terminan con una talla más baja que los que la inician en el extremo más tardío de la normalidad. En este sentido, dos estudios españoles han ofrecido luz en este tema^{4,5}, y ambos indican cómo dentro de la variabilidad aceptada como normal, la edad de inicio de la pubertad no afecta a la talla adulta, ya que los que la inician antes tienen un brote más intenso y de más duración que los que la inician tarde; se demuestra una asociación inversa compensatoria entre edad en el inicio de la pubertad y la intensidad y la duración de la pubertad, de modo que la talla adulta alcanzada sería independiente de la edad de inicio de la pubertad. Por el contrario, un estudio realizado en una serie de niñas seguidas longitudinalmente (n = 2.379) indica que las mujeres que tienen la menarquia tardía (>12,9 años) tienen una talla adulta 2,6 y 1,7 cm superior en comparación con las mujeres con menarquia temprana (<11,7 años), en mujeres caucásicas y de origen africano, respectivamente⁶.

Además de la variabilidad en el inicio de la pubertad, también hay que considerar la variabilidad en su progresión (*tempo*). En este sentido, un punto importante que se debe valorar es la concordancia entre el brote y el estadio puberal de Tanner. En las mujeres, el pico de máximo crecimiento ocurre habitualmente en el primer año del desarrollo puberal (B2), mientras que en los varones ocurre más tardíamente, a lo largo del segundo año de desarrollo puberal (G3). Sin embargo, se acepta también una variabilidad individual en este sentido, ya que no siempre se cumple este patrón. Coste et al⁷ han estudiado este fenómeno y encuentran que, en las niñas, el pico de máxima velocidad de crecimiento se realiza en el estadio B2 en el 40%, en el B3 en el 30%, en el B4 en el 20% y un

10% lo realizan en el B1, antes de iniciar el desarrollo mamario. Por el contrario, en los varones, el 60% lo hace en el estadio G3, el 28% en el G4, el 8% en el G2 y el 4% en el G5. Los mecanismos que explican esta variabilidad en el desarrollo puberal son desconocidos, pero, en parte, estarían en relación con la acción de la testosterona y el estradiol sobre el cartílago de crecimiento.

Otro componente importante del brote puberal es la cantidad de tejido graso presente. Se conoce cómo la obesidad se asocia con una aceleración del crecimiento y de la pubertad, posiblemente en relación con la aromatización de los andrógenos suprarrenales y gonadales a nivel del tejido adiposo. Se ha demostrado una asociación inversa entre ganancia de índice de masa corporal entre los 2 y 8 años y brote puberal, de manera que, por cada incremento adicional de un punto de índice de masa corporal, se produce una pérdida de estirón puberal de 0,5 cm en las niñas y de 0,9 cm en los varones³.

Los esteroides sexuales tienen un efecto dual sobre el crecimiento; por un lado, estimulan la producción de GH y el brote puberal, y, por otro, son los principales responsables del cierre del cartílago de crecimiento tanto en los varones como en las mujeres. Existen diferentes observaciones clínicas que apoyan la idea de que la talla adulta es dependiente del *tempo* y del nivel de exposición del cartílago de crecimiento a los estrógenos. Pacientes con elevada exposición alcanzan una menor talla adulta de la genéticamente esperada, como ocurre en la pubertad precoz, y, a la inversa, pacientes con menor exposición, como en el hipogonadismo, alcanzan una talla adulta relativamente elevada. Las observaciones clínicas en pacientes con resistencia a la acción de los andrógenos y de los estrógenos o con deficiencia de aromatasa indican que el estradiol es el factor hormonal determinante en la maduración del cartílago de crecimiento, tanto en el varón como en la mujer. El nivel de estrógenos es el principal factor responsable de la fusión de las fisas de crecimiento, tal y como se observa en pacientes con deficiencia del receptor de estrógenos (insensibilidad) o con menor síntesis de estrógenos (deficiencia), que alcanzan una talla adulta elevada, ya que la maduración ósea se mantiene muy retrasada a pesar de haber alcanzado la edad adulta^{8,9}.

Igualmente se conoce la existencia de una curva bifásica en la relación dosis-respuesta entre los niveles de estrógenos y la velocidad de crecimiento, de manera que unos niveles bajos de estrógenos incrementan la velocidad de crecimiento, mientras que dosis altas la inhiben. Una consecuencia de esta relación bifásica con el crecimiento es que una supresión parcial de la exposición a los estrógenos es más beneficiosa para estimular el crecimiento que una supresión total. El dimorfismo sexual en la edad de

inicio del brote puberal y la aparición más tardía en el varón que en la mujer se debe fundamentalmente a la necesidad, en el varón, de alcanzar un nivel umbral determinado de estradiol tras la aromatización de la testosterona^{8,10}.

Los estrógenos tienen un efecto directo e indirecto a nivel del esqueleto; estimulan la expresión de proteínas encargadas de suprimir la resorción ósea la producción de células precursoras de osteoblastos y previenen la apoptosis de los osteoclastos. El receptor α de los estrógenos es el receptor más abundante en el hueso, y existen datos clínicos y experimentales que demuestran cómo los estrógenos, a través del receptor α , son el principal agente regulador de la fusión epifisaria, tanto en varones como en mujeres. Los estrógenos también son fundamentales para la osificación endocondral del cartilago de crecimiento. Estudios experimentales indican que la abolición *knock out* del receptor α conlleva una mayor altura de la placa de crecimiento, en comparación con el modelo salvaje, y un crecimiento más prolongado, muy similar a lo que se observa en el modelo humano con deficiencia del receptor de estrógenos. Los estrógenos aceleran el proceso de senescencia del cartilago de crecimiento a través de estimular el agotamiento de la proliferación de los condrocitos y la disminución de las células progenitoras de condrocitos en la zona de reposo, lo que determina una estimulación de la senescencia del cartilago^{11,12}. Además de los factores endocrinos, también se conocen factores genéticos que intervienen en la maduración del cartilago de crecimiento durante la pubertad³.

Con el fin de incrementar el potencial de crecimiento durante la pubertad se han usado diferentes estrategias. En sentido amplio, se puede afirmar que existen tres opciones terapéuticas para incrementar la talla adulta en pacientes con retraso de crecimiento: el uso de rhGH; las terapias para disminuir la exposición del cartilago de crecimiento a los estrógenos con objeto de retrasar la maduración ósea e incrementar el potencial de crecimiento, bien a través de los análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (α -LHRH) o de los inhibidores de la aromataza (IA); y una combinación de ambas, especialmente si la talla del paciente al inicio de la pubertad es muy patológica^{1,2}.

Efecto del aumento de dosis de hormona de crecimiento

Debido a que la producción de GH aumenta más del doble durante la pubertad, una opción a considerar es pensar que el aumento de dosis durante la pubertad se podría acompañar de una mayor ganancia de talla. En el déficit de GH (DGH), el rango terapéutico de dosis aprobado por la Food and Drug Administration oscila entre 0,2 y 0,3 mg/kg/semana, lo que supone entre 0,028 y 0,042 mg/kg/día, mientras que, para la

Agencia Europea de Medicamentos, el rango de dosis se sitúa entre 0,025 y 0,035 mg/kg/día, por lo que en la pubertad se podría aumentar la dosis en función de la respuesta.

Se han publicado diferentes estudios en relación con el uso de dosis altas de GH durante la pubertad. Mauras et al¹³, al comparar dos grupos de pacientes con DGH tratados con dosis convencionales (0,3 mg/kg/semana) frente a dosis altas (0,7 mg/kg/semana), demostraron que, tras tres años de tratamiento, la diferencia en casi talla final entre ambos grupos fue de +4,6 cm a favor del grupo de dosis altas, y estos resultados fueron incluso mejores para los pacientes tratados más de 4 años con un incremento medio de +5,7 cm. La última talla fue de $-0,7 \pm 0,9$ desviaciones estándar (DE) en el grupo convencional y de $0 \pm 1,2$ DE en el grupo de dosis altas, lo que demuestra un efecto beneficioso de las dosis altas. En este estudio no se encontró que las dosis altas se asociaran a una mayor aceleración de la edad ósea ni del *tempo* puberal, tal como habían comunicado previamente otros autores¹⁴⁻¹⁶. El estudio de Riddick et al¹⁷ observa que el incremento progresivo de la dosis de rhGH en varones durante la pubertad, desde 0,3 mg/kg/semana hasta un máximo de 0,6 mg/kg/semana, supone un incremento de talla adulta de +0,49 DE y de +3,6 cm para los pacientes con un mínimo de tres años de tratamiento y de +0,54 DE y de +3,9 cm para los que tienen un mínimo de cuatro años de tratamiento, en relación con el grupo que mantuvo una dosis fija de 0,3 mg/kg/semana durante toda la pubertad. Otros autores han comunicado un efecto beneficioso de dosis altas y demuestran en el DGH idiopático una asociación dependiente de la dosis entre el incremento de factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) y la ganancia de talla durante la pubertad, de manera que los pacientes que reciben una dosis alta (67 μ g/kg/día) presentan una mayor ganancia de talla durante la pubertad y una mejor talla adulta que los pacientes con dosis convencionales (33 μ g/kg/día), si bien existe una variabilidad importante en la respuesta y ambos grupos alcanzan una talla adulta acorde a su talla genética. La administración de la dosis diaria fraccionada en dos inyecciones de 33 μ g/kg no mejora la respuesta en comparación con la administración en una dosis única de 67 μ g/kg/día. Estos estudios sugieren que es posible una normalización de la talla adulta durante la pubertad y que el uso de dosis altas podría ser una opción en pacientes con diagnóstico tardío y talla baja en edad peripuberal o en los que no han normalizado la talla a pesar del tratamiento durante la prepubertad¹⁸⁻²⁰.

Por el contrario, otros autores^{14,21,22} no encuentran diferencias significativas en la ganancia de talla durante la pubertad en el DGH en función de la dosis utilizada al comparar una dosis de 0,025 mg/kg/día (15 UI/m²/semana) frente a 0,05 mg/kg/día (30 UI/

m²/semana), si bien se observa un efecto moderado a favor de las dosis altas y los autores proponen la búsqueda de otras estrategias terapéuticas, como puede ser optimizar el tratamiento en la edad prepuberal o modificar el tempo puberal de los pacientes. El uso de dosis altas se asocia con una mayor prevalencia de niveles de IGF-I por encima de la normalidad, lo que exige una monitorización más exhaustiva por el riesgo que supone a largo plazo mantener unos niveles elevados de IGF-I. En general, se podría decir que el uso de dosis altas frente a dosis convencionales supone un incremento de talla adulta de +0,4 DE, que corresponde aproximadamente a +2,4 cm, por lo que algunos autores discuten su coste-efectividad debido al elevado coste del tratamiento y a la dudosa relevancia que significa en la vida real ese moderado, pero significativo, incremento de talla²³.

El uso de dosis altas durante la pubertad en los pacientes con talla baja nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) también ha sido estudiado. El estudio de Boonstra et al no ha demostrado una ganancia significativa de talla durante la pubertad, si bien los varones ganaron 4,4 cm más en el grupo de dosis altas, ni de talla adulta²⁴. Por el contrario, el estudio centroeuropeo de Lem et al²⁵ analiza el efecto de dos tipos de dosis de rhGH (1 mg/m²/día frente a 2 mg/m²/día) en una población de PEG tratados con rhGH a una edad de inicio de 11,2 años y encuentra que el grupo tratado con dosis altas alcanza una talla adulta y una talla adulta corregida para la talla genética significativamente superior (-1.5 DE frente a -2,1 DE y -0.7 DE frente a -1,1 DE, respectivamente), y que este efecto positivo no dependía de otros factores de confusión, como sexo, edad o talla en el inicio, años de tratamiento en la edad prepuberal o talla genética.

Diversos autores y estudios han analizado los factores que determinan la ganancia de talla durante la pubertad en respuesta al tratamiento con rhGH en el DGH. El 70% de la variabilidad de la ganancia total durante la pubertad se puede explicar en base a cuatro predictores, que son, por orden de importancia, sexo (los varones tienen mayor ganancia que las mujeres), edad cronológica y edad ósea en el inicio de la pubertad (asociación negativa), distancia de la talla en DE respecto a la talla media parental en el inicio de la pubertad (asociación positiva) y dosis media de GH (asociación positiva)²⁶. En el DGH, el impacto que ejerce la dosis de rhGH en el brote puberal es mucho menor que el que tiene sobre la ganancia de talla en la edad prepuberal, lo que indica que el brote puberal es poco dependiente de la dosis y que el uso de dosis altas debería ser individualizado en función de la gravedad del retraso de cada paciente. En otras condiciones asociadas a retraso de crecimiento, como talla baja asociada a PEG, síndrome de Turner o talla baja idiopática (TBI), los factores que determinan el brote

puberal durante el tratamiento con rhGH son muy semejantes a los encontrados en el DGH²⁷.

Los grupos de expertos consideran la opción de incrementar la dosis de rhGH en casos de talla baja severa al inicio de la pubertad ó cuando dosis menores no son capaces de alcanzar los resultados esperados, siempre con una monitorización estrecha de los niveles de IGF-I^{1,2}.

Uso de los análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante

Si el principal factor que motiva la aceleración de la maduración ósea y el cierre del cartilago de crecimiento es la acción de los esteroides sexuales, una opción a considerar es el uso de a-LHRH con el fin de retrasar este proceso. Existen suficientes evidencias que indican cómo los a-LHRH pueden detener la pubertad, retrasar la maduración ósea y el cierre epifisario, e incrementar la talla adulta en pacientes con pubertad precoz central. Los resultados observados en esta situación y la esperanza de que retrasando la pubertad se conseguiría un incremento de talla adulta han llevado a la utilización de los a-LHRH en otras condiciones, como TBI o pubertad adelantada con afectación del pronóstico de crecimiento²⁸.

Talla baja idiopática

Muy pocos estudios han analizado el uso de a-LHRH en niños con TBI y pobre pronóstico de crecimiento. El estudio de Carel et al²⁹ observa que en niñas con TBI el tratamiento con a-LHRH durante un período de 2 años supone un incremento muy escaso de talla respecto al pronóstico de crecimiento inicial que no justificaría su uso. El estudio de Yanovski et al³⁰ analiza esta misma situación en un grupo de pacientes con talla baja de diferentes causas mediante un ensayo clínico aleatorizado (a-LHRH durante 3,5 años frente a placebo 2,1 años) y encuentran que el grupo tratado alcanza una talla significativamente superior al no tratado (-2,2 ± 1,1 DE frente a -3,0 ± 1,2 DE, respectivamente), con un incremento de talla de +0,6 DE o de +4,2 cm en relación con el pronóstico de crecimiento inicial. En este estudio se observó que el grupo tratado presentó una significativa menor densidad mineral ósea que se mantuvo tras suspender el tratamiento, por lo que los autores concluyeron que este tratamiento no se puede indicar de manera rutinaria como tratamiento de la TBI. Una limitación de este estudio es la heterogeneidad de la población incluida y la presencia de pacientes en tratamiento con rhGH en ambos grupos. Estos dos estudios ofrecen datos discrepantes en lo que a ganancia de talla significa, pero han permitido evidenciar que el uso de a-LHRH detiene la progresión de la maduración ósea y disminuye la velocidad de crecimiento, y que la efectividad del tratamiento está muy en relación con la duración del mismo, lo que demuestra la ineficacia

de tratamientos cortos inferiores a dos años. Khawaja et al, en un estudio retrospectivo, han demostrado efectos beneficiosos en niñas, pero no en niños, sobre la talla adulta y en relación con el pronóstico de crecimiento³¹, pero con un modesto impacto clínico. Este estudio tiene limitaciones metodológicas, ya que el grupo control no estaba ajustado en relación con el grupo que recibió tratamiento y los niños tratados fueron solamente siete, frente a las niñas, que fueron 21. En este tipo de situaciones de TBI con pubertad de aparición a una edad normal, se debe valorar el impacto que supone detener la pubertad durante 3-4 años a nivel psicológico y, dado el limitado efecto sobre la talla adulta y los posibles efectos secundarios, se cuestiona su indicación y su coste-beneficio, por lo que en la actualidad no se contempla como opción terapéutica^{32,33}.

Pubertad adelantada

La pubertad que se inicia en el extremo adelantado de la normalidad es un motivo frecuente de consulta. Muchas veces surge la pregunta sobre la indicación o no del uso de a-LHRH por la posible afectación psicológica de la niña y/o por la afectación del pronóstico de talla adulta. Se han realizado dos estudios aleatorizados con grupo control^{34,35} y ambos han mostrado la ausencia de eficacia del tratamiento para mejorar la talla adulta. Otros estudios abiertos no aleatorizados han encontrado resultados similares³⁶⁻³⁸. Algunos autores encuentran que las pacientes tratadas alcanzan su pronóstico de crecimiento inicial, mientras que las no tratadas no lo hacen³⁹. La eficacia del tratamiento con a-LHRH está muy en relación con la duración del tratamiento^{29,30}. Un metaanálisis⁴⁰ indica que las pacientes con pubertad adelantada alcanzan su talla genética y que el tratamiento con a-LHRH no supone una mejoría de la talla adulta, si bien se indica que las diferencias en los criterios de inclusión, características auxológicas, duración del tratamiento, edad de suspensión de éste y definición de talla adulta pueden afectar a la interpretación de los resultados. No se ha encontrado correlación entre edad ósea o edad cronológica al inicio del tratamiento con los resultados finales, y únicamente se ha establecido una correlación positiva entre talla al inicio del tratamiento y talla genética con la talla adulta alcanzada^{34,37}. Para algunos autores, únicamente se debería considerar esta opción de manera individualizada en niñas con pubertad de inicio adelantada (entre 8 y 9 años) con una progresión rápida de su pubertad que se acompaña de aceleración del crecimiento y de la edad ósea, y que presenten dificultades emocionales³⁶. En este sentido, el factor que se debe considerar no sería el inicio de la pubertad (precoz frente a adelantada), sino más bien el modo de su progresión (rápida frente a lenta), defendiendo la indicación del tratamiento en casos de evolución rápida, tanto en varones (progresión de Tanner II a Tanner III inferior a 1,5 años) como en mujeres (transición entre Tanner II y Tanner III inferior a 1,3 años)^{36,41}.

Los grupos de expertos y de consenso indican que el tratamiento con a-LHRH en niños con talla baja y pubertad normal o adelantada no ha demostrado eficacia significativa y clínicamente relevante para mejorar la talla adulta, por lo que el uso de los a-LHRH fuera de la pubertad precoz no se debería considerar de manera rutinaria³³. En pacientes con pubertad adelantada de progresión rápida, se podría valorar de manera individualizada en función del grado de afectación de la talla adulta^{36,41}.

Uso de análogos de hormona liberadora de hormona luteinizante en combinación con hormona de crecimiento

Déficit de hormona de crecimiento

El tratamiento con rhGH consigue situar la talla adulta en torno a $-1,3$ DE de la media y a $-0,7$ DE de la talla genética⁴², y se ha demostrado una variabilidad importante en la respuesta al tratamiento. La talla adulta se correlaciona con la talla al inicio de la pubertad y los esfuerzos van encaminados a conseguir una talla lo más normal posible antes de iniciar la pubertad, ya que, una vez que se inicia, la ganancia de talla que se obtiene con el tratamiento es limitada⁴³.

Al analizar la pubertad en el DGH en tratamiento se observa que la ganancia de talla durante la pubertad es similar a la de la población normal^{42,44}. El brote de crecimiento puberal se relaciona de manera negativa con la ganancia prepuberal, de manera que, a mayor ganancia prepuberal, menor ganancia de talla durante la pubertad; y se ha observado una correlación positiva entre duración del tratamiento en pubertad y ganancia de talla puberal⁴⁴. El DGH con pubertad espontánea tiene peor talla adulta que cuando asocia un déficit de gonadotropinas o pubertad retrasada, y ello está en relación con una exposición más tardía a los esteroides sexuales⁴⁵.

En los pacientes en los que coexiste un DGH y una pubertad precoz central, el tratamiento combinado supone una ganancia de talla y los pacientes alcanzan una talla adulta acorde con la talla genética⁴⁵. Por ello, en el DGH que se acompaña de una pubertad precoz o de una pubertad normal o adelantada, pero de progresión rápida y con un tempo madurativo acelerado, la respuesta al tratamiento con rhGH puede estar limitada, y en ese contexto puede ser razonable frenar el desarrollo puberal con el uso de a-LHRH. El objetivo es retrasar la progresión puberal y, por consiguiente, la maduración ósea y alargar el tiempo de crecimiento, y, a pesar de atenuar el brote puberal y disminuir la velocidad de crecimiento, mejorar la respuesta a largo plazo. Los estudios a talla adulta son limitados y no todos han encontrado los mismos resultados (Tabla 1).

Tabla 1. Estudios con resultados a talla adulta en pacientes con déficit de GH tratados con rhGH y análogos LHRH.

| Autor, año | Tipo de estudio | Principales resultados |
|--------------------------------|--|--|
| Hibi, 1989 ⁵⁵ | Estudio retrospectivo, multicéntrico DGH G1: rhGH + a-LHRH; varones, $n = 17$; mujeres, $n = 7$ G2: rhGH; varones, $n = 91$; mujeres, $n = 17$ | G1: TA varones $-2,2 \pm 0,6$ DE ^a ; mujeres $-1,9 \pm 0,8$ DE ^a G2: TA varones $-3,4 \pm 1,3$ DE; mujeres $-3,0 \pm 1,5$ DE |
| Adan, 1997 ⁵⁴ | Retrospectivo DGH tras irradiación craneal G1: rhGH + a-LHRH (pubertad adelantada); $n = 24$ G2: rhGH (pubertad normal); $n = 17$ | G1: TA $-0,5 \pm 0,2$ DE G2: TA $-1,3 \pm 0,2$ DE |
| Kohn, 1999 ⁴⁹ | Retrospectivo, multicéntrico DGH G1: rhGH + a-LHRH; varones, $n = 62$; mujeres, $n = 62$ G2: rhGH; varones, $n = 153$; mujeres, $n = 194$ | G1: TA varones $-1,9$ DE; mujeres $-2,2$ DE G2: TA varones $-1,3$ DE; mujeres $-1,6$ DE G1: incremento T: varones $1,0$ DE; mujeres $0,6$ DE G2: incremento T: varones $1,3$ DE; mujeres $1,4$ DE |
| Tanaka, 1999 ⁴⁸ | Retrospectivo DGH $n = 25$, 10 varones; TA $n = 17$, último PTA, $n = 8$ G1: rhGH + a-LHRH G2: rhGH | G1: varones TA $-1,06 \pm 0,56$ DE ^a ; mujeres TA $-0,31 \pm 0,41$ DE G2: varones TA $-2,13 \pm 0,73$ DE ^a ; mujeres TA $-1,11 \pm 1,24$ DE |
| Mericq, 2000 ⁴⁶ | Aleatorizado, tres años DGH sin tratamiento previo G1: rhGH + a-LHRH; $n = 7$ EC, $14,2 \pm 0,5$; EO, $11,5 \pm 0,4$ G2: rhGH $n = 10$; EC $14 \pm 0,4$; EO, $11,0 \pm 0,3$ | G1: TA $-1,3 \pm 0,5$ DE ^a G2: TA $-2,7 \pm 0,3$ DE G1: incremento de T DE $2,7 \pm 0,3$ ^a G2: incremento de T DE $1,3 \pm 0,1$ |
| Saggese, 2001 ⁴⁷ | Aleatorizado, dos años Niñas con DGH en tratamiento con rhGH G1: + a-LHRH; $n = 14$; EC, $11,9 \pm 0,6$; EO, $10,9 \pm 0,6$ G2: no a-LHRH; $n = 10$; EC, $11,6 \pm 1,5$; EO, $10,7 \pm 1,3$ | G1: TA $-0,39 \pm 0,5$ DE ^a G1: TA $159,7 \pm 3,2$ cm ^a G2: TA $-1,45 \pm 0,2$ DE G2: TA $153,1 \pm 1,5$ cm |
| Mul, 2001 ⁵¹ | Retrospectivo con casos y controles ajustados DGH $n=21$ G1: rhGH + a-LHRH; $n = 8$; EC inicio a-LHRH, $12,8 \pm 1,8$ G2: rhGH; $n = 8$ | G1: TA $-1,75 \pm 0,89$ DE G2: TA $-1,89 \pm 1,16$ DE 13 pacientes que recibieron tratamiento combinado, pero no ajustados TA $-1,34 \pm 0,95$ DE |
| Reiter, 2003 ⁵⁰ | Estudio retrospectivo, multicéntrico, KIGS DGH G1: rhGH + a-LHRH; $n = 39$ G2: rhGH; $n = 1893$ | G1: TA varones $-1,1$ DE; mujeres $-1,6$ DE G2: TA varones $-1,1$ DE; mujeres $-1,3$ DE G1: incremento T: varones; mujeres $1,1$ DE G2: incremento T: varones $1,6$ DE; mujeres $1,4$ DE |
| Tauber, 2003 ⁵³ | Retrospectivo controlado G1: rhGH + a-LHRH; $n = 23$ G2: rhGH; $n = 23$ | G1: TA varones: $-1,9 \pm 0,6$ DE; mujeres $-1,8 \pm 0,5$ DE G2: TA varones: $-1,8 \pm 1$ DE; mujeres $-1,8 \pm 1$ DE |
| Colmenares, 2012 ⁵² | Retrospectivo DGH G1: rhGH + a-LHRH; $n = 9$ G2: rhGH; $n = 10$ | G1: TA $-1,4 \pm 2,1$ DE G2: TA $-0,2 \pm 1,6$ DE G1: incremento T: $0,6$ DE ^a G2: incremento T: $1,8$ DE |

a-LHRH: análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante; DE: desviación estándar; DGH: déficit de hormona de crecimiento; EC: edad cronológica; EO: edad ósea; GH: hormona de crecimiento; PTA: pronóstico de talla adulta; rhGH: hormona de crecimiento humana recombinante; TA: talla adulta; ^a Diferencias significativas entre grupos.

El estudio de Mericq et al⁴⁶ es un estudio aleatorizado en el que el grupo de pacientes que recibió tratamiento combinado (rhGH + a-LHRH), en comparación con el grupo de pacientes tratados únicamente con rhGH, presentó un mayor incremento del pronóstico de crecimiento (12,3 cm frente a 3,3 cm, respectivamente), una significativa mejor casi talla adulta (-1,3 frente a -2,7 DE, respectivamente) y una mayor ganancia de talla, y logró alcanzar la talla genética, mientras que los tratados con rhGH se situaron 0,7 DE por debajo. Este estudio es claramente el que mejores resultados ha presentado, pero entre sus limitaciones destaca que la edad media de inicio fue de 14 años con una edad ósea de 11 años, es decir, una edad tardía para considerar un DGH aislado, por lo que es posible la presencia de pacientes con retraso constitucional del crecimiento y desarrollo.

El estudio de Saggese et al⁴⁷ es un estudio aleatorizado en niñas tratadas previamente con rhGH durante dos años y que en el inicio de la pubertad presentan un mal pronóstico. El grupo que recibió tratamiento asociado con a-LHRH durante dos años alcanzó una talla adulta significativamente superior al grupo que fue tratado únicamente con rhGH (-0,39 frente a -1,45 DE, respectivamente), así como una mejor ganancia de talla en relación con su talla genética. Este estudio demuestra el efecto beneficioso de asociar a-LHRH a niñas con DGH que presentan un mal pronóstico de talla en el inicio de la pubertad y proponen como pacientes candidatas a las niñas que no han conseguido mejorar su pronóstico de crecimiento y en el momento de iniciar la pubertad se mantiene ≤ 153 cm o que experimentan un empeoramiento de la talla para la edad ósea y presentan una talla ≤ -2 DE al inicio de la pubertad.

Tanaka et al⁴⁸ realizan un estudio retrospectivo no controlado y muestran un efecto positivo de la asociación de a-LHRH (5 años los varones y 2,3 años las mujeres) en pacientes con DGH tratados en comparación con los que reciben rhGH únicamente. El tratamiento con a-LHRH fue indicado para los pacientes que presentaron un bajo pronóstico de crecimiento (< -2 DE) al inicio de la pubertad. Los varones que recibieron tratamiento combinado con a-LHRH presentaron una significativa mejor talla adulta que el grupo que recibió solamente rhGH (-1,06 DE frente a -2,13 DE, respectivamente) y una significativa mayor ganancia de talla durante la pubertad (36,7 cm frente a 21,9 cm, respectivamente). Las mujeres también experimentaron una significativa mayor ganancia de talla durante la pubertad (29 cm frente a 18,6 cm, respectivamente), pero no presentaron diferencias significativas en la talla adulta (-0,31 DE frente a -1,1 DE, respectivamente). Como limitaciones de este estudio se encuentra que en los pacientes que no habían alcanzado la talla adulta se consideró el último pronóstico de crecimiento, por lo que no todos tenían el crecimiento finalizado. Para este grupo, el tratamiento con a-LHRH estaría

indicado en pacientes con DGH con mal pronóstico de crecimiento en el inicio de la pubertad y una estimación de proyección de talla adulta para la edad ósea inferior a -1,5 DE, debiéndose iniciar los a-LHRH a una edad ósea entre 10,5 y 12 años en las mujeres y entre 11,5 y 13 años en los varones.

Estos resultados contrastan con otras series que no encuentran mejoría al comparar ambos grupos⁴². Los datos de la serie retrospectiva americana del National Cooperative Growth Study indican una mejoría de la talla adulta en relación con el pronóstico de crecimiento inicial que fue significativa en las mujeres (+3 cm) pero no en los varones (+1,3 cm). Sin embargo, la talla adulta (-1,9 DE frente a -1,3 DE y -2,2 DE frente a -1,6 DE) y la ganancia de talla respecto a la talla genética (-1,4 DE frente a -0,9 DE y -1,8 DE frente a -1,2 DE) fue menor en el grupo de tratamiento combinado que en el grupo de tratamiento con rhGH aisladamente, tanto en varones como en mujeres, respectivamente⁴⁹.

El estudio retrospectivo del KIGS⁵⁰ encuentra que el efecto del tratamiento combinado sobre la talla adulta es limitado y subraya que es más determinante optimizar el tratamiento durante la edad prepuberal. La ganancia de talla en los varones con tratamiento combinado y tratamiento con rhGH fue de +1,1 DE y +1,6 DE, y, en las mujeres, de +1,1 DE y +1,4 DE, respectivamente. La talla adulta fue semejante en ambos grupos de tratamiento, tanto en los varones (-1,1 DE en ambos grupos) como en las mujeres (-1,6 DE en el grupo de tratamiento combinado y -1,3 DE en el grupo de rhGH), pero en las mujeres la distancia de la talla genética fue mayor en las que recibieron tratamiento combinado (-1 DE frente a -0,5 DE), mientras que en los varones fue semejante. El estudio de Lee⁴⁵ encuentra unos mejores resultados en los varones tratados con rhGH únicamente, tanto en lo que se refiere a talla adulta como en su relación con la talla genética (173,7 cm frente a 170,7 cm, y +2 cm frente a -3,6 cm, respectivamente), pero supone una serie muy escasa.

Un estudio retrospectivo centroeuropeo⁵¹ de una serie de pacientes en los que se inició tratamiento con rhGH en la infancia compara el efecto de asociar o no a-LHRH en el inicio de la pubertad. Estos autores encuentran que, si bien la talla adulta fue similar en ambos grupos (-1,75 DE frente a -1,89 DE, respectivamente), el grupo de tratamiento combinado alcanza una ganancia de una talla adulta significativamente superior en relación con su talla genética (+0,18 DE frente a -0,99 DE, respectivamente). Este grupo concluye que la adición de a-LHRH permite alcanzar la talla genética en los pacientes con riesgo de no hacerlo por presentar una pubertad de inicio relativamente adelantada y estima que la adición de a-LHRH supondría una ganancia relativa de +1 DE (6-7 cm). Otros estudios encuentran que el trata-

miento combinado supone una ganancia de talla en relación con el pronóstico de talla inicial^{52,53}, pero sin encontrar diferencias ni mejoras añadidas en la talla adulta en relación con el tratamiento aislado de rhGH, y señalan que los pacientes que más se benefician son los que tienen talla baja en el inicio de la pubertad y los que asocian retraso de crecimiento intraútero⁵³. Por el contrario, otros estudios encuentran que la asociación de a-LHRH en el DGH que presenta pubertad adelantada se acompaña de una mejor talla adulta^{54,55} y mayor ganancia de talla durante la pubertad (28.2 cm frente a 15 cm en los varones y 22.4 cm frente a 14,1 cm en las mujeres)⁵⁵, si bien no logran alcanzar la talla genética⁵⁴.

La asociación de a-LHRH al tratamiento con rhGH en el DGH no tiene el mismo efecto que el que se encuentra en los pacientes con pubertad precoz central y, a pesar de que dos ensayos aleatorizados^{46,47} han demostrado un efecto beneficioso en la talla adulta, el resto de los estudios muestra efectos más limitados. A pesar del escaso número de estudios aleatorizados y de las limitaciones de los estudios retrospectivos, se puede obtener la idea de que la asociación de a-LHRH en pacientes con DGH, talla baja y pubertad de inicio adelantado permite mejorar su pronóstico de crecimiento y alcanzar su talla genética. En los pacientes que al inicio de la pubertad no han conseguido realizar un crecimiento recuperador adecuado y mantienen una talla baja, la asociación de a-LHRH durante al menos dos años podría ser una opción a considerar por la ganancia de talla adulta que supone y que se situaría en torno a 6-9 cm^{10,33}.

Pequeños para la edad gestacional

La duración de la pubertad y la ganancia de talla durante la pubertad en niños PEG tratados con rhGH son comparables a las encontradas en niños PEG con talla baja no tratados y a la población control^{24,56-58}. Los niños PEG tratados con rhGH experimentan su mayor ganancia de talla durante la edad prepuberal y durante la pubertad, el incremento de talla es escaso y no existen diferencias significativas entre la DE de la talla adulta y la DE de la talla al inicio de la pubertad⁵⁹.

Sin embargo, en algunos pacientes PEG se ha descrito que la ganancia de talla durante la pubertad es muchas veces escasa y menor de lo esperado como consecuencia de un adelanto en la realización del brote puberal y de una aceleración de la maduración ósea. En este contexto, se ha hipotetizado que la asociación de a-LHRH podría suponer un incremento de la talla adulta. En la tabla 2 se presentan los estudios más importantes con resultados a largo plazo. En general, los resultados de los estudios realizados, tanto prospectivos como retrospectivos^{59,60}, indican que la asociación de a-LHRH al tratamiento con rhGH durante un período mínimo de dos años puede su-

poner un efecto beneficioso sobre la talla adulta. La comparativa de estos estudios indica que, a pesar de partir de una menor talla y un menor pronóstico de crecimiento, los pacientes tratados con a-LHRH y rhGH alcanzan una talla adulta similar a los controles o tratados solamente con rhGH^{25,60}.

El estudio retrospectivo de la serie francesa de niños PEG tratados con rhGH a talla adulta⁵⁹ encuentra que, tras 4,6 años de tratamiento, la talla aumenta de -2.2 DE a -1,5 DE, y entre los factores predictores de mejor ganancia de talla se encuentra la adición de a-LHRH durante al menos dos años. Este estudio indica que la ganancia de talla durante la pubertad es mayor en el grupo de tratamiento combinado (+31 cm y +27 cm en niños y niñas, respectivamente) que en el grupo de tratamiento con rhGH únicamente (+24 cm y +20 cm en niños y niñas, respectivamente), si bien la talla adulta fue similar en ambos grupos (-1.5 DE frente a -1,4 DE, respectivamente). Sus hallazgos apoyan la asociación de a-LHRH en niños PEG de muy baja talla que experimentan un adelanto puberal y un pobre pronóstico de crecimiento.

El estudio centroeuropeo holandés de Lem et al²⁵ encuentra que la población PEG en tratamiento con rhGH con talla baja inferior a 140 cm (< -2,5 DE) al inicio de la pubertad y que son tratados con a-LHRH durante dos años alcanza una talla adulta similar a los niños PEG con talla superior a 140 cm (> -2,5 DE) y tratados únicamente con rhGH, a pesar de partir de una situación más desfavorable. La ganancia de talla durante la pubertad en el grupo de tratamiento combinado fue claramente superior a lo esperado, +33 cm en niños y +25,4 cm en niñas, lo que supone +6,6 cm más de lo experimentado por el grupo tratado únicamente con rhGH, a pesar de que presentan una pubertad de menor duración, una vez suspendido el tratamiento con a-LHRH⁶¹. Los estudios de seguimiento en relación con la seguridad del tratamiento combinado con a-LHRH no han mostrado efectos indeseables en relación con la composición corporal, el perfil metabólico, la cognición, la densidad mineral ósea y la calidad de vida⁶².

El estudio aleatorizado de Van Gool et al⁶⁰ al comparar el efecto del tratamiento con rhGH asociado a-LHRH en una población de talla baja (PEG y TBI) frente a una población control que no recibió tratamiento no encuentra diferencias significativas en la talla adulta (-2 DE frente a -2,3 DE, respectivamente), si bien el grupo de tratamiento combinado alcanza una talla adulta superior a la pronosticada inicialmente (+4.4 cm frente a -0,5 cm, respectivamente) y mejor posición respecto a la talla genética (-6 cm frente a -11,2 cm, respectivamente), con una mejor respuesta en las mujeres que en los varones. Este estudio encuentra un efecto muy escaso sobre la talla adulta y cuestiona el coste-beneficio del tratamiento. Un hallazgo muy destacado de este estudio es la pérdida del 50% de la ga-

Tabla 2. Estudios con resultados a talla adulta en pacientes con talla baja-pequeños para la edad gestacional y talla baja idiopática tratados con rhGH y análogos LHRH.

| Autor, año | Tipo de estudio | Principales resultados |
|------------------------------|--|--|
| Van Gool, 2007 ⁶⁰ | Estudio aleatorizado controlado PEG + TBI G1: rhGH + a-LHRH G2: sin tratamiento | G1: TA -2 ± 1 DE G2: TA $-2,3 \pm 0,6$ DE G1: incremento de T: $0,5 \pm 0,9$ DE G2: incremento de T: $0,3 \pm 0,6$ DE |
| Lem, 2012 ²⁵ | Estudio longitudinal, aleatorizado, dosis-respuesta PEG a-LHRH si la talla es < 140 cm en el inicio pubertad G1: rhGH (0,033 mg/k/d) (0,067 mg/kg/día) + a-LHRH G2: rhGH (0,033 mg/kg/día) (0,067 mg/kg/día) | G1: dosis de rhGH baja: TA $-2,1$ DE G1: dosis de rhGH alta: TA $-1,7$ DE G2: dosis de rhGH baja: TA $-2,1$ DE G2: dosis de rhGH alta: TA $-1,5$ DE |
| Binder, 2013 ⁶³ | Estudio retrospectivo no aleatorizado Síndrome de Silver-Russell G1: rhGH + a-LHRH; n = 16 G2: rhGH; n = 21 G0: sin tratamiento | G1: TA $-2,37 \pm 0,92$ DE G2: TA $-1,93 \pm 1,0$ DE G0: TA $-3,13 \pm 1,37$ DE |
| Adler, 2021 ⁵⁹ | Estudio retrospectivo PEG G1: rhGH + a-LHRH; n = 120 G2: rhGH; n = 132 | G1: TA $-1,4 \pm 0,9$ DE (varones, 155 ± 5 cm; mujeres, $166 \pm 5,8$ cm) G2: TA $-1,4 \pm 0,9$ DE (varones, $155 \pm 4,4$ cm; mujeres, $167 \pm 5,5$ cm) |
| Balducci, 1995 ⁷⁰ | Estudio prospectivo no controlado Niñas con TBI tipo familiar; n = 10 rhGH + a-LHRH (duración del tratamiento, 2,3 años) | PTA $143,2 \pm 3$ cm TA $144,6 \pm 3$ cm TG $147,6 \pm 5,6$ cm |
| Lanes, 1998 ⁷² | Estudio prospectivo control TBI; n = 10 (siete mujeres y tres varones) G1: rhGH + a-LHRH (duración del tratamiento, tres años) G0: sin tratamiento | G1: TA $151,7 \pm 2,4$ cm; PTA $150,7 \pm 9,8$ cm; TG $160,7 \pm 5,3$ cm G0: TA $150,3 \pm 9,8$ cm; PTA $151,8 \pm 10,1$ cm; TG $159,5 \pm 5,1$ cm |
| Pasquino, 2000 ⁷³ | Estudio prospectivo controlado TBI; niñas G1: rhGH + a-LHRH G2: rhGH | G1: TA $156,3 \pm 5,9$ cm; PTA $146,3 \pm 5$ cm; TG $152,7 \pm 3,6$ cm G2: TA $151,7 \pm 2,7$ cm; PTA $145,6 \pm 4,4$ cm; TG $155,8 \pm 4,6$ cm |
| Mul, 2005 ⁷⁶ | Estudio prospectivo aleatorizado controlado, tres años TBI; niñas adoptadas y pubertad adelantada G1: rhGH + a-LHRH; n = 14 G2: a-LHRH; n = 12 | G1: TA $155 \pm 5,5$ cm; PTA $146,8 \pm 4,8$ cm G2: TA $155 \pm 5,6$ cm; PTA $149,8 \pm 5,6$ cm |
| Bennabad, 2018 ⁷⁴ | Estudio aleatorizado controlado TBI (estudio interrumpido tras 2-3 años) G1: rhGH + a-LHRH; n = 19 G2: rhGH; n = 16 | G1: casi TA $-1,8 \pm 0,5$ DE G2: casi TA $-1,9 \pm 0,8$ DE |
| Lazar, 2019 ⁷⁵ | Estudio retrospectivo observacional TBI G1: rhGH + a-LHRH; n = 58 G2: rhGH; n = 134 | G1: TA (inicio de rhGH en la prepubertad) $-0,71 \pm 0,76$ DE G1: TA (inicio de rhGH en la pubertad) $-1,06 \pm 0,52$ DE G2: TA (inicio de rhGH en la prepubertad) $-0,74 \pm 0,66$ DE G2: TA (inicio de rhGH en la pubertad) $-1,09 \pm 0,56$ DE |
| Li, 2020 ⁷¹ | Estudio retrospectivo TBI rhGH + a-LHRH (duración tratamiento, dos años) | Varones: TA $167,74 \pm 6,51$ cm; TG $168,44 \pm 3,01$ cm Mujeres: TA $158,83 \pm 6,43$ cm; TG $156,21 \pm 3,66$ cm |

a-LHRH: análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante; DE: desviación estándar; PEG: pequeño para la edad gestacional; PTA: pronóstico de talla adulta pretratamiento; rhGH: hormona de crecimiento humana recombinante; TA: talla adulta; TBI: talla baja idiopática; TG: talla genética. a Diferencia significativa.

nancia de talla respecto al pronóstico de crecimiento a los tres años de tratamiento combinado una vez que se suspende el tratamiento, y ello supone 5 cm de pérdida. La serie de Binder et al⁶³ en el síndrome de Silver-Russell no encuentra diferencias en la talla adulta en función de si se asocia a no a-LHRH por presentar talla baja en el inicio de la pubertad (-2.37 DE frente a -1,93 DE, respectivamente), y en ambos casos se supera la talla adulta de la población no tratada (-3,13 DE).

Los grupos de expertos⁶⁴ creen adecuado considerar el tratamiento con a-LHRH en la población PEG tratada con rhGH que inicia la pubertad con una talla baja (< -2,5 DE) y que presenta un pobre pronóstico de crecimiento, si bien la opinión no siempre es unánime⁶⁵. Recientemente, el grupo de consenso internacional en el manejo del paciente PEG está de acuerdo en que el tratamiento con rhGH no influye sobre la edad de inicio, la duración o la ganancia de talla durante la pubertad, independientemente de la dosis utilizada. Destaca que la edad ósea es un mal predictor del *timing* puberal y aconseja su evaluación hacia los 8 años de edad y durante la progresión puberal. En relación con el uso de a-LHRH, concluye que, cuando los pacientes tratados con rhGH no consiguen normalizar su talla en el inicio de la pubertad y asocian un pobre pronóstico de crecimiento de talla adulta (inferior a -2,5 DE), asociar a-LHRH y posponer la pubertad durante dos años conlleva una mejora de la talla adulta de aproximadamente 6,6 cm en comparación con los que no reciben a-LHRH y, por ello, consideran que se debe valorar esta opción en este tipo de pacientes, si bien se indica la necesidad de estudios longitudinales que validen el efecto beneficioso del tratamiento con a-LHRH⁶².

Talla baja idiopática

La TBI es una indicación aprobada en Estados Unidos y otros países, pero no en Europa. El efecto del tratamiento con rhGH en pacientes con TBI que inician su tratamiento en edades peripuberales ha sido estudiado por diferentes autores en estudios aleatorizados con casos-control^{66,67}, y, comparando el efecto del tratamiento con series históricas^{68,69}, el beneficio para la población tratada se sitúa en +0,6 DE. En este contexto, el pediatra endocrino deberá explicar a la familia la expectativa real del tratamiento, sus beneficios y riesgos, asumiendo que no se ha demostrado que dicha ganancia de talla se asocie con un beneficio en los parámetros psicosociales y de calidad de vida.

El tratamiento combinado de rhGH y a-LHRH se ha utilizado en esta situación y se han comunicado resultados a talla adulta no siempre concordantes (Tabla 2). Se han comunicado dos estudios retrospectivos con resultados dispares. Balducci et al⁷⁰, en

una serie escasa, encuentran que el tratamiento combinado en 10 niñas con talla baja familiar y a una edad de inicio de 11,6 años durante un período limitado de 2,3 años no supone una ganancia de talla respecto al pronóstico de crecimiento inicial ni respecto a la talla genética, y cuestionan su utilidad. Sin embargo, Li et al⁷¹ encuentran que el tratamiento combinado durante dos años en pacientes con talla baja idiopática y pubertad de inicio a una edad normal permite alcanzar una talla adulta normal y acorde con su talla genética y con una ganancia de talla respecto al pronóstico de crecimiento de 5,2 cm en los varones y de 12 cm en las mujeres. En un estudio con casos y controles, Lanes et al⁷² observaron que, en una serie de 10 pacientes con inicio de pubertad a una edad normal y bajo pronóstico de crecimiento, el tratamiento combinado durante dos años no supuso ganancia de talla adulta respecto al pronóstico de crecimiento inicial, situándose por debajo de su talla genética, y la talla adulta alcanzada fue similar al grupo no tratado. El estudio de Pasquino et al en niñas con talla baja idiopática de tipo familiar muestra resultados muy llamativos con un efecto claramente beneficioso del tratamiento combinado por un período largo de tiempo (4,6 años) en comparación con el grupo que solamente recibió rhGH. La talla adulta alcanzada fue significativamente superior (-0.91 DE frente a -1,72 DE, respectivamente), con una ganancia de talla respecto al pronóstico de crecimiento superior (10 cm frente a 6 cm, respectivamente), lo que les permitió superar su talla genética⁷³.

El estudio retrospectivo de Lazar et al en una serie amplia de pacientes muestra que la talla adulta alcanzada es similar en ambos grupos, pero el grupo de tratamiento combinado presenta una mayor y significativa ganancia de talla respecto al pronóstico de crecimiento y respecto a la talla genética en comparación con el grupo tratado únicamente con rhGH⁷⁴. Un estudio internacional aleatorizado que pretendía comparar el efecto del tratamiento combinado frente al uso de rhGH en pacientes con TBI fue interrumpido a instancias de las autoridades tras 2-3 años de tratamiento, pero los casos de la serie francesa fueron seguidos hasta la edad adulta para estudio de seguridad. En este estudio no se encontraron diferencias en la talla adulta alcanzada entre ambos grupos, si bien el grupo de tratamiento combinado quedaba 3,7 cm por debajo de la talla genética, mientras que el grupo de tratamiento con rhGH se situaba 7,1 cm por debajo. Es de destacar que el grupo de tratamiento combinado mostró mayor incidencia de fracturas óseas⁷⁵. Es frecuente la presencia de una pubertad adelantada en niñas adoptadas, y, en este tipo de pacientes, el tratamiento combinado presenta una mayor ganancia de talla en comparación con el grupo de tratamiento con a-LHRH únicamente⁷⁶, si bien la talla adulta alcanzada es semejante, independientemente del tipo de tratamiento.

En general, se puede decir que en las situaciones en las que pacientes con TBI reciban tratamiento con rhGH y su talla en el inicio de la pubertad se encuentre por debajo de la normalidad, se podría considerar añadir a-LHRH, especialmente en niñas, durante un período mínimo de tratamiento combinado de 2-3 años y equilibrando siempre beneficios e inconvenientes, especialmente en el área psicológica y de salud ósea.

Otras causas de hipocrecimiento patológico

Los pacientes con haploinsuficiencia de los genes *SHOX*, *NPR2* o *ACAN* presentan un crecimiento prepuberal preservado, pero un brote puberal disminuido, por la aceleración de la maduración ósea y el cierre prematuro epifisario, lo que determina una afectación de la talla adulta. La deficiencia del gen *SHOX* es una indicación del tratamiento con rhGH, no así los otros defectos genéticos. Existen series muy limitadas del uso del tratamiento combinado en estas condiciones de talla baja patológica y, si bien en algunos casos han mostrado un efecto beneficioso de ganancia de talla adulta, su efecto parece modesto y la ausencia de ensayos aleatorizados hace difícil diferenciar el efecto beneficioso respectivo de la rhGH y de los a-LHRH⁷⁷.

El tratamiento con a-LHRH en pacientes con pubertad precoz central produce un incremento del pronóstico de crecimiento y una mejora de la talla adulta con una ganancia variable de talla. En un porcentaje de pacientes, el tratamiento con a-LHRH no produce una mejoría de su pronóstico de crecimiento; ello está habitualmente asociado con una velocidad de crecimiento disminuida, y este grupo de pacientes no logra alcanzar su talla genética. Por ello, diferentes autores han estudiado la asociación de rhGH en pacientes con pubertad precoz central y la mayoría de ellos encuentran una mayor ganancia de talla que con el uso aislado de a-LHRH^{78,79}. Dos metaanálisis y una revisión sistemática demuestran una mejor talla adulta⁸⁰ y una mayor ganancia de talla⁸⁰⁻⁸² de manera que los pacientes con pubertad precoz central y baja velocidad de crecimiento sin mejoría en el pronóstico de crecimiento se podrían beneficiar del tratamiento combinado con rhGH, especialmente los que lo inician antes de los 10 años y con una duración del tratamiento combinado superior a 12 meses^{82,83}. En pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita en tratamiento con hidrocortisona, el tratamiento asociado de rhGH y a-LHRH ha mostrado un efecto beneficioso sobre la talla adulta con una significativa mejor talla adulta y una mayor ganancia de talla respecto al pronóstico de crecimiento y la talla genética^{84,85}. Es importante destacar que ninguna agencia reguladora ha aprobado estas dos situaciones como indicación del tratamiento con rhGH.

El tratamiento combinado en diferentes situaciones de hipocrecimiento patológico con talla baja al inicio

de la pubertad y pronóstico de crecimiento patológico ha permitido obtener una ganancia de aproximadamente 1 DE (6-7 cm), si bien el número de ensayos clínicos aleatorizados es escaso y la mayor parte de la evidencia se ha obtenido de estudios no controlados y en condiciones clínicas en las que la indicación de rhGH no está aceptada. Para algunos autores, su indicación es controvertida, si bien es plausible un efecto beneficioso por la suma del efecto de la rhGH sobre la velocidad de crecimiento y el efecto del a-LHRH, que determina una menor exposición del cartílago a los estrógenos y, por consiguiente, se alarga el tiempo de crecimiento y se posibilita mejorar la talla adulta¹⁰.

Uso de inhibidores de la aromatasas

Los estrógenos, tanto en el varón como en la mujer, son los principales reguladores de la fusión de los cartílagos de crecimiento. Una manera selectiva de prolongar el período de crecimiento en la pubertad es evitando la acción de los estrógenos a nivel periférico, y ello tiene la ventaja, frente al uso de a-LHRH, que no detiene la progresión puberal². La aromatasas P450 (también conocida como estrógeno sintetasa) se encarga de la conversión de los andrógenos esteroideos C19, como androstenodiona y testosterona, en estrógenos, como estrona y estradiol, respectivamente. Esta enzima se expresa en diferentes tejidos, como el ovario, el tejido adiposo, el hígado, el cerebro, el músculo, la placenta y el tejido mamario. Se conocen tres IA de tercera generación: anastrozol (1 mg), letrozol (2,5 mg) y exemestano (25 mg), y son potentes inhibidores de dicha enzima (96,7, >99 y 97,9%, respectivamente). Estudios experimentales han demostrado que la supresión de esta enzima no ejerce efectos metabólicos deletéreos en adultos jóvenes a pesar de la disminución en un 50% de los niveles de estrógenos en la sangre. Se administran por vía oral, su farmacocinética y farmacodinamia son comparables, y tienen una vida media de 30-60 minutos; los dos primeros ejercen un bloqueo reversible de la aromatasas, mientras que el tercero es un esteroide análogo de la androstenodiona que ejerce una inhibición irreversible. El letrozol es más potente que el anastrozol y supone una mayor disminución de los niveles de estrógenos en el plasma. Los IA no están aprobados para ninguna indicación pediátrica y sí para el tratamiento del cáncer de mama. Los IA se han utilizado en diferentes situaciones de talla baja en varones, bien de manera aislada o asociada a la rhGH. Los estudios son limitados y, si bien se demuestra una mejoría del pronóstico de crecimiento, existen pocos estudios a talla adulta con limitaciones metodológicas importantes^{86,87}. En la tabla 3 se exponen los principales resultados de los estudios realizados con el uso de los IA, bien solos o asociados a rhGH.

Wickman et al⁸⁸, en un estudio aleatorizado y controlado en pacientes con talla baja por retraso constitu-

cional del crecimiento y en tratamiento con testosterona, demuestran que el grupo de pacientes tratados con testosterona (6 meses) + IA (letrozol, 12 meses) presenta un menor avance de la edad ósea en comparación con el tratado con testosterona + placebo (0,9 años de edad ósea frente a 1,7 años de edad ósea en un período de observación de 18 meses, respectivamente) y una mayor ganancia del pronóstico de talla adulta (+5,1 cm). Este mismo grupo⁸⁹ realizó un estudio posterior en un subgrupo de pacientes con seguimiento hasta casi talla adulta y observó que el grupo tratado con testosterona + IA alcanzó una significativa mejor casi talla adulta y un mayor incremento de talla que el grupo que recibió tratamiento con testosterona + placebo, así como una talla similar a la talla genética, concluyendo que en este grupo de pacientes el uso de IA permite alcanzar una mejor talla adulta.

Salehpour et al⁹⁰, en un estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado y controlado, analizan el efecto de letrozol frente a oxandrolona y frente a placebo en un grupo de varones con retraso constitucional de la pubertad y bajo pronóstico de crecimiento (12,6-14,6

años) durante un período de dos años. Se demuestra una mejoría significativa del pronóstico de crecimiento, que fue de +6.1 cm, +1.9 cms y +1,4 cm, respectivamente. Este mismo grupo⁹¹, en una serie muy limitada de pacientes, encuentra que el tratamiento con letrozol durante un año en varones con TBI y retraso constitucional del desarrollo (edad cronológica de inicio de 15,5 años y edad ósea de 12,8 años) permite alcanzar una talla adulta superior al grupo de pacientes no tratado y logran una ganancia de +1,9 cm respecto al pronóstico de crecimiento, mientras que la talla adulta en el grupo control fue similar al pronóstico de crecimiento.

El estudio de Varimo et al⁹² analiza el efecto a talla adulta de los IA en la TBI. Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado en varones con TBI tratados con IA (letrozol) o placebo durante dos años en edad prepuberal o peripuberal con una edad ósea al finalizar el tratamiento de 10,2 años en el grupo tratado con IA y de 10,8 años en el grupo placebo. Si bien se demuestra una detención de la maduración ósea y un incremento del pronóstico de crecimiento tras el período de tratamiento de dos años⁹³, la talla

Tabla 3. Estudios en pacientes con retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, talla baja idiopática o déficit de hormona del crecimiento tratados con inhibidores de la aromatasa.

| Autor, año | Tipo de estudio | Principales resultados |
|-------------------------------|--|---|
| Wickman, 2001 ⁸⁸ | Estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-control RCCD G1: testosterona + letrozol (un año) G2: testosterona + placebo | G1: +5,1 cm en el PTA G2: no ganancia en el PTA |
| Hero, 2005 ⁹³ | Estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-control TBI G1: letrozol (2 años) G2: placebo | G1: PTA 167,6 ± 7,9; PTA postratamiento 174 ± 8,3 G2: PTA 166,9 ± 3,9; PTA postratamiento 167,4 ± 4,3 |
| Hero, 2006 ⁸⁹ | Estudio aleatorizado, placebo-control RCCD G1: testosterona + letrozol (1 año) G2: testosterona + placebo | G1: casi-TA 175,8 cm ³ y semejante a TG 177,1 cm G2: casi-TA 169,1 cm y menor a TG 173,9 cm G1: incremento de T +1,4 DE ^a G2: incremento de T +0,8 DE |
| Salehpour, 2010 ⁹⁰ | Estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-control RCCD con bajo PTA G1: letrozol (2 años) G2: oxandrolona G3: placebo | G1: PTA 167,6 ± 50 cm; PTA postratamiento 173,7 ± 6,2 cm ³ G2: PTA 169,2 ± 4,8 cm; PTA postratamiento 171,1 ± 5 cm G3: PTA 171,9 ± 5,3 cm; PTA postratamiento 173,3 ± 6 cm |
| Rohani, 2019 ⁹¹ | Estudio aleatorizado RCCD G1: letrozol (1 año) G2: no tratamiento | G1: TA 171,1 ± 4,5 cm ³ ; PTA 169,2 ± 3,7 cm G2: TA 168,8 ± 4,1 cm; PTA 168,9 ± 3,6 cm |
| Varimo, 2019 ⁹² | Estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-control TBI G1: letrozol (dos años); EO, 9,2 años; stop, 10,2 años G2: placebo; EO, 8,7 años; stop EO, 10,8 años | G1: TA 164,8 ± 4 cm; PTA 167,6 ± 7,9 cm G2: TA 163,7 ± 3,7 cm; PTA 166,9 ± 3,3 cm |

| Autor, año | Tipo de estudio | Principales resultados |
|---------------------------------|--|--|
| Varimo, 2019 ⁹² | Estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-control TBI G1: letrozol (dos años); EO, 9,2 años; stop, 10,2 años G2: placebo; EO, 8,7 años; stop EO, 10,8 años | G1: TA 164,8 ± 4 cm; PTA 167,6 ± 7,9 cm G2: TA 163,7 ± 3,7 cm; PTA 166,9 ± 3,3 cm |
| Shams, 2014 ⁹⁴ | Estudio retrospectivo TBI; EO > 13 años de pubertad rápida Anastrozol (14-30 meses) | TA: 163,9 ± 1,75 cm PTA: 165,8 ± 1,42 cm TG: 169,8 ± 1,75 cm |
| Ferris, 2017 ⁹⁵ | Estudio retrospectivo con casuística Hipocrecimiento patológico con bajo PTA Letrozol/anastrozol (1 - 2,5 años) G1: inicio del tratamiento, Tanner I-III G2: inicio del tratamiento, Tanner IV-V | G1: PTA 167,5 ± 6,1 cm; postratamiento 169,5 ± 8,2 cm G2: PTA 164,9 ± 3,8 cm; postratamiento 164,4 ± 4,5 cm |
| Mauras, 2008 ⁹⁷ | Estudio aleatorizado DGH (tres años) G1: rhGH + anastrozol; EO, 13,7 años; stop, 15,9 años G2: rhGH + placebo; EO, 13,4 años; stop, 17,2 años | G1: ganancia de PTA + 6,7 ± 1,4 cm ^a G2: ganancia de PTA + 1 ± 1,1 cm |
| Rothebuhler, 2015 ⁹⁹ | Estudio aleatorizado TBI y pubertad avanzada G1: rhGH + anastrozol (19 meses); EO, 14,5 años G2: rhGH (11,5 meses); EO, 14,6 años G3: controles históricos | G1: TA 168,4 ± 2,6 cm; PTA 157,9 ± 3,8 cm G2: TA 164,2 ± 5,6 cm; PTA 158,2 ± 2,9 cm G3: TA 160,1 ± 2,8 cm |
| Mauras, 2016 ⁹⁸ | Estudio aleatorizado TBI grave (2-3 años); EO, 12,8 años G1: anastrozol o letrozol G2: rhGH G3: rhGH + anastrozol o letrozol | Casi TA: EC 17,4 años; EO 15,3 años G1: casi TA 164,1 ± 1,6 cm; -1,4 ± 0,1 DE G2: casi TA 164,8 ± 1,6 cm; -1,4 ± 0,2 DE G3: casi TA 166,9 ± 1,5 cm; -1 ± 0,1 DE |
| Miller, 2020 ¹⁰⁰ | Estudio observacional G1: DGH rhGH + IA (dos años) G2: TBI rhGH + IA (dos años) | G1: T DE tras dos años -0,4 ± 1,2 DE; antes de IA: -1 ± 0,9 DE G2: T DE tras dos años -0,65 ± 0,5 DE; antes de IA: -1 ± 0,8 DE |
| Ma, 2022 ¹⁰² | Estudio retrospectivo TBI y/o talla normal con bajo PTA rhGH + letrozol (dos años) EC, 12,1 años; EO, 13 años | TA 172,67 ± 2,72 cm ^a PTA 161,02 ± 4,12 cm TG 167,67 ± 3,56 cm |

a-LHRH: análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante; DE: desviación estándar; PEG: pequeño para la edad gestacional; PTA: pronóstico de talla adulta pretratamiento; RCCD: retraso constitucional del crecimiento y desarrollo; rhGH: hormona de crecimiento humana recombinante; TA: talla adulta; TBI: talla baja idiopática; TG: talla genética. a Diferencia significativa.

adulta conseguida en ambos grupos fue similar (164.8 cm y 163,7 cm, respectivamente) y menor, pero sin diferencias significativas, al pronóstico de crecimiento inicial (167.6 cm y 166,9 cm, respectivamente). Los autores concluyen que la monoterapia de IA en varones con TBI durante la edad prepuberal o en las fases iniciales de la pubertad no se acompaña de una ganancia de talla adulta. La frecuencia de anomalías morfológicas vertebrales fue similar en ambos grupos y las anomalías observadas mejoraron durante el seguimiento, lo que avala la seguridad del tratamiento usado durante un período corto de tiempo.

El estudio retrospectivo de Shams et al en un grupo de 27 varones en edad puberal (edad ósea > 13 años) con talla baja y/o pubertad de evolución rápida indica

que el uso de IA durante un período de 21 meses no se acompaña de un incremento significativo del pronóstico de crecimiento, y la talla adulta alcanzada descrita en siete pacientes fue de 163,9 cm, inferior a su talla genética (169,8 cm) y similar al pronóstico de crecimiento (165,8 cm). A pesar de las limitaciones del estudio, de la heterogeneidad y del escaso número de pacientes, los autores concluyen que un tratamiento corto con IA en edad puberal no se acompaña de una modificación de la talla adulta⁹⁴. En este sentido, Ferris et al publican un estudio retrospectivo de 21 varones con talla baja y/o aceleración de la edad ósea y afectación del pronóstico de crecimiento de diferentes etiologías tratados con IA durante un período corto de tiempo (0,9-2,4 años) y no encuentran una mejoría del pronóstico de crecimiento independien-

temente del estadio puberal en que se encuentre el paciente en el inicio del tratamiento⁹⁵. No obstante, se han publicado casos aislados de pacientes tratados con IA con una edad ósea en el inicio de 13,75 años y durante períodos largos de tratamiento con beneficio muy importante de talla adulta en relación con el pronóstico de crecimiento inicial sin encontrar efectos secundarios⁹⁶.

Uso de inhibidores de la aromatasas en combinación con la hormona de crecimiento humana recombinante

El uso de IA en combinación con rhGH se ha estudiado en pacientes con TBI y déficit de GH. Mauras et al demuestran un efecto positivo al asociar IA en varones con déficit de GH en estadio puberal (edad ósea entre 11,5 y 15 años) en tratamiento con rhGH en un estudio aleatorizado y controlado de tres años de duración. Los pacientes que recibieron tratamiento combinado (rhGH + anastrozol) presentaron una progresión significativamente más lenta de la edad ósea que los que recibieron rhGH + placebo (+2,5 años frente a +4,1 años, respectivamente) y una ganancia de talla en relación con el pronóstico de crecimiento significativamente mayor (+6,7 cm frente a +1 cm, respectivamente), lo que evidencia que asociar un IA al tratamiento con rhGH incrementa el potencial de crecimiento y todo ello con un buen perfil de seguridad⁹⁷.

Este mismo grupo analiza el efecto de los IA, bien aislados o asociados a rhGH, en varones con TBI en pubertad y edad ósea ≤ 14 años en un estudio aleatorizado de tres brazos terapéuticos (IA, rhGH y rhGH + IA) por un período de 2-3 años y con seguimiento hasta la talla adulta. En el grupo de pacientes con seguimiento hasta casi talla adulta (edad ósea cronológica de 17 años y edad ósea de 15 años), alcanzaron una talla de -1,4 DE (164,1 cm), -1,4 DE (164,8 cm) y -1 DE (166,9 cm), respectivamente, así como una significativa ganancia de talla de +18,2 cm, +20,6 cm y +22,5 cm, lo que supone una ganancia absoluta en relación con la población de control de referencia no tratada de +5,2 cm, +7,6 cm y +9,5 cm, respectivamente. Este estudio demuestra que el tratamiento combinado con rhGH + IA tiene un mayor impacto sobre el potencial de crecimiento en varones con TBI en pubertad que el tratamiento con rhGH o IA aisladamente⁹⁸. Este grupo no ha comunicado los datos de la talla adulta final alcanzada y la limitación metodológica más destacable del estudio es la pérdida de pacientes a lo largo del seguimiento.

En un intento de conocer el efecto de los IA en varones con TBI y pubertad avanzada, Rothenbuhler et al comparan el efecto del tratamiento combinado (rhGH + anastrozol) en relación con el uso de rhGH aisladamente en varones al final de la pubertad, edad ósea > 14 años y pronóstico de crecimiento inferior a -2,5 DE; la duración del tratamiento fue de 19 meses en

el grupo combinado y de 11,5 meses en el grupo de rhGH. La talla adulta fue significativamente superior en el grupo combinado (168,4 cm frente a 164,2 cm) y en ambos casos superior a la talla adulta de los controles históricos (160,1 cm) y al pronóstico de crecimiento inicial (157,9 cm y 158,2 cm, respectivamente). Estos autores demuestran el mayor beneficio del tratamiento combinado frente al uso de rhGH en este tipo de pacientes con pubertad avanzada. No obstante, subrayan que las limitaciones metodológicas no permiten generalizar los resultados y destacan la necesidad de realizar estudios aleatorizados y controlados a talla adulta para validar el posible beneficio de esta modalidad terapéutica⁹⁹.

El efecto del uso del tratamiento combinado de rhGH + IA en la vida real y fuera del marco de un ensayo clínico fue analizado retrospectivamente en un estudio observacional en varones en pubertad con déficit de GH y TBI en tratamiento con rhGH¹⁰⁰. Dicho estudio analiza el efecto de la adición de IA durante dos años. Los pacientes con déficit de GH ($n = 115$) y con TBI ($n = 27$) presentaron una talla de -2 DE y -2,15 DE en el inicio del tratamiento con rhGH, respectivamente; la talla antes de asociar IA fue de -0,99 DE y -1,04 DE (edad cronológica de 14 años y edad ósea de 13 años) y, tras dos años de terapia combinada, la talla asciende a -0,4 DE y -0,6 DE, respectivamente. Este estudio demuestra un efecto positivo de los IA sobre el crecimiento, ya que detiene la progresión de la edad ósea y se posibilita la prolongación del período de crecimiento. En consonancia con este estudio, una serie retrospectiva de varones en pubertad con afectación del pronóstico de crecimiento de carácter idiopático que recibieron tratamiento con IA, con o sin rhGH, indica que los IA, especialmente cuando se combinan con rhGH, permiten mejorar el crecimiento y alcanzar una talla adulta similar a la talla genética. Este estudio tiene limitaciones metodológicas importantes, por lo que no se pueden extraer conclusiones firmes¹⁰¹.

Un estudio reciente retrospectivo de origen chino¹⁰² analiza los resultados del tratamiento combinado (rhGH + letrozol) en varones en pubertad con TBI y/o mal pronóstico de crecimiento y con una edad ósea de 13 años en el inicio que recibieron tratamiento durante dos años. La talla para la edad ósea pasó de -1,46 DE a -0,12 DE tras el tratamiento. El pronóstico de crecimiento inicial y tras dos años de tratamiento fue de 161 cm y 172,1 cm, respectivamente, y la talla adulta de 172,6 cm, significativamente mayor que la talla genética, que fue de 167,6 cm. Estos autores concluyen afirmando que el tratamiento combinado mejora la talla adulta en varones con crecimiento patológico.

El uso de los IA se ha estudiado en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita, con resultados prometedores. Se ha descrito una mejoría de la talla adulta en pacientes con forma clásica con la asociación de a-LHRH e IA al tratamiento convencional en

pacientes que presentan una pubertad precoz¹⁰³. La testotoxicosis, o pubertad precoz familiar limitada al varón, es una condición genética autosómica dominante en la que una mutación activadora del receptor de hormona luteinizante produce una secreción autónoma de testosterona, independiente de la acción de las gonadotropinas, asociando una virilización importante, aceleración del crecimiento y de la edad ósea, y afectación de la talla adulta. Los IA se han utilizado con éxito en esta situación y el tratamiento prolongado hasta de siete años se ha mostrado eficaz y seguro, ya que se consigue normalizar la talla adulta sin la presencia de efectos secundarios¹⁰⁴. El uso de los IA en niñas en talla baja patológica ha sido muy limitado, ya que, al contrario que en el varón, conlleva una detención del desarrollo puberal y la aparición de acné e hirsutismo por el aumento de la testosterona. En la mujer, los IA tienen el riesgo de inducir el desarrollo de quistes de ovario por el aumento secundario de las gonadotropinas. Para evitar esta situación, se propone combinar el tratamiento con a-LHRH y recientemente se ha publicado una serie de mujeres con pubertad precoz central tratadas con a-LHRH e IA con buena respuesta¹⁰⁵. En mujeres solamente se han utilizado en el síndrome de McCune-Albright, con respuesta variable.

En relación con el uso de los IA en pediatría, el grupo Cochrane ha realizado una revisión sistemática y concluye que la evidencia actual indica que el uso de IA mejora los resultados de crecimiento a corto plazo, pero no hay suficiente evidencia para indicar un aumento de la talla adulta debido a la escasez de estudios con metodología adecuada¹⁰⁶. La falta de datos a talla adulta hace que no se puedan extraer conclusiones firmes y se considere un tratamiento en controversia¹⁰. En relación con el tipo de IA que se utiliza, se prefiere el uso de anastrozol frente a letrozol, ya que produce un bloqueo menos potente y, por el efecto bifásico de los estrógenos sobre el crecimiento, unos niveles mínimos de estrógenos son necesarios para garantizar un óptimo crecimiento; a su vez, produciría un menor aumento de tratamiento con testosterona, de manera que los efectos secundarios derivados de este aumento serían menores¹⁰.

Efectos secundarios

El uso de IA en adolescentes se ha asociado con potenciales efectos secundarios, posiblemente en relación con la disminución sérica y tisular de estrógenos y con la elevación de los andrógenos circulantes y de la secreción de hormona luteinizante. Los receptores de estrógenos están distribuidos por muchos tejidos, lo que indica su importancia en diferentes niveles. Es conocido cómo la disminución de los estrógenos, cuando es prolongada en el tiempo, puede afectar a la mineralización esquelética. La densidad mineral ósea se ha estudiado en diferentes ensayos aleatorizados, y no se han encontrado diferencias con la po-

blación control. Ello estaría en relación con el efecto protector de la elevación de los niveles de testosterona. Cuando se indican los IA en adolescentes por un período corto de tiempo (1-3 años), se ha visto que no tienen influencia negativa sobre la ganancia de masa ósea y ejercen un efecto neutro. Sin embargo, es importante destacar que la absorciometría con rayos X de doble energía no informa sobre las propiedades geométricas ni sobre la calidad de los diferentes compartimentos óseos. En relación con el metabolismo, se ha visto una menor actividad del remodelado óseo, que estaría en relación con la inhibición de la resorción ósea inducida por la elevación de los andrógenos. Por el contrario, el crecimiento de la cortical ósea se encuentra aumentado, ya que los andrógenos estimulan, mientras que los estrógenos disminuyen, la formación ósea perióstica. La morfología de los cuerpos vertebrales se ha evaluado en diferentes ensayos, y se ha observado que, en pacientes con TBI, el uso de IA se asocia con un mayor riesgo de alteración de la morfología vertebral, mientras que ello no se ha observado en pacientes con retraso constitucional del crecimiento y desarrollo. Estas alteraciones reflejarían una modificación del crecimiento trabecular óseo más que fracturas de compresión por debilidad ósea, son de significado incierto, no asocian sintomatología y, en el seguimiento a largo plazo, tras la suspensión del tratamiento, se ha visto que la frecuencia de anomalías morfológicas vertebrales es la misma en la población tratada que en la población control. En conjunto, se puede decir que, cuando los IA se usan por un período corto de tiempo (menos de tres años) en varones con pubertad normal, no ejercen un efecto negativo sobre la salud ósea. No obstante, se aconseja la evaluación del metabolismo óseo y de la densidad mineral ósea mediante absorciometría con rayos X de doble energía en este tipo de pacientes antes, durante y tras el tratamiento⁸⁶.

Debido a que los estrógenos participan en la regulación de la función cognitiva, en especial en los procesos de memoria verbal, se ha hipotetizado sobre su repercusión a este nivel, pero no se han demostrado diferencias entre controles y pacientes tratados. A nivel metabólico, no se han encontrado alteraciones en los niveles de colesterol, lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos o apolipoproteína B, pero sí que se ha observado una disminución transitoria de los niveles de lipoproteínas de alta densidad. Los varones en pubertad que toman IA presentan un perfil hormonal caracterizado por niveles normales o elevados de testosterona y disminuidos de estradiol y de IGF-I, con un efecto neutro o beneficioso sobre la sensibilidad insulínica. En relación con la fertilidad, si bien estudios de experimentación animal indican una posible afectación, los datos de los ensayos clínicos realizados hablan en contra de ello e incluso se sabe que los IA se han utilizado para estimular la fertilidad en el varón al aumentar los niveles de gonadotropinas⁸⁷.

El grupo de Mauras et al¹ propone considerar el uso de IA de manera individualizada en varones con talla baja severa, en pubertad instaurada, no en prepubertad, con una edad ósea superior a 12 años, posibilitando su indicación mientras exista crecimiento residual potencial, es decir, con una edad ósea inferior a 14,5 años, y descartándose su uso si la edad ósea está por encima de 15 años. Se aconseja una duración corta del tratamiento, 2-3 años, y valorar la adición de rhGH, ya que permite mejorar el crecimiento y la respuesta a largo plazo. Además del control auxológico y del desarrollo puberal, es necesario monitorizar la densidad mineral ósea mediante absorciometría con rayos X de doble energía, antes, durante y tras la suspensión del tratamiento, la edad ósea cada seis meses, el metabolismo fosfocálcico, y los niveles de testosterona, estradiol e IGF-I. El uso de la medicación off label, según la Academia Americana de Pediatría, no implica que sea impropio, ilegal o contraindicado, siempre y cuando su uso este avalado por estudios que avalen su eficacia y seguridad, y tras consentimiento e información a la familia y al paciente de los beneficios, riesgos y resultados esperados¹⁰⁷. En cualquier caso, el uso de los IA en pediatría debe ser individualizado y cauteloso, y siempre valorando todas las limitaciones expuestas en cuanto a eficacia y seguridad ya que se trata de un uso off label.

Comentario final

En los retrasos de crecimiento de cualquier etiología, la mejor optimización terapéutica pasa por una detección y un diagnóstico precoces, de manera que la indicación de un eventual tratamiento se pueda hacer durante el período prepuberal. El inicio de un tratamiento de talla baja en la edad puberal requiere siempre una individualización terapéutica. Será necesario ofrecer una información veraz sobre los beneficios esperados, sus limitaciones y los posibles efectos secundarios, y cualquier opción que se tome deberá ser compartida y discutida con la familia.

Bibliografía

- Mauras N, Ross J, Mericq V. Management of growth disorders in puberty: GH, GnRHa, and aromatase inhibitors: a clinical review. *Endocr Rev* 2023; 44: 1-13.
- Mauras N. Strategies for maximizing growth in puberty in children with short stature. *Endocr Metab Clin N Am* 2009; 38: 613-24.
- Carel JC. Can we increase adolescent growth? *Eur J Endocrinol* 2004; 151: U101-8.
- Ferrández A, Carrascosa A, Audí L, Bager L, Rueda C, Bosch-Castañé J, et al. Longitudinal pubertal growth according to age at pubertal growth spurt at onset: data from Spanish study including 458 children (223 boys and 235 girls). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22: 715-26.
- Vizmanos B, Martí-Henneberg C, Clivillé R, Moreno A, Fernández-Ballart J. Age of pubertal onset affects the intensity and duration of pubertal growth peak but not final height. *Am J Hum Biol* 2001; 13: 409-16.
- Biro FM, McMahon RP, Striegel-Moore R, Crawford PB, Obarzanek E, Morrison JA, et al. Impact of timing of pubertal maturation on growth in black and white females adolescents: The National Heart, Lung and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr* 2001; 138: 636-43.
- Coste J, Escosse E, Lesage C, Chaussain JL, Carel JC. Evaluation of adolescence statural growth in health and disease: reliability of assessment from height measurements series and development of an automated algorithm. *Horm Res* 2002; 58: 105-14.
- Grumbach MM, Auchus RJ. Estrogen: consequences and implications of human mutations in synthesis and action. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4677-94.
- Satoh M, Hasegawa Y. Factors affecting prepubertal and pubertal bone age progression. *Front Endocrinol* 2022; 13: 967711.
- Wit JM. Should skeletal maturation be manipulated for extra height gain? *Front Endocrinol* 2021; 12: 812196.
- Weise M, De-Levi S, Barnes KM, Gafni RI, Abad V, Baron J. Effects of estrogen on growth plate senescence and epiphyseal fusion. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 6871-6.
- Nilsson O, Weise M, Landman EBM, Meyers JL, Barnes KM, Baron J. Evidence that estrogen hastens epiphyseal fusion and cessation of longitudinal bone growth by irreversibly depleting the number of resting zone progenitor cells in female rabbits. *Endocrinology* 2014; 155: 2892-9.
- Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P, Baptista J. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3653-60.
- Stanhope R, Uruena M, Hindmarsh P, Leiper AD, Brook CG. Management of growth hormone deficiency through puberty. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1991; 372: 47-52.
- Stanhope R, Albanese A, Hindmarsh P, Brook CG. The effects of growth hormone therapy on spon-

taneous sexual development. *Horm Res* 1992; 38 (Suppl 1): S9-13.

16. Kamp GA, Waelkens JJJ, De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Delemarre-van de Waal HA, Verhoeven-Wind L, Zwinderman AH, et al. High dose growth hormone treatment induces acceleration of skeletal maturation and an earlier onset of puberty in children with idiopathic short stature. *Arch Dis Child* 2002; 87: 215-20.

17. Riddick L, Alter C, Davis A, Frane J, Lippe B, Bakker B. A stepwise increase in recombinant human growth hormone dosing during puberty achieves improved pubertal growth: a National Cooperative Growth Study report. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22 : 623-8.

18. Albertsson-Wikland K, Kristrom B, Lundberg E, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenas L, et al. Growth hormone dose dependent pubertal growth: a randomized trial on short children with low growth hormone secretion. *Horm Res Pediatr* 2014; 82: 158-70.

19. Lundberg E, Kristrom B, Jonsson B, Albertsson-Wikland K. Growth hormone (GH) dose-dependent IGF-I response relates to pubertal height gain. *BMC Endocrine Disorders* 2015; 15: 84.

20. Albertsson-Wikland K, Aronsson FA, Gustafsson J, Hagenas L, Hager A, Ivarsson S, et al. Effect of growth hormone (GH) during puberty in GH-deficient children: preliminary results from an ongoing randomized trial with different dose regimens. *Acta Pediatr Suppl* 1999; 88: 80-4.

21. Sas TCJ, De Ridder MAJ, Wit JM, Rotteveel J, Oostdijk W, Reeser HM, et al. Adult height in children with growth hormone deficiency: randomized, controlled, growth hormone-dose response trial. *Horm Res Pediatr* 2010; 74: 172-81.

22. Coelho R, Brook CGD, Preece MA, Stanhope RG, Dattani MT, Hindmarsh P. A randomised study of two doses of biosynthetic human growth hormone on final height of pubertal children with growth hormone deficiency. *Horm Res* 2008; 70: 85-8.

23. Cianfarani S. Is high-dose growth hormone treatment during puberty worthwhile? *Horm Res Pediatr* 2014; 82: 143-4.

24. Boonstra V, Van Pareren Y, Mulder P, Hokken-Koelega A. Puberty in growth hormone-treated children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5753-8.

25. Lem AJ, Van der Kaay DCM, Ridder MAJ, Bakker-Van Waardle WM, Van der Hulst FJ, Mulder JC, et al. Adult height in short children born SGA treated with

growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4096-105.

26. Ranke MB, Lindberg A, Martin DA, Bakker B, Wilton P, Albertsson-Wikland KA, Cowell CT, et al. The mathematical model for total pubertal growth in idiopathic growth hormone (GH) deficiency suggests a moderate role of GH dose. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4748-53.

27. Ranke MB, Lindberg A. Observed and predicted total pubertal growth during treatment with growth hormone in adolescents with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome, short stature born small for gestational age and idiopathic short stature: KIGS analysis and review. *Horm Res Pediatr* 2011; 75: 423-32.

28. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 135-47.

29. Carel JC, Hay F, Coutant R, Rodrigue D, Chaussain JL. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of girls with constitutional short stature and normal pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3318-22.

30. Yanovski JA, Rose SR, Municchi G, Pescovitz OH, Hill SC, Cassorla F, et al. Treatment with luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature. *N Engl J Med* 2003; 348: 908-17.

31. Khawaja N, Owaineh H, Batieha A, Frahid O, El-Khateeb M, Ajlouni KM. The effect of gonadotropin-releasing hormone analogue on final adult height in children with idiopathic short stature. *Horm Res Pediatr* 2019; 28: 509-16.

32. Lee MM. Is treatment with luteinizing hormone-releasing hormone agonist justify in short adolescents? *N Engl J Med* 2003; 348: 942-5.

33. Krishna KB, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, et al. Use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children: update by an International Consortium. *Horm Res Pediatr* 2019; 91: 357-72.

34. Cassio A, Cacciari E, Balsamo A, Bal M, Tassinari D. Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5-8.5 years. *Arch Dis Child* 1999; 81: 329-32.

35. Bouvatier C, Coste J, Rodrigue D, Teinturier C, Carel JC, Chaussain JL, et al. Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty: a randomized long-term pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3575-8.

36. Lazar L, Kauli R, Pertzalan A, Phillip M. Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2090-4.
37. Savas-Erdeve S, Siklar Z, Hacıhamdioglu B, Kocaay P, Camtosun E, Ocal G, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in females with moderately early puberty: no effect on final height. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016; 8: 211-7.
38. Magiakou MA, Manousaki D, Papadaki M, Hadjidakis D, Levidou G, Vakaki M, et al. The efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in childhood and adolescence: a single center, long-term follow up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 109-17.
39. Chiavaroli V, Liberati M, D'Antonio F, Masuccio F, Capanna R, Verroti A, et al. GnRH analog treatment in girls with early puberty is associated with the achievement of predicted final height but also with increased risk of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 55-62.
40. Bertelloni S, Massart F, Miccoli M, Baroncelli GI. Adult height after spontaneous pubertal growth or GnRH analog treatment in girls with early puberty: a meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2017; 176: 697-704.
41. Lazar L, Pertzalan A, Weintrob N, Phillip M, Kauli R. Sexual precocity in boys: accelerated vs slowly progressive puberty gonadotropin-suppressive therapy and final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4127-32.
42. Reiter EO. A brief review of the addition of gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH-Ag) to growth hormone (GH) treatment of children with idiopathic growth hormone deficiency: previously published studies from America. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 25: 221-5.
43. Maghnie M, Ranke MB, Geffener ME, Vlachopapadopoulou E, Ibañez L, Carlsson M, et al. Safety and efficacy of pediatric growth hormone therapy: results from the full KIGS cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: 3287-301.
44. Ranke MB, Price DA, Albertsson Wikland KA, Maes M, Lindberg A. Factors determining pubertal growth and final height in growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency. *Horm Res* 1997; 48: 62-71.
45. Lee P. The effects of manipulating puberty on growth. *Horm Res* 2003; 60 (Suppl 1): S60-7.
46. Mericq V, Eggers M, Avila A, Cutler GB, Cassorla F. Near final height in pubertal growth hormone (GH) deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue: results of a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 569-73.
47. Saggese G, Ferderico G, Barsanti S, Fiore L. The effect of administering gonadotropin-releasing hormone agonist with recombinant-human growth hormone (GH) on the final height of girls with isolated GH deficiency: results from a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1900-4.
48. Tanaka T, Satoh M, Yasunaga T, Horikawa R, Tanae A, Katsumata N, et al. When and how to combine growth hormone with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *Acta Pediatr* 1999; (Suppl 428): 85-8.
49. Kohn B, Julius JR, Blethen SL. Combined use of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogues: the National Cooperative Growth Study. *Pediatrics* 1999; 104: 1014-7.
50. Reiter EO, Lindberg A, Ranke MB, Price DA, Albertsson-Wikland KA, Cowell CT, et al. The KIGS experience with the addition of gonadotropin-releasing hormone agonists to growth hormone (GH) treatment of children with idiopathic GH deficiency. *Horm Res* 2003; 60 (Suppl 1): S68-73.
51. Mul D, Wit JM, Oostdijk W, Van de Broeck J. The effect of pubertal delay by GnRH agonist in GH-deficient children on final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4655-6.
52. Colmenares A, González L, Gunczler P, Lanes R. Is the growth outcome of children with idiopathic short stature and isolated growth hormone deficiency following treatment with growth hormone and luteinizing hormone-releasing hormone agonist superior to that obtained by GH alone? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25: 651-7.
53. Tauber M, Berro B, Delagnes V, Lounis N, Jouret B, Pienkowski C, et al. Can some growth hormone (GH) deficient children benefit from combined therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs and GH? Results from a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1179-83.
54. Adan L, Souberbielle JC, Zucker MN, Pierre-Kahn A, Kalifa C, Brauner R. Adult height in 24 patients treated for growth hormone deficiency and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 229-33.
55. Hibi I, Tanaka T, Tanae A, Kagawa J, Hashimoto N, Yoshizawa A, et al. The influence of gonadal function and the effect of gonadal suppression treatment on final height in growth hormone (GH)-treated deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 221-6.

56. Lienhardt A, Carel JC, Preux PM, Coutant R, Chaussain JL. Amplitude of pubertal growth in short children with intrauterine growth retardation. *Horm Res* 2002; 57 (Suppl 2): S88-94.
57. Arroyo Ruiz A, Ballester Pérez A, Leiva-Gea I, Martínez-Aedo MJ, López Siguero JP. Factors influencing height gain in children born small for gestational age treated with recombinant growth hormone: what extent is puberty involved? *Ther Adv Endocrinol Metab* 2022; 13: 1-14.
58. Vicens Calvet E, Espadero RM, Carrascosa A. Longitudinal study of the pubertal growth spurt in children born small for gestational age without catch-up growth. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 381-8.
59. Adler E, Lambert AS, Bouvattier C, Thomas-Teinturier C, Rothenbuhler A, Boissieu P, et al. Determinants of final height in patients born small for gestational age treated with recombinant growth hormone. *Horm Res Pediatr* 2021; 94: 52-62.
60. Van Gool S, Kamp GA, Visser-Van Balen H, Mul D, Waelkens JJJ, Jansen M, et al. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1402-8.
61. Van der Steen M, Lem AJ, Van der Kaay DCM, Hokken-Koelega ACS. Puberty and pubertal growth in GH-treated SGA children: effect of 2 years of GnRH versus no GnRH. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2005-12.
62. Hokken-Koelega ACS, Van der Steen M, Boguszewski MCS, Cianfarani S, Dahlgren J, Horikawa R, et al. International Consensus Guidelines on Small for Gestational Age: etiology and management from infancy to early adulthood. *Endocr Rev* 2023; [Online ahead of print].
63. Binder G, Liebl M, Woelfle J, Eggermann T, Blumenstock G, Schweizer R. Adult height and epigenotype in children with Silver Russell Syndrome treated with GH. *Horm Res Pediatr* 2013; 80: 193-200.
64. Finken MJ, Van der Steen M, Smeets CMJ, Walenkamp MJE, De Bruin C, Hokken Koelega A, et al. Children born small for gestational age: differential diagnosis, molecular genetic evaluation and implications. *Endocr Rev* 2018; 39: 851-94.
65. Netchine I, Van der Steen M, López Bermejo A, Koledova E, Maghnie M. New horizons in short children born small for gestational age. *Front Pediatr* 2021; 9: 655931.
66. Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain JL. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1587-93.
67. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quingley CA, Chipman JJ, et al. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3140-8.
68. Buchlis JG, Irizarry L, Crotzer BC, Shine BJ, Allen L, Macgillivray MH. Comparison of final heights of growth hormone-treated vs. untreated children with idiopathic growth failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1075-9.
69. Coutant R, Carel JC, Letrait M, Bouvattier C, Chatelain P, Coste J, et al. Short stature associated with intrauterine growth retardation: final height of untreated and growth hormone-treated children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1070-4.
70. Balducci R, Toscano V, Mangiantini A, Muhicchi G, Vaccaro F, Picone S, et al. Adult height in short normal adolescent girls treated with gonadotropin-releasing hormone analog and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3596-600.
71. Li S, Wang X, Zhao Y, Ji W, Mao J, Nie M, et al. Combined therapy with GnRH analogue and growth hormone increases adult height in children with short stature and normal pubertal onset. *Endocrine* 2020; 69: 615-24.
72. Lanes R, Gunczler P. Final height after combined growth hormone and gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy in short healthy children entering into normally timed puberty. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 197-202.
73. Pasquino AM, Pucarelli I, Roggini M, Segni M. Adult height in short normal girls treated with gonadotropin-releasing hormone analogs and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 619-22.
74. Benabbad I, Rosilio M, Tauber M, Paris E, Paulsen A, Berggren L, et al. Growth hormone in combination with leuprolin in pubertal children with idiopathic short stature. *Endocrine Connections* 2018; 7: 708-18.
75. Lazar L, Levy S, Oron T, Meyerovitch J, De Vries L, Shalitin S, et al. The beneficial effect of combined Gh/GnRH therapy in increasing adult height outcome in children with ISS. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 3287-95.

76. Mul S, Oostdijk W, Waelkens JJJ, Drop SLS. Final height after treatment of early puberty in short adopted girls with gonadotrophin releasing hormone agonist with or without growth hormone. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 185-90.
77. Scalco RC, Melo SSJ, Pugliese-Pires N, Funari MFA, Nishi MY, Arnhold IJP, et al. Effectiveness of the combined recombinant human growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analog therapy in pubertal patients with short stature due to SHOX deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 328-32.
78. Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Matrunola M, Cerrone F. Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogues and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 449-52.
79. Pucarelli I, Segni M, Ortore M, Arcadi E, Pasquino AM. Effects of combined gonadotropin releasing hormone agonist and growth hormone therapy on adult height in precocious puberty: a further contribution. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 1005-10.
80. Liu S, Liu Q, Cheng X, Luo Y, Wen Y. Effects and safety of combination therapy with gonadotropin-releasing hormone analogue and growth hormone in girls with idiopathic central precocious puberty: a meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2016; 39: 1167-78.
81. Li P, Li Y, Yang CL. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment to increase final stature in children with precocious puberty. A meta-analysis. *Medicine* 2014; 93: e260.
82. Wang M, Zhang Y, Lan D, Hill JW. The efficacy of GnRHa alone or in combination with rhGH for the treatment of Chinese children with central precocious puberty. *Sci Rep* 2016; 6: 24259.
83. Fu J, Zhang J, Chen R, Ma X, Wang C, Chen L, et al. Long-term outcomes of treatments for central precocious puberty or early and fast puberty in Chinese girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 705-15.
84. Liu K, Vogiatzi MG, Marshall I, Harbinson MD, Macapagal MC, Betensky B, et al. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3318-25.
85. Liu K, Harbinson MD, Lekarev O, Vogiatzi MG, New MI. Final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1710-7.
86. Hero M. Aromatase inhibitors in the treatment of short stature. *Endocr Dev* 2016; 30: 130-40.
87. Wit JM, Hero M, Nunez SB. Aromatase inhibitors in pediatrics. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 135-47.
88. Wickman S, Sipila I, Ankarberg-Lindgren C, Norjavaara E, Dunkel L. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boy with delayed puberty: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1743-8.
89. Hero M, Wickman S, Dunkel L. Treatment with the aromatase inhibitor letrozole during adolescence increases near-final height in boy with constitutional delay of puberty. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 510-3.
90. Salehpour S, Alipour P, Razzaghy-Azar M, Ardehripour L, Shamshiri A, Monfared MF, et al. A double-blind, placebo-controlled comparison of letrozole to oxandrolone effects upon growth and puberty of children with constitutional delay of puberty and idiopathic short stature. *Horm Res Pediatr* 2010; 74: 428-35.
91. Rohani F, Asadi R, Mirboluk AA, Soheilipour F. Letrozole effect on final height of patients with constitutional delay of growth and puberty. *Med Arch* 2019; 73 : 307-10.
92. Varimo T, Toiviainen Salo S, Raivio T, Kerttula L, Dunkel L, Hero M. Letrozole monotherapy in pre- and early-pubertal boys does not increase adult height. *Front Endocrinol* 2019; 10: 201.
93. Hero M, Norjavaara E, Dunkel L. Inhibition of estrogen biosynthesis with a potent aromatase inhibitor increases predicted adult height in boys with idiopathic short stature: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6396-402.
94. Shams K, Cameo T, Fennoy I, Hassoun AA, Lerner SE, Aranoff GS, et al. Outcome analysis of aromatase inhibitor therapy to increase adult height in males with predicted short stature and/or rapid pubertal progress: a retrospective chart review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27: 725-30.
95. Ferris JA, Geffener ME. Are aromatase inhibitors in boys with predicted short stature and/or rapid advancing bone age effective and safe? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 30: 311-7.
96. Krebs A, Moske-Eick O, Doerfer J, Roemer-Pergner C, Van der Werf-Grohmann N, Schwab KO. Marked increase of final height by long-term aromatase inhibition in a boy with idiopathic short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25: 581-5.

97. Mauras N, Gonzalez de Pijem L, Hsiang HY, Desrosiers P, Rapaport R, Schwartz ID, et al. Anastrozole increases predicted adult height of short adolescent males treated with growth hormone: a randomised, placebo controlled, multicentre trial of three years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 823-31.
98. Mauras N, Ross JL, Gagliardi P, Yu YM, Hossain J, Permuy J, et al. Randomized trial of aromatase inhibitors, growth hormone, or combination in pubertal boys with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4984-93.
99. Rothenbuhler A, Linglart A, Bougneres P. A randomized pilot trial of growth hormone with anastrozole versus growth hormone alone, starting at the very end of puberty in adolescents with idiopathic short stature. *Int J Pediatr Endocrinol* 2015; 2015: 4.
100. Miller B, Ross J, Ostrow V. Height outcomes in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature treated concomitantly with growth hormone and aromatase inhibitor therapy: data from the ANSWER program. *Int J Pediatr Endocrinol* 2020; 2020: 19.
101. Fernandes Pedrosa L, Marquez de Oliveia J, Vieira Thomé PR, Kochi C, Damiani D, Longui CA. Height increment and laboratory profile of boys treated with aromatase inhibitors with or without growth hormone. *Horm Metab Res* 2017; 49: 778-85.
102. Ma Y, Jia R, Xia B, Tang B, Xu Z. Adult height in pubertal boys with short stature treated with GH/letrozole: a hospital record-base retrospective study. *BMC Pediatr* 2022; 22: 371.
103. Juan L, Huamei M, Zhe S, Yanhong L, Hongshan C, Qiuli C, et al. Neaf-final height in 82 chinese patients with congenital adrenal hyperplasia due to classic 21-hydroxylase deficiency: a single-center study from China. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29: 841-8.
104. Leschek E, Flor AC, Bryant JC, Jones JV, Barnes KM, Cutler GB. Effect of andiandrogen, aromatase inhibitor, and gonadotropin-releasing hormone analog on adult height in familial male precocious puberty. *J Pediatr* 2017; 190: 229-35.
105. Papadimitriou DT, Dermitzaki E, Papagianni M, Papaioannou G, Papaevangelou V, Papadimitriou A. Anastrozole plus leuprolin in early maturing girls with compromised growth: the GAIL study. *J Endocrinol Invest* 2016; 39: 439-46.
106. McGrath N, O'Grady M. Aromatase inhibitors for short stature in male children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015: CD010888.
107. Committee on Drugs. Off-label use of drugs in children. *Pediatrics* 2014; 133: 563-7.

Actualización en el abordaje diagnóstico de la hipoglucemia

Update on the diagnostic approach of hypoglycemia

Isabel Leiva Gea¹, M.F. Martos Lirio², Leopoldo Tapia Ceballos¹

¹Hospital Materno Infantil Regional de Málaga

²Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

Definición de hipoglucemia

Existen controversias en la definición de hipoglucemia debido a:

- No es posible identificar un valor de glucosa plasmática que cause lesión cerebral y ésta puede estar influenciada por otros factores, como la duración y el grado de hipoglucemia.
- Factores técnicos que pueden influir en imprecisiones en la determinación de la glucosa, lo que puede complicar la interpretación de cualquier valor individual.
- Los umbrales para respuestas cerebrales específicas a la hipoglucemia pueden ser alterados por la presencia de fuentes de energía alternativas, como cuerpos cetónicos y por antecedente reciente de hipoglucemia.

1. Regulación de la glucosa maternofetal

Durante el embarazo, la glucemia fetal depende de la materna; en cambio, la insulina materna no pasa la barrera placentaria y el feto produce su propia insulina, que es un factor determinante del crecimiento fetal. El nivel de glucosa en sangre de cordón será el punto de partida en el nacimiento, posteriormente se produce el nadir hasta de 25 mg/dL al cesar los aportes de glucosa con el clampaje del cordón, y remonta hasta 45-60 mg/dL a la hora o dos horas de vida. El nivel de glucosa que suprime la secreción de insulina es

más bajo durante las primeras horas de vida. Se ha postulado que este hecho se debería a la persistencia transitoria de un mecanismo adaptativo fetal desarrollado para mejorar el crecimiento intraútero, ya que permitiría mantener la secreción basal de insulina y un crecimiento normal cuando la glucemia materna, y con ella la fetal, bajan como consecuencia del ayuno o de la disminución de nutrientes, disponiendo el feto como nutriente alternativo los cuerpos cetónicos maternos¹.

En el nacimiento, las enzimas de la gluconeogénesis están aún inmaduras, así que se iniciará la glucogenólisis estimulada por el glucagón y la epinefrina. Los depósitos de glucógeno se establecen durante el tercer trimestre, por lo que los recién nacidos prematuros, de bajo peso y de crecimiento intrauterino retardado los tendrán disminuidos. A las 2-3 horas de vida comenzará la lactancia materna y se iniciará la gluconeogénesis y la cetogénesis con la ayuda de la hormona de crecimiento y del cortisol, que ya está instaurada a las 12 horas de vida. A las 48 horas de vida un neonato sano habrá llevado a cabo la adaptación metabólica con glucemias normales y los mecanismos de contrarregulación ya establecidos, incluyendo la elevación del umbral para la supresión de insulina a 80-85 mg/dL².

Como resumen:

- En el feto, la media de glucosa es de 54 mg/dL, 10 mg/dL inferior que la de la madre.

- Tras el nacimiento el nivel de glucosa desciende hasta 25-35 mg/dL, y aumenta a 45-60 mg/dL en las primeras dos horas de vida.
- Pasadas las 48 horas, la concentración de glucosa es superior a 60 mg/dL con los mismos mecanismos contrarreguladores ante una hipoglucemia que un niño mayor o un adulto.

2. Hipoglucemia neonatal

Se define como un nivel de glucosa en sangre persistentemente bajo, pero sin signos clínicos anormales o un único nivel bajo de glucosa en sangre de un recién nacido que presenta signos clínicos anormales^{3,4}.

A pesar de que la hipoglucemia no se puede definir con un valor numérico, tradicionalmente se ha admitido el límite de 47 mg/dL, valor extrapolado de un estudio observacional en los años ochenta⁵.

La Pediatric Endocrine Society determinó en 2015 hipoglucemia en los recién nacidos sintomáticos en las primeras 24 horas con un valor inferior a 50 mg/dL.

Los valores aceptados por la Academia Americana de Pediatría son más bajos y diferentes según las horas de vida del recién nacido (Tabla I). Su objetivo es evitar el sobrediagnóstico de la hipoglucemia neonatal y sus consecuencias perjudiciales, como ingresos innecesarios con la separación materna y dificultad de la lactancia materna que conlleva. Además, sigue sin estar claro que se obtenga beneficio alguno con el tratamiento de esta hipoglucemia.

2.1. Clasificación de la hipoglucemia neonatal

Según el momento de su aparición tendremos:

- Hipoglucemia neonatal precoz: la que se presenta en las primeras 48 horas de vida. Si se repite cuatro o más veces en estas primeras 48 horas, se denominará recurrente, y, si se mantiene más allá de 48 horas, persistente⁷.

- Hipoglucemia neonatal tardía: la que se presenta a partir de las 48 horas de vida.

¿Cuándo se debe sospechar una hipoglucemia persistente⁷?

- Hipoglucemia grave (sintomática, especialmente con síntomas neurológicos y con necesidad de aportes intravenosos para tratarla).
- Hipoglucemias recurrentes o persistentes sin otras patologías asociadas.
- Datos en la anamnesis o en la exploración física que hagan sospechar una etiología genética, sindrómica o endocrinometabólica.
- Hipoglucemias tardías sintomáticas o tardías recurrentes.

3. Hipoglucemia en etapas posteriores

Se define como la concentración de glucosa plasmática lo suficientemente baja para producir signos o síntomas compatibles. No puede definirse con una concentración de glucosa plasmática aislada. Las guías de adultos enfatizan en el valor de la tríada de Whipple, que consiste en signos y síntomas compatibles, cifra plasmática de glucosa baja y situación que revierte tras la administración de glucosa. En población pediátrica esta tríada es útil para niños con capacidad de comunicar síntomas. En lactantes y niños incapaces de comunicarlos, nos vemos obligados a establecer un punto de corte de glucosa plasmática para iniciar la evaluación y el tratamiento con las limitaciones que eso conlleva. Este punto está establecido en 50 mg/dL, aunque continúa sometido a debate actualmente⁷.

4. Manifestaciones clínicas

En lactantes tiende a ser sintomática, al contrario que en el período neonatal, que con mayor frecuencia es asintomática. Cuanto más pequeños son los lactantes, más inespecíficas son las manifestaciones. Muchos síntomas son la consecuen-

Tabla I. Puntos de corte de niveles de glucosa en mg/dL que requieren intervención⁶.

| | 0-4 horas | 4-24 horas | 24-48 horas | >48 horas |
|-----|-----------|------------|-------------|-----------|
| AAP | <25-40 | <35-45 | <45 | <60 |
| PES | | <50 | <50 | <60 |

AAP: Academia Americana de Pediatría; PES: Pediatric Endocrine Society.

cia de una respuesta neurogénica con descarga simpática o parasimpática. Son frecuentes la hipotonía, la palidez, las apneas, el llanto débil, los temblores gruesos y la irritabilidad. Los niños de mayor edad pueden manifestar cefalea, nerviosismo, ataxia, disartría y síntomas vegetativos adrenérgicos (sudoración, palidez y taquicardia). La presencia de cuerpos cetónicos produce síntomas digestivos, como náuseas, dolor abdominal, pérdida de apetito y vómitos. En un umbral más bajo, los síntomas neuroglucopénicos pueden conducir a convulsiones, letargo y coma.

5. Causas más frecuentes de hipoglucemia persistente por grupos de edad^{2,8}

- Neonatal a 2 años: hiperinsulinismo, metabopatías y déficit de hormonas contrarreguladoras.
- De 2 a 8 años: hipoglucemia cetósica del ayuno, hiperinsulinismo, fallo hepático e intoxicaciones.
- Mayor de 8 años: adenoma/insulinoma, fallo hepático e intoxicaciones.

6. Anamnesis en una hipoglucemia persistente

- Es importante recoger en los antecedentes personales: embarazo y parto, peso en el nacimiento, Apgar, antecedentes de crecimiento intrauterino retardado, grandes para la edad gestacional, asfixia perinatal, hipotermia, policitemia, infección, nutrición parenteral, etc.
- Entre los antecedentes familiares: consanguinidad, antecedentes de muerte neonatal no explicada, diabetes materna, historia familiar de hipoglucemia neonatal y medicación materna.
- Relación con la ingesta:
 - Hipoglucemia posprandial: sospechar galactosemia, fructosemia o defecto metabólico que afecte a ácidos orgánicos.
 - Sin relación con la ingesta: sospechar hiperinsulinismo y déficit de hormonas contrarreguladoras.
 - En relación con el ayuno: sospechar defectos de glucogenólisis, gluconeogenia o hipoglucemia cetósica del ayuno.
- Clínica de hipoglucemia sin un control de glucemia bajo: nos debe hacer sospechar una hipogluorraquia en relación con una mutación GLUT1.

- Episodios de hipoglucemia estimulados por ejercicio anaerobio: hiperinsulinismo por defecto en MCT1.
- Entorno psicosocial que nos haga sospechar una hipoglucemia facticia (síndrome de Münchhausen) con el uso de insulina o anti-diabéticos orales.

7. Exploración física destacable en hipoglucemia persistente

- Hallazgos como micropene, malformación mediofacial, nistagmo, criptorquidia y microcefalia: descartar déficits hormonales hipofisarios.
- Taquipnea: descartar errores innatos del metabolismo.
- Genitales ambiguos: descartar hiperplasia suprarrenal congénita.
- Macrosomía, macroglosia, hernia umbilical: descartar síndrome de Beckwith-Wiedemann.
- Macrocefalia e hipercrecimiento: descartar síndrome de Sotos.
- Grandes para la edad gestacional: descartar hiperinsulinismo por alteración del canal de potasio, hiperinsulinismo por HNF4A, síndrome de Beckwith-Wiedemann y trastornos de la glucosilación proteica Ia o Ib.
- Pequeño para la edad gestacional: hiperinsulinismo transitorio.
- Alteración cardiaca congénita: hiperinsulinismo transitorio por estrés perinatal y síndrome de Kabuki.
- Antecedente de cirugía de tracto digestivo superior: síndrome de Dumping.
- Hiperpigmentación: enfermedad de Addison y resistencia a la corticotropina (ACTH).
- Hepatomegalia: glucogenosis (I, III, VI, IX y XI), también en pacientes con hiperinsulinismo que han recibido aportes elevados de glucosa intravenosa.

8. Métodos de valoración de la glucosa

Ver Tabla II.

Tabla II. Métodos de valoración de la glucosa^{2,8,9}.

| Método | Ventajas | Inconvenientes |
|---|--|--|
| Método enzimático de laboratorio (mide la glucosa en el plasma) | Método más preciso Los protocolos se basan en la glucosa plasmática | Resultado no inmediato Si se tarda en procesar, la glucosa disminuye (6-8 mg/dL/h) por la glucólisis de los hematíes |
| Glucómetro Mide la glucosa en la sangre (valores un 15% inferiores que en el plasma) | Rápido, de fácil uso | Menos preciso en neonatos, especialmente en valores bajos (motivo por el que debe comprobarse con un método enzimático antes del inicio de tratamiento intravenoso) Errores en la medición en caso de: anemia, policitemia, galactosemia e hiperlipidemia |

9. Algoritmo diagnóstico en la hipoglucemia persistente

Una hipoglucemia es una urgencia médica que constituye un reto diagnóstico y requiere un abordaje terapéutico urgente. Es necesaria una actuación sistemática para llegar a su etiología y tratamiento adecuado en el menor tiempo posible.

La obtención de muestra crítica debe hacerse en hipoglucemia (<50 mg/dL en plasma o <40 mg/dL en capilar) con análisis urgente. La muestra debe recogerse en reposo con extracción sin aire, sin llanto y sin torniquete, y transportada de forma inmediata.

Recogida de muestras en hipoglucemia:

- Tira de cetonemia: medición del β -hidroxibutirato.
- 1 cm³ de suero: iones, glucosa, perfil hepatorrenal, triglicéridos y creatinina.
- 1 cm³ de plasma (con hielo): lactato y amonio.
- 1 cm³ en jeringa heparinizada de sangre venosa o capilar: equilibrio ácido-base y anion gap.
- 2-3 cm³ de suero para congelar: insulina, péptido C, cortisol, hormona de crecimiento y ácidos grasos libres.
- Sangre seca en papel para carnitina libre y acilcarnitinas.

- Orina (10 cm³): aminoácidos, ácidos orgánicos, cuerpos reductores, acilcarnitinas y acilglicinas.

9.1. Hiperinsulinismo

El hiperinsulinismo es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en el neonato. La insulina inhibe los mecanismos contrarreguladores, como la glucogenólisis, la gluconeogénesis, la lipólisis y la cetogénesis, lo que conlleva que no existan fuentes de energía alternativas como sustrato cerebral, y hace más posible la presencia de convulsiones con un mayor riesgo de secuelas neurológicas.

La hipoglucemia suele presentarse en la primera semana de vida en la mayoría de los casos (60-70%) y se presenta con convulsiones en la mitad de los pacientes¹⁰.

El hiperinsulinismo se clasifica:

- Por la etiología: genético o adquirido.
- Por la duración de necesidad de tratamiento: transitorio o permanente.
- Por la respuesta al tratamiento convencional (diazóxido): respondedores o no respondedores.
- Por la afectación histológica pancreática: focal o difuso.

El carácter transitorio no protege de tener riesgo de secuelas neurológicas y retraso en el neurodesarrollo.

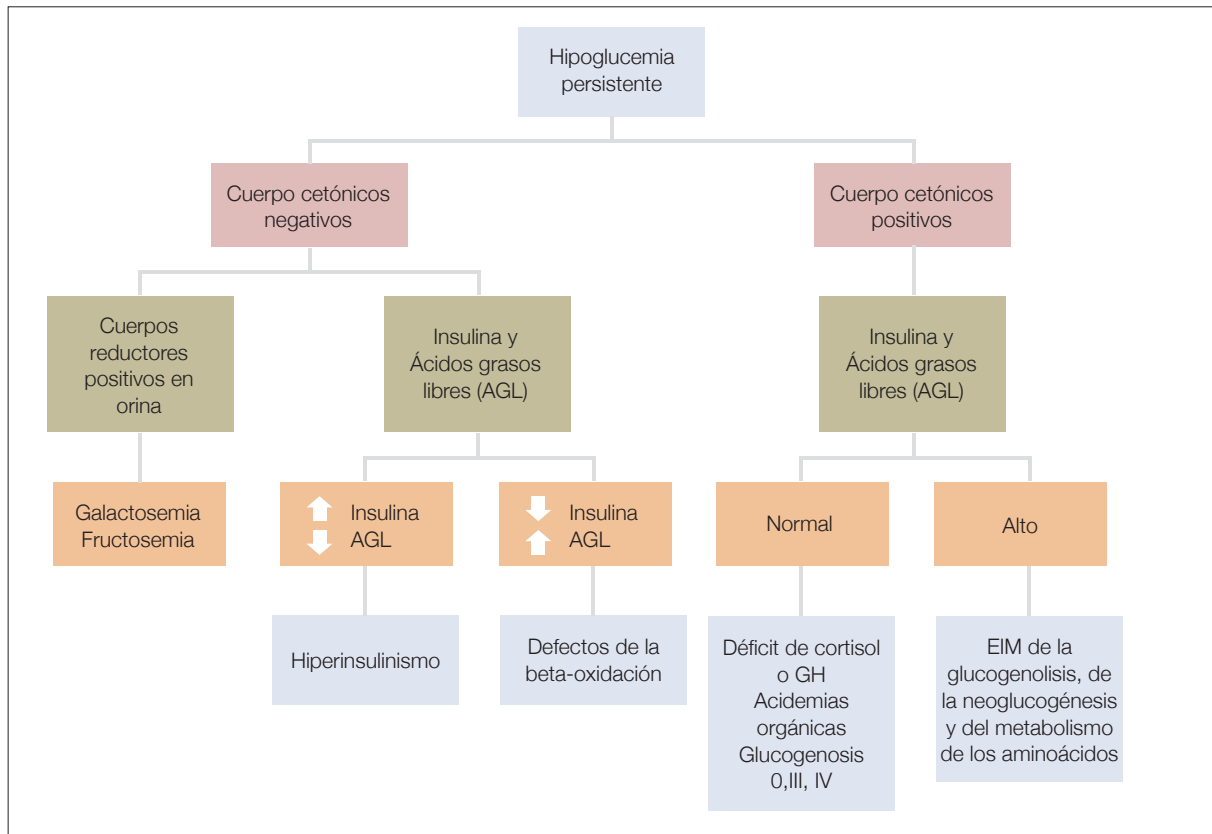


Figura 1. Algoritmo diagnóstico^{4,7}. EIM: Errores innatos del metabolismo.

El abordaje por un equipo entrenado que permita la identificación precoz y el inicio de la terapia adecuada minimiza el riesgo de secuelas neurológicas.

La monitorización de glucosa intersticial es una alternativa a la monitorización de glucosa capilar para el diagnóstico y ajuste terapéutico, a pesar de que se conoce la falta de precisión de esta herramienta en la hipoglucemia, hecho que no se ha evaluado rigurosamente en el hiperinsulinismo¹¹.

Características diagnósticas del hiperinsulinismo:

- Necesidad de aportes de glucosa superiores a 8 mg/kg/min.
- Cuerpos cetónicos negativos (β -hidroxibutirato < 1,8 mmol/L).
- Ácidos grasos libres disminuidos (<1,7 mmol/L).
- Respuesta positiva al glucagón (aumento de glucosa plasmática de 30 mg/dL).
- En hipoglucemia (inferior a 50 mg/dL): concentración de insulina/péptido C elevada o inadecuadamente normal (péptido C > 0,5 ng/mL).

- Amonio elevado en el síndrome hiperinsulinismo-hiperamoniemia.

En el hiperinsulinismo es frecuente encontrar un déficit de cortisol en los resultados del análisis de la muestra crítica debido a la inhibición de las hormonas contrarreguladoras que acontece en el hiperinsulinismo y a la respuesta diferida del cortisol a la hipoglucemia que lo hace mostrarse con un valor más bajo de lo esperado en muestra crítica, con una tasa de falsos positivos para el defecto de cortisol hasta del 30%.

9.1.1. Clasificación del hiperinsulinismo

Hiperinsulinismo adquirido

- Relacionado con situaciones estresantes: es una forma de hiperinsulinismo transitorio neonatal causado por factores estresantes perinatales, como insuficiencia placentaria o asfixia perinatal. Incluye crecimiento intrauterino retardado, grandes para la edad gestacional, cardiopatía congénita, infección intrauterina o preeclampsia, entre otros¹². Es más frecuente en el sexo masculino y en el parto por cesárea¹³. Este tipo de hiperinsulinismo responde a diazóxido y se resuelve en los pri-

meros 3-6 meses de vida. Neonatos con estrés perinatal grave y colestasis podrían tener un hiperinsulinismo más prolongado que no responde al diazóxido¹⁴.

- Existen hiperinsulinismos adquiridos reactivos, como el que ocurre en el (Síndrome de Dumping precoz). En población pediátrica existe un infradiagnóstico de este síndrome al pasar desapercibida la hipoglucemia que acontece. Es una complicación descrita tras la cirugía del tracto digestivo superior, que puede ocurrir en sujetos intervenidos de atresia esofágica o cirugía de reflujo, entre otros. Se define como el conjunto de signos y síntomas derivados de un vaciamiento gástrico anormalmente rápido al intestino delgado. El síndrome de vaciamiento rápido precoz se produce 30-60 minutos tras la ingesta, y el tardío, 1-3 horas tras ella, y se deben a la rápida absorción de glucosa por el aumento de la concentración de hidratos de carbono en el intestino delgado con posterior respuesta hiperinsulínica, responsable de la hipoglucemia posterior. Esta hipoglucemia se ve incrementada por el efecto incretina debido a la liberación de péptido similar al glucagón de tipo 1, que contribuye al aumento aún más marcado de los niveles de insulina^{15,16}.

Hiperinsulinismo congénito monogénico

Mutaciones en 10 genes asociados con la secreción de insulina y el desarrollo de células β causan hiperinsulinismo congénito. La incidencia estimada de hiperinsulinismo congénito monogénico es aproximadamente 1 de cada 28.000-50.000 recién nacidos vivos en población general, y es de hasta 1 por cada 2.700 en ciertas poblaciones consanguíneas¹⁷⁻¹⁹.

- Alteraciones en el canal de potasio. Es la forma monogénica más frecuente y grave, y está causada por mutaciones inactivadoras de los genes ABCC8 o KCNJ11, los cuales codifican las dos subunidades del canal de K_{ATP} , SUR-1 y Kir6.2, respectivamente^{14,20}. Mutaciones en ABCC8 y KCNJ11 pueden heredarse con carácter dominante o recesivo.

Se manifiestan por:

- Hipoglucemia en ayuno grave debido al fallo en la inhibición de la secreción de insulina ante concentraciones bajas de glucosa.
- Hipoglucemia posprandial debido a la alteración de la secreción de insulina.

- Hipoglucemia debido al exceso de secreción de insulina en respuesta a la carga proteica. Esto es una característica del hiperinsulinismo por alteración del canal de K_{ATP} , así como del hiperinsulinismo relacionado con alteración de la glutamato deshidrogenasa^{21,22}.

Para la categorización de los hiperinsulinismos por alteración de canal de K_{ATP} es importante la valoración de la respuesta al diazóxido que actúa posibilitando la apertura del canal K_{ATP} , que ejerce su acción a través de su unión a SUR-1. La mayoría de los pacientes con hiperinsulinismo por alteración de canal K_{ATP} no responden a diazóxido, sólo los portadores de mutaciones dominantes en KCNJ11 o ABCC8, que tienden a tener una hipoglucemia más leve²³.

La falta de respuesta al diazóxido nos obliga a avanzar desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico. Desde el punto de vista diagnóstico, nos lleva a la solicitud de un panel genético que nos permita obtener más información del paciente afecto, así como a la realización de una tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada con 18-fluoro-l-dopa que nos dé información sobre la afectación histológica pancreática (focal/difusa). Desde el punto de vista histológico, el hiperinsulinismo por alteración del canal de K_{ATP} se clasifica en formas focales o difusas encontradas en igual proporción, y distinguir entre formas difusas y focales es esencial, dados la divergencia de opciones terapéuticas y su pronóstico asociado. Las formas focales caracterizadas por un área discreta de proliferación o adenomatosis no responden al diazóxido, pero la resección quirúrgica de las lesiones es curativa. Las formas difusas están causadas por mutaciones recesivas bialélicas o menos frecuentemente por mutaciones dominantes. El manejo médico es la clave del tratamiento de las formas difusas, ya que la cirugía paliativa con pancreatectomía subtotal está reservada para casos graves no respondedores²⁴.

Otras formas de hiperinsulinismo congénito monogénico son menos frecuentes y la mayoría se reconocen por características clínicas y bioquímicas específicas:

- **Hiperinsulinismo por defecto en la glutamato deshidrogenasa**, también conocido como síndrome de hiperinsulinismo-hiperamonemiemia. Está causado por una mutación activadora del gen *GLUD1*, el cual codifica la glutamato deshidrogenasa²⁵. Este hiperinsulinismo se caracteriza por hipoglucemia

en ayunas, así como por hipoglucemia grave tras ingesta proteica²⁶. Los niveles plasmáticos de amonio están elevados de tres a cinco veces el valor normal, pero los síntomas típicos de hiperamoniemia están ausentes²⁷. Aproximadamente dos tercios de las mutaciones aparecen de *nov*, mientras que el tercio restante se hereda de forma autosómica dominante. Estos niños presentan una elevada frecuencia de crisis convulsivas (la mayoría en forma de ausencias), alteraciones en el aprendizaje y trastornos del comportamiento, como déficit de atención o hiperactividad. Estas características neurológicas no parecen estar relacionadas con la hipoglucemia o la hiperamoniemia. Aunque responden bien al diazóxido, también deben estar asesorados para añadir carbohidratos y grasas cuando toman proteínas.

- **Hiperinsulinismo por defecto en la glucocinasa.** Está causado por mutaciones dominantes activadoras en el gen de la glucocinasa. Los niños tienen grados variables de hipoglucemia; además de la hipoglucemia en ayunas, muestran una respuesta insulínica exagerada a la glucosa oral e intravenosa²⁸. La respuesta al diazóxido es variable.
- **Hiperinsulinismo por defecto en HNF4A y HNF1A.** Las mutaciones inactivadoras de los genes que codifican dos factores nucleares hepáticos, HNF4A y HNF1A, dan lugar a formas de hiperinsulinismo respondedoras al diazóxido²⁹.
- **Hiperinsulinismo por defecto en SCHAD-HI.** Está asociado con hipoglucemia inducida por proteínas³⁰.
- **Hiperinsulinismo por defecto en UCP2.** Está asociado con hipoglucemia leve³¹.
- **Hiperinsulinismo por defecto en MCT1.** Está causado por mutaciones recesivas en el gen *SLC16A1*. Los episodios de hipoglucemia son estimulados por ejercicio anaerobio³².
- **Hiperinsulinismo por defecto en HK1-HI.** La mayoría responde al diazóxido³³.

Hiperinsulinismo sindrómico

- El síndrome de Beckwith-Wiedemann es un defecto de sobrecrecimiento caracterizado por macroglosia, defectos de la pared abdominal y hemihipertrofia. Está causado por cambios genéticos y epigenéticos en la región de *imprinting* del cromosoma 11p15³⁴.

El hiperinsulinismo se considera una característica cardinal del síndrome y ocurre aproximadamente en el 50% de los casos. En la mayoría de los casos es leve y se resuelve a lo largo del primer o segundo año de vida. Aun así, los niños con síndrome de Beckwith-Wiedemann debidos a una disomía uniparental paterna tienen una forma más severa y persistente de hiperinsulinismo³⁵.

- Síndrome de Kabuki, caracterizado por rasgos faciales dismórficos, anomalías esqueléticas y dermatoglíficas, alteración intelectual y talla baja. Están presentes mutaciones dominantes de *nov* en *KMT2D* y *KDM6A*. La respuesta al diazóxido es variable³⁶.

10. Insuficiencia suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal es una entidad potencialmente mortal que requiere un diagnóstico y un tratamiento urgentes, en el que la hipoglucemia puede ser el primer hallazgo que nos permite sospechar el diagnóstico^{37,38}.

La insuficiencia suprarrenal es una enfermedad relativamente rara en los primeros años de vida, con una prevalencia aproximada de 1:5.000-10.000 niños.

La hipoglucemia que asocia, a diferencia de la que acompaña al hiperinsulinismo, es más leve y se corrige fácilmente aumentando la frecuencia de las tomas o reforzando la fórmula artificial. En caso de requerir aportes intravenosos, éstos suelen ser inferiores a 4 mg/kg/min.

Por definición, es una hipoglucemia cetósica, pero la inmadurez del proceso de cetogenia en el neonato hace que en múltiples ocasiones se presente como una hipoglucemia con cuerpos cetónicos negativos, lo que no nos debe hacer descartar el diagnóstico. En etapas posteriores puede sospecharse ante situaciones de cansancio o síntomas digestivos (dolor abdominal, náuseas o falta de apetito), o ante un cuadro clínico similar a un shock séptico, debido al cuadro hipotensivo grave que puede acompañar al déficit de glucocorticoides.

La insuficiencia suprarrenal primaria se define bioquímicamente por un déficit de cortisol y un aumento de la ACTH, y la insuficiencia suprarrenal secundaria o terciaria se define por un déficit de cortisol con ACTH disminuida o normal, respectivamente. El cortisol y la ACTH se liberan en forma de pulsos siguiendo un ritmo circadiano que alcanza un pico máximo a primera hora de la mañana (06:00-08:00 horas), con valores de normalidad que dependen de la edad (Tabla III).

Tabla III. Valores de corticotropina y cortisol basal³⁹.

| | Corticotropina basal (pg/ml) | Cortisol basal (µg/dL) |
|----------------|------------------------------|------------------------|
| Cordón | 143,7 ± 93,4 | 13,1 ± 9,1 |
| 3 días | 83,9 ± 38 | 15,3 ± 7,9 |
| 4-30 días | 56,3 ± 20,7 | 3,9 ± 4,4 |
| 1-6 meses | 50,8 ± 35,9 | 9,2 ± 5 |
| 6 meses-4 años | 28,4 ± 13,2 | 12,4 ± 6,2 |
| 4-7 años | 32 ± 19,4 | 15,9 ± 7,3 |
| 7-10 años | 30,4 ± 15,2 | 18,3 ± 8,4 |
| 10-14 años | 41,2 ± 25,6 | 18,5 ± 8,2 |
| Tanner 2 | 33,6 ± 17,9 | 14,8 ± 5,8 |
| Tanner 3 | 40,9 ± 18,3 | 16,3 ± 6 |
| Tanner 4 | 30,4 ± 12,4 | 13,2 ± 7 |

De forma aproximada, se considera un valor normal de cortisol entre 5 y 25 µg/dL.

Dentro de la insuficiencia suprarrenal primaria, podemos ver defectos de glucocorticoides exclusivamente o la afectación combinada de glucocorticoides y mineralocorticoides⁴⁰. El eje mineralocorticoide es evaluable a través del binomio funcional hiponatremia e hiperpotasemia, así como con el aumento de renina y la actividad de la renina plasmática.

La insuficiencia suprarrenal secundaria, como la primaria, tanto en sus formas parciales como combinadas, suele compartir una causa de carácter genético, por lo que la realización de estudios genéticos ha cobrado un gran protagonismo.

Las pruebas genéticas son cada vez más útiles para encontrar una causa específica, predecir características asociadas, asesorar a las familias y definir el tratamiento. El acceso a paneles dirigidos para analizar todos los genes asociados a insuficiencia suprarrenal está cada vez más disponible en los servicios clínicos⁴¹.

10.1. Insuficiencia Suprarrenal secundaria

La insuficiencia suprarrenal secundaria está causada por la alteración en la síntesis y liberación de ACTH de las células corticotropas hipofisarias.

La deficiencia de ACTH puede ser aislada o formar parte de una deficiencia combinada múltiple de hormonas hipofisarias debido a defectos en la función hipotalámico-hipofisaria. Esta alteración compromete la liberación de glucocorticoides manteniendo la integridad mineralocorticoide, ya que el eje mineralocorticoide queda regulado por el sistema renina-angiotensina-aldosterona y no se ve afectado por el defecto en la ACTH.

Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias

Mutaciones en los genes *PIT1*, *PROP1*, *LHX-3*, *LHX-4* y *HESK* son responsables de la deficiencia combinada de hormonas hipofisarias. Las alteraciones estructurales detectadas en la resonancia magnética cerebral pueden orientarnos hacia los genes implicados.

La insuficiencia hipofisaria de ACTH generalmente ocurre junto con la de otras hormonas de la hipófisis anterior (somatotropina, tirotropina y lutropina/folitropina). La insuficiencia concomitante de somatotropina y ACTH a menudo causa hipoglucemia en el recién nacido. La presencia de micropene y/o criptorquidia bilateral puede ser un signo de déficit de gonadotropinas⁴².

La presencia de hipoglucemia nos puede permitir detectar el defecto asociado de tirotropina (hipo-

tiroidismo secundario) que habitualmente escapa del cribado de hipotiroidismo neonatal, que está orientado a la detección de hipotiroidismo primario a través de la medición de la tirotrópina. Solo la medición de la tiroxina en el estudio de hipoglucemia nos permitiría detectar un hipotiroidismo secundario, evitando así el daño cognitivo.

Otra entidad que cabe considerar es la displasia septoóptica. La presencia de microftalmía debe alertarnos, y alteraciones de los genes *SOX2* y *OTX2* están asociadas a ella.

La alteración de *PROP1* o *GH1* pueden causar insuficiencia de ACTH en etapas posteriores⁴³.

Deficiencia aislada de corticotropina

La deficiencia aislada de ACTH puede ocurrir debido a la alteración de TPIT (*TBX19*) o con características asociadas debido a defectos en la proopiomelanocortina o prohormona convertasa-1 (*PC-1/PCSK1*). Los niños con alteración grave de TPIT generalmente se presentan con síntomas de deficiencia de glucocorticoides, como hipoglucemia con o sin convulsiones e ictericia prolongada en las primeras semanas de vida^{44,45}. Los defectos en la propia proopiomelanocortina también provocan insuficiencia de ACTH y disfunción suprarrenal en la primera infancia⁴⁶. Estos niños tienen característicamente cabello rojo o castaño rojizo y piel pálida debido a la deficiencia de melanotropina, hiperfagia y ganancia de peso en la infancia tardía, debido a la alteración de la proopiomelanocortina hipotalámica^{47,48}. La alteración de la enzima convertasa 1 (*PC-1/PCSK1*) también se presenta con insuficiencia de ACTH, diarrea malabsortiva, obesidad e hipogonadismo^{49,50}.

10.2. *Insuficiencia suprarrenal primaria*

Trastornos de la esteroidogénesis de causa genética

- **Hiperplasia suprarrenal congénita.** La causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal primaria en el primer mes de vida es la hiperplasia suprarrenal congénita. En prácticamente todas las poblaciones, la deficiencia de 21-hidroxilasa (*CYP21A2*) es la más prevalente, con una incidencia de 1:10.000 a 1:20.000^{51,52}. Otras formas raras de hiperplasia suprarrenal congénita incluyen la deficiencia de 11 β -hidroxilasa (*CYP11B1*), la deficiencia de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (*HSD3B2*), la deficiencia de 17 α -hidroxilasa (*CYP17A1*) y la deficiencia de P450 oxidoreductasa (*POR*), todas ellas con presentaciones específicas⁵³. El 80% de las

niñas 46,XX con déficit de 21-hidroxilasa presentarán genitales ambiguos al nacer, por lo que en cualquier recién nacido con genitales ambiguos y gónadas no palpables debe considerarse el déficit de 21-hidroxilasa⁵². La pérdida salina progresiva generalmente causa hiperpotasemia e hiponatremia a los 7-10 días de vida. Los niños (46,XY) con déficit de 21-hidroxilasa no presentarán genitales ambiguos, lo que impide adelantarse a la crisis de pérdida salina posterior y asocia mayor mortalidad. Esto justifica que en algunos programas de cribado neonatal se incluya la medición de 17-hidroxiprogesterona para realizar un diagnóstico precoz.

- **Defectos de *STAR/CYP11A1*.** La alteración grave causa insuficiencia suprarrenal con pérdida salina y genitales externos femeninos en lactantes 46,XY. El diagnóstico acontece alrededor de las 3-4 semanas de edad en la deficiencia completa de *STAR* (hiperplasia suprarrenal lipoide congénita)⁵³⁻⁵⁷. Por el contrario, los recién nacidos con una deficiencia grave de P450 generalmente se presentan con insuficiencia suprarrenal con pérdida de sal a los 7-10 días^{56,57}. La interrupción parcial de estas proteínas da como resultado insuficiencia predominante de glucocorticoides en la infancia⁵⁷.
- **Hipoplasia suprarrenal.** Se presenta como insuficiencia suprarrenal primaria en etapas tempranas y su herencia es ligada a X. Afecta principalmente a los niños y se asocia con alteración del receptor nuclear *DAX-1* (codificado por *NR0B1*)^{58,59}. Presenta tres características principales: insuficiencia suprarrenal primaria, hipogonadismo hipogonadotrofo en la adolescencia y alteración de la espermatogénesis. En algunos casos, el déficit puede ser de glucocorticoide y/o mineralocorticoide, y puede aparecer en etapas precoces o de forma tardía^{60,61}.

El diagnóstico temprano permite un rápido reconocimiento y gestión tanto de la insuficiencia suprarrenal como de las posibles condiciones asociadas, lo que permite asesorar a las familias sobre el riesgo en los hermanos o en la familia materna y diagnosticar casos presintomáticos.

- **Síndrome de Smith-Lemli-Opitz.** Defecto en la biosíntesis de colesterol debido a la alteración de la enzima 7-desidrocolesterol reductasa (*DHCR7*)⁶². Hallazgos comunes son microcefalia, dismorfia facial, paladar hendido, sindactilia del segundo y el tercer dedos del pie, polidactilia, cardiopatía congénita, problemas gastrointestinales, genitales ambi-

guos y testes no descendidos (46,XY)⁶³⁻⁶⁵. Es diagnóstico el 7-deshidrocolesterol elevado junto con el estudio genético.

- Síndrome IMAGE (CDKN1C y POLE1). Presenta restricción del crecimiento intrauterino, displasia metafisaria, hipoplasia suprarrenal y anomalías genitourinarias^{66,67}. Recientemente, se ha descrito un síndrome 'similar a IMAGE' con insuficiencia suprarrenal e inmunodeficiencia⁶⁸.
- Síndrome MIRAGE (SAMD9). Presenta restricción de crecimiento, mielodisplasia (anemia, trombocitopenia e infecciones recurrentes), hipoplasia suprarrenal (déficit glucocorticoide, mineralocorticoide y androgénico) y enteropatía. La mortalidad es elevada y es probable un infradiagnóstico de esta entidad^{69,70}.
- Síndrome de SeRKAL (WNT4)⁷¹.

10.3. Causa autoinmune

Aunque la enfermedad de Addison autoinmune es la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal primaria en adolescentes y adultos, es rara en el período neonatal y de lactante⁷². Más frecuente es el síndrome poliglandular autoinmune de tipo 1 (también conocido como APECED), debido a mutaciones en el gen *AIRE*.

10.4. Cuadros similares a la resistencia a la corticotropina

- **Deficiencia familiar de glucocorticoides de tipo 1 (MC2R)**. Es una enfermedad de carácter recesivo⁷³. Los niños a veces comienzan en las primeras semanas de vida con signos de insuficiencia glucocorticoide (hipoglucemia con o sin convulsiones e ictericia prolongada) e hiperpigmentación marcada por el aumento de ACTH. La insuficiencia de mineralocorticoides es muy rara, pero puede ocurrir⁷⁴.
- **Deficiencia familiar de glucocorticoides de tipo 2 (MRAP)**. Los niños afectados suelen comenzar con insuficiencia grave de glucocorticoides e hiperpigmentación en los primeros meses de vida⁷⁵.
- **Síndrome de la triple A (síndrome de Allgrove)**. Caracterizado por insuficiencia suprarrenal primaria, alacrimia y acalasia^{76,77}. La alacrimia está a menudo presente desde el nacimiento, pero es difícil de diagnosticar. Otras características generalmente se desarrollan en la infancia o en la segunda década de la vida^{78,79}.

10.5. Enfermedades metabólicas

- **Adrenoleucodistrofia**. Causa importante de insuficiencia suprarrenal primaria con deterioro neurológico progresivo asociado⁸⁰. La forma de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X debido a defectos en ABCD1 generalmente se presenta en la infancia y a veces con características exclusivamente suprarrenales. En todos los niños con causas no diagnosticadas de insuficiencia suprarrenal primaria se recomienda la medición de ácidos grasos de cadena larga, y existen algunos programas de cribado neonatal orientados a su detección temprana, ya que el trasplante alogénico de células madre puede reducir la progresión de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X cerebral en pacientes en estadios tempranos de la enfermedad. También existen investigaciones con terapia génica⁸¹⁻⁸⁴. La forma neonatal actualmente se clasifica como parte de los trastornos del espectro Zellweger (síndrome de Zellweger/síndrome cerebrohepatorrenal, enfermedad de Refsum infantil y condrodisplasia punteada rizomélica de tipo 1)⁸⁵.
- **Deficiencia de esfingosina-1-fosfato liasa (SGPL1)**. Insuficiencia suprarrenal primaria a veces con calcificaciones suprarrenales y síndrome nefrótico resistente a esteroides, así como ictiosis, disfunción neurológica, hipotiroidismo primario, linfopenia y testes no descendidos^{86,87}.
- **Trastornos mitocondriales**. La disfunción suprarrenal ocurre en casos raros, como el síndrome de Kearns-Sayre y Pearson^{88,89}.
- **Enfermedad de Wolman (xantomatosis primaria)**. Resulta de la alteración de la lipasa ácida lisosomal asociada con insuficiencia suprarrenal primaria, a menudo con calcificaciones suprarrenales, retraso en el crecimiento, hepatoesplenomegalia y anemia en los primeros meses de vida⁹⁰⁻⁹².

10.6. Otras causas de insuficiencia suprarrenal primaria

- Es importante considerar en el diagnóstico diferencial causas orgánicas no genéticas de insuficiencia suprarrenal, como hemorragia o infiltración. Las hemorragias suprarrenales unilaterales son frecuentes (1:200-500 RN) y generalmente no tienen repercusión en la función suprarrenal⁹³. Las hemorragias bilaterales sintomáticas son raras, pero pueden causar una insuficiencia suprarrenal primaria con importantes repercusiones funcionales.

- La administración prolongada de glucocorticoides para otras condiciones puede suprimir el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y causar insuficiencia suprarrenal primaria con posible respuesta alterada a las situaciones de estrés⁹⁴.
- Existen causas infecciosas relacionadas, como tuberculosis, virus de la inmunodeficiencia humana, micosis y parasitosis, así como la insuficiencia suprarrenal primaria relacionada con la sepsis meningocócica (síndrome de Waterhouse-Friderichsen).
- Existen causas tóxicas relacionadas con la insuficiencia suprarrenal primaria, como ketoconazol, etomidato, mitotano, aminoglutimida, rifampicina y fenobarbital.

9.2.7. Hipoglucemia inducida por fármacos

La hipoglucemia inducida por fármacos puede encontrarse en el contexto del uso prescrito de estos fármacos en dosis habituales o formar parte de una intoxicación accidental o voluntaria (hipoglucemia facticia)⁹⁵.

Los fármacos más habituales asociados con hipoglucemia son: insulina, metformina, sulfonilureas, β -bloqueantes, salicilatos, trimetoprim-sulfametoxazol, alcohol, 6-mercaptopurina, metotrexato, quinina, quinolonas, haloperidol, pentamidina e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

En el caso de hipoglucemia facticia (síndrome de Münchausen) con insulina exógena, el péptido C es útil en el diagnóstico diferencial, ya que se encuentra disminuido con la insulina elevada, a diferencia de la hipoglucemia facticia con antidiabéticos orales, en la que se encuentran elevados tanto el péptido C como la insulina. La hipoglucemia se mantiene en relación con la duración del fármaco. Es importante la evaluación del ambiente sociofamiliar, así como el uso de posibles fármacos hipoglucemiantes en el entorno⁹⁵.

9.2.8. Hipoglucemia cetósica benigna del ayuno

La hipoglucemia cetósica benigna del ayuno es la causa más frecuente de hipoglucemia entre los 18 meses y los 5 años, y remite entre los 8 y los 10 años. La presencia de cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres elevados son características de esta entidad, aunque también aparecen en algunas glucogenosis y el déficit de hormonas contrarreguladoras. Es una entidad frecuente y benigna, y su diagnóstico debe ser consecuencia de un diagnóstico de exclusión^{95,96}.

Bibliografía

1. Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, et al. Re-evaluating 'transitional neonatal hypoglycemia': mechanism and implications for management. *J Pediatr* 2015; 166: 1520-5.e1
2. Tas E, Garibaldi L, Muzumdar R. Glucose Homeostasis in newborns: an endocrinology perspective. *Neoreviews* 2020; 21: 14-29.
3. Hawdon JM. Definition of neonatal hypoglycaemia: time for a rethink? *Archs Dis Child* 2013; 98: F382e3.
4. Pozo J, Martín A, Güemes M. Hipoglucemia no diabética. *Pediatr Integral* 2019; XXIII: 90.e1-22.
5. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ* 1988; 297: 1304-8.
6. Alsaleem M, Saadeh L, Kammat D. Neonatal hypoglycemia: a review. *Clinical Pediatr (Phila)* 2019; 58: 1381-6.
7. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al; Pediatric Endocrine Society. Recommendations from the pediatric endocrine society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. *J Pediatr* 2015; 167: 238-45.
8. Galve Pradel Z, Rite Gracia S. Alteraciones de la glucosa. En Moro M, Vento M, eds. *De guardia en neonatología*. 3 ed. Madrid: Panamericana; 2016. p. 175-82.
9. Leiva Gea I, Ramos JM, Borrás Pérez V, López Siguero JP. Hipoglucemia. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019; 1: 171-82.
10. Banerjee I, Raskin J, Arnoux JB, De Leon DD, Weinzimer SA, Hammer M, et al. Congenital hyperinsulinism in infancy and childhood: challenges, unmet needs and the perspective of patients and families [published correction appears in *Orphanet J Rare Dis*. 2022 May 18; 17: 205]. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17: 61.
11. Worth C, Dunne M, Ghosh A, Harper S, Banerjee I. Continuous glucose monitoring for hypoglycaemia in children: perspectives in 2020. *Pediatr Diabetes* 2020; 21: 697-706.
12. Collins JE, Leonard JV. Hyperinsulinism in asphyxiated and small-for-dates infants with hypoglycaemia. *Lancet* 1984; 2: 311.
13. Hoe FM, Thornton PS, Wanner LA, Steinkrauss L, Simmons RA, Stanley CA. Clinical features and insu-

lin regulation in infants with a syndrome of prolonged neonatal hyperinsulinism. *J Pediatr* 2006; 148: 207.

14. Rayannavar A, De Leon-Crutchlow DD. An extreme phenotype of perinatal stress-induced hyperinsulinism severely asphyxiated neonates. *Endocr Rev* 2018; 39:

15. Michaud L, Sfeir R, Couttenier F, Turck D, Gottrand F. Dumping syndrome after esophageal atresia repair without antireflux surgery. *J Ped Surg* 2010; 45: E13-5.

16. Langdon DR, Stanley CA, Sperling MA. Hypoglycemia in the toddler and child. In Sperling MA, ed. *Pediatric endocrinology*. Elsevier; 2014. p. 920-55.

17. James C, Kapoor RR, Ismail D, Hussain K. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. *J Med Genet* 2009; 46: 289.

18. Mathew PM, Young JM, Abu-Osba YK, Mulhern BD, Hammoudi S, Hamdan JA, et al. Persistent neonatal hyperinsulinism. *Clin Pediatr (Phila)* 1988; 27: 148.

19. Yau D, Laver TW, Dastamani A, Senniappan S, Houghton JAL, Shaikh G, et al. Using referral rates for genetic testing to determine the incidence of a rare disease: the minimal incidence of congenital hyperinsulinism in the UK is 1 in 28,389. *PLoS One* 2020; 15: e0228417.

20. Snider KE, Becker S, Boyajian L, Shyng SL, MacMullen C, Hughes N, et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E355.

21. Thomas PM, Cote GJ, Wohlk N, Haddad B, Mathew PM, Rabl W, et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science* 1995; 268: 426.

22. Thomas P, Ye Y, Lightner E. Mutation of the pancreatic islet inward rectifier Kir6.2 also leads to familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1809.

23. Grimberg A, Ferry RJ Jr, Kelly A, Koo-McCoy S, Polonsky K, Glaser B, et al. Dysregulation of insulin secretion in children with congenital hyperinsulinism due to sulfonylurea receptor mutations. *Diabetes* 2001; 50: 322.

24. de Lonlay P, Fournet JC, Rahier J, Gross-Morand MS, Poggi-Travert F, Foussier V, et al. Somatic deletion of the imprinted 11p15 region in sporadic persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy is specific of focal adenomatous hyperplasia and endorses partial pancreatectomy. *J Clin Invest* 1997; 100: 802.

25. Rahier J, Fält K, Müntefering H, Becker K, Gepts W, Falkmer S. The basic structural lesion of persistent neonatal hypoglycaemia with hyperinsulinism: deficiency of pancreatic D cells or hyperactivity of B cells? *Diabetologia* 1984; 26: 282.

26. Stanley CA, Lieu YK, Hsu BY, Burlina AB, Greenberg CR, Hopwood NJ, et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med* 1998; 338: 1352

27. Weinzimer SA, Stanley CA, Berry GT, Yudkoff M, Tuchman M, Thornton PS. A syndrome of congenital hyperinsulinism and hyperammonemia. *J Pediatr* 1997; 130: 661.

28. Palladino AA, Stanley CA. The hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11: 171

29. Cuesta-Muñoz AL, Huopio H, Otonkoski T, Gomez-Zumaquero JM, Näntö-Salonen K, Rahier J, et al. Severe persistent hyperinsulinemic hypoglycemia due to a de novo glucokinase mutation. *Diabetes* 2004; 53: 2164.

30. Stanescu DE, Hughes N, Kaplan B, Stanley CA, De León DD. Novel presentations of congenital hyperinsulinism due to mutations in the MODY genes: HNF1A and HNF4A. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E2026.

31. Flanagan SE, Kapoor RR, Mali G, Cody D, Murphy N, Schwahn B, et al. Diazoxide-responsive hyperinsulinemic hypoglycemia caused by HNF4A gene mutations. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 987.

32. Li C, Chen P, Palladino AA, Narayan S, Russell LK, Sayed S, et al. Mechanism of hyperinsulinism in short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency involves activation of glutamate dehydrogenase. *J Biol Chem* 2010; 285: 31806.

33. Pinney SE, Ganapathy K, Bradfield J, Stokes D, Sasson A, Mackiewicz K, et al. Dominant form of congenital hyperinsulinism maps to HK1 region on 10q. *Horm Res Paediatr* 2013; 80: 18.

34. Wakeling MN, Owens NDL, Hopkinson JR, Hopkinson JR, Johnson MB, Houghton JAL, et al. A novel disease mechanism leading to the expression of a disallowed gene in the pancreatic beta-cell identified by non-coding, regulatory mutations controlling HK1. *MedRxiv* 2021; 2021: 12.

35. Brioude F, Kalish JM, Mussa A, Foster AC, Bliok J, Ferrero GB, et al. Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an in-

- ternational consensus statement. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 229.
36. Yap KL, Johnson AEK, Fischer D, Kandikatla P, Deml J, Nelakuditi V, et al. Congenital hyperinsulinism as the presenting feature of Kabuki syndrome: clinical and molecular characterization of 9 affected individuals. *Genet Med* 2019; 21: 233.
37. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 364-89.
38. Kirkgoz T, Guran T. Primary adrenal insufficiency in children: diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32: 397-424.
39. Gutiérrez Pascual L. Hipocortisolismo. Sospecha de insuficiencia suprarrenal. En *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Pediátrica*. V.1.1. Madrid: Ergon; 2020. p. 692-704.
40. Flück CE. Mechanisms in endocrinology: update on pathogenesis of primary adrenal insufficiency: beyond steroid enzyme deficiency and autoimmune adrenal destruction. *Eur J Endocrinol* 2017; 177: R99-111.
41. Buonocore F, McGlacken-Byrne SM, del Valle I, Achermann JC. Current insights into adrenal insufficiency in the newborn and young infant. *Front Pediatr* 2020; 8: 619041.
42. Alatzoglou KS, Dattani MT. Genetic forms of hypopituitarism and their manifestation in the neonatal period. *Early Hum Dev* 2009; 85: 705-12.
43. Cerbone M, Dattani MT. Progression from isolated growth hormone deficiency to combined pituitary hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res* 2017; 37: 19-25.
44. Vallette-Kasic S, Brue T, Pulichino A-M, Gueydan M, Barlier A, David M, et al. Congenital isolated adrenocorticotropin deficiency: an underestimated cause of neonatal death, explained by TPIT gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1323-31.
45. Couture C, Saveanu A, Barlier A, Carel JC, Fassnacht M, Flück CE, et al. Phenotypic homogeneity and genotypic variability in a large series of congenital isolated ACTH-deficiency patients with TPIT gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E486-95.
46. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Grüters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998; 19: 155-7.
47. Çetinkaya S, Güran T, Kurnaz E, Keskin M, Sagsak E, Savaş Erdeve S, et al. A patient with proopiomelanocortin deficiency: an increasingly important diagnosis to make. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018; 10: 68-73.
48. Kühnen P, Clément K, Wiegand S, Blankenstein O, Gottesdiener K, Martini LL, et al. Proopiomelanocortin deficiency treated with a melanocortin-4 receptor agonist. *N Engl J Med* 2016; 375: 240-6.
49. Jackson RS, Creemers JWM, Farooqi IS, Raffin-Sanson M-L, Varro A, Dockray GJ, et al. Small-intestinal dysfunction accompanies the complex endocrinopathy of human proprotein convertase 1 deficiency. *J Clin Invest* 2003; 112: 1550-60.
50. Stijnen P, Ramos-Molina B, O'Rahilly S, Creemers JWM. PCSK1 mutations and human endocrinopathies: from obesity to gastrointestinal disorders. *Endocr Rev* 2016; 37: 347-71.
51. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 4043-88.
52. Merke DP, Auchus RJ. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 2020; 383: 1248-61.
53. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* 2011; 32: 81-151.
54. Miller WL. Disorders in the initial steps of steroid hormone synthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 165: 18-37.
55. Bose HS, Sugawara T, Strauss JF, Miller WL. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1870-9.
56. Hiort O, Holterhus PM, Werner R, Marschke C, Hoppe U, Partsch CJ, et al. Homozygous disruption of P450 side-chain cleavage (CYP11A1) is associated with prematurity, complete 46,XY reversal, and severe adrenal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 538-41.
57. Tee MK, Abramsohn M, Loewenthal N, Harris M, Siwach S, Kaplinsky A, et al. Varied clinical presentations of seven patients with mutations in CYP11A1 encoding the cholesterol side-chain cleavage enzyme, P450scc. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 713-20.
58. Muscatelli F, Strom TM, Walker AP, Zanaria E, Récan D, Meindl A, et al. Mutations in the DAX-1 gene give rise to both X-linked adrenal hypoplasia conge-

- nita and hypogonadotropic hypogonadism. *Nature* 1994; 372: 672-6.
59. Suntharalingham JP, Buonocore F, Duncan AJ, Achermann JC. DAX1 (NR0B1) and steroidogenic factor-1 (SF-1, NR5A1) in human disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 607-19.
60. Reutens AT. Clinical and functional effects of mutations in the DAX-1 gene in patients with adrenal hypoplasia congenita. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 504-11.
61. Landau Z, Hanukoglu A, Sack J, Goldstein N, Weintrob N, Eliakim A, et al. Clinical and genetic heterogeneity of congenital adrenal hypoplasia due to NR0B1 gene mutations. *Clin Endocrinol* 2010; 72: 448-54.
62. Nowaczyk MJ, Wassif CA. Smith-Lemli-Opitz syndrome. In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al, eds. *GeneReviews* R. Seattle, WA: University of Washington (1998 [updated 2020]). p. 1-38.
63. Nowaczyk MJM, Irons MB. Smith-Lemli-Opitz syndrome: phenotype, natural history, and epidemiology. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2012; 160C: 250-62.
64. Bianconi SE, Conley SK, Keil MF, Sinai N, Rother KI, Porter FD, et al. Adrenal function in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2011; 155: 2732-8.
65. Jayamanne C, Sandamal S, Jayasundara K, Saranavabavanathan M, Mettananda S. Smith-Lemli-Opitz syndrome presenting as acute adrenal crisis in a child: a case report. *J Med Case Rep* 2018; 12: 217.
66. Vilain E, Merrer MLE, Lecointre C, Desangles F, Kay MA, Maroteaux P, et al. IMAGE, a new clinical association of Intrauterine growth retardation, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia congenita, and genital anomalies. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4335-40.
67. Arboleda VA, Lee H, Parnaik R, Fleming A, Banerjee A, Ferraz-de-Souza B, et al. Mutations in the PCNA-binding domain of CDKN1C cause IMAGE syndrome. *Nat Genet* 2012; 44: 788-92.
68. Logan C V., Murray JE, Parry DA, Robertson A, Bellelli R, Tarnauskaite Ž, et al. DNA polymerase epsilon deficiency causes IMAGE syndrome with variable immunodeficiency. *Am J Hum Genet* 2018; 103: 1038-44.
69. Narumi S, Amano N, Ishii T, Katsumata N, Muroya K, Adachi M, et al. SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7. *Nat Genet* 2016; 48: 792-7.
70. Buonocore F, Kühnen P, Suntharalingham JP, Del Valle I, Digweed M, Stachelscheid H, et al. Somatic mutations and progressive monosomy modify SAMD9-related phenotypes in humans. *J Clin Invest* 2017; 127: 1700-13.
71. Mandel H, Shemer R, Borochoowitz ZU, Okopnik M, Knopf C, Indelman M, et al. SERKAL syndrome: an autosomal-recessive disorder caused by a loss-of-function mutation in WNT4. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 39-47.
72. Frommer L, Kahaly GJ. Autoimmune polyendocrinopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 4769-82.
73. Maharaj A, Maudhoo A, Chan LF, Novoselova T, Prasad R, Metherell LA, et al. Isolated glucocorticoid deficiency: genetic causes and animal models. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019; 189: 73-80.
74. Lin L, Hindmarsh PC, Metherell LA, Alzyoud M, Al-Ali M, Brain CE, et al. Severe loss-of-function mutations in the adrenocorticotropin receptor (ACTHR, MC2R) can be found in patients diagnosed with salt-losing adrenal hypoplasia. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 205-10.
75. Metherell LA, Chapple JP, Cooray S, David A, Becker C, Rüschenhoff F, et al. Mutations in MRAP, encoding a new interacting partner of the ACTH receptor, cause familial glucocorticoid deficiency type 2. *Nat Genet* 2005; 37: 166-70.
76. Allgrove J, Clayden GS, Grant DB, Macaulay JC. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *Lancet* 1978; 311: 1284-6.
77. Sarathi V, Shah NS. Triple-A syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2010; 685: 1-8.
78. Milenkovic T, Zdravkovic D, Savic N, Todorovic S, Mitrovic K, Koehler K, et al. Triple A syndrome: 32 years experience of a single centre (1977-2008). *Eur J Pediatr* 2010; 169: 1323-8.
79. Patt H, Koehler K, Lodha S, Jadhav S, Yerawar C, Huebner A, et al. Phenotype-genotype spectrum of AAA syndrome from Western India and systematic review of literature. *Endocr Connect* 2017; 6: 901-13.
80. Turk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy: pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening, and therapies. *Int J Dev Neurosci* 2019; 80: 52-72.

81. Eng L, Regelman MO. Early onset primary adrenal insufficiency in males with adrenoleukodystrophy: case series and literature review. *J Pediatr* 2019; 211: 211-4.
82. Mahmood A, Raymond G V, Dubey P, Peters C, Moser HW. Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral Xlinked adrenoleukodystrophy: a comparison study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 687-92.
83. Eichler F, Duncan C, Musolino PL, Orchard PJ, De Oliveira S, Thrasher AJ, et al. Hematopoietic stem-cell gene therapy for cerebral adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med* 2017; 377: 1630-8.
84. Zhu J, Eichler F, Biffi A, Duncan CN, Williams DA, Majzoub JA. The changing face of adrenoleukodystrophy. *Endocr Rev* 2020; 41: 577-93.
85. Braverman NE, Raymond G V, Rizzo WB, Moser AB, Wilkinson ME, Stone EM, et al. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: an overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. *Mol Genet Metab* 2016; 117: 313-21.
86. Prasad R, Hadjidemetriou I, Maharaj A, Meimariadou E, Buonocore F, Saleem M, et al. Sphingosine-1-phosphate lyase mutations cause primary adrenal insufficiency and steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2017; 127: 942-53.
87. Janecke AR, Xu R, Steichen-Gersdorf E, Waldegger S, Entenmann A, Giner T, et al. Deficiency of the sphingosine-1-phosphate lyase SGPL1 is associated with congenital nephrotic syndrome and congenital adrenal calcifications. *Hum Mutat* 2017; 38: 365-72.
88. Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. An overview of inborn errors of metabolism manifesting with primary adrenal insufficiency. *Rev Endocr Metab Disord* 2018; 19: 53-67.
89. Chow J, Rahman J, Achermann JC, Dattani MT, Rahman S. Mitochondrial disease and endocrine dysfunction. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 92-104.
90. Burton BK, Balwani M, Feillet F, Baric I, Burrow TA, Camarena Grande C, et al. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med* 2015; 373: 1010-20.
91. Jones SA, Rojas-Caro S, Quinn AG, Friedman M, Marulkar S, Ezgu F, et al. Survival in infants treated with sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 25.
92. Pastores GM, Hughes DA. Lysosomal acid lipase deficiency: therapeutic options. *Drug Des Devel Ther* 2020; 14: 591-601.
93. Toti MS, Ghirri P, Bartoli A, Caputo C, Laudani E, Masoni F, et al. Adrenal hemorrhage in newborn: how, when and why—from case report to literature review. *Ital J Pediatr* 2019; 45: 58.
94. Shaffer ML, Baud O, Lacaze-Masmonteil T, Peltoniemi OM, Bonsante F, Watterberg KL. Effect of prophylaxis for early adrenal insufficiency using low-dose hydrocortisone in very preterm infants: an individual patient data meta-analysis. *J Pediatr* 2019; 207: 136-42.e5.
95. Itza Martín N, Güemes Hidalgo M, Guerrero Fernandez S, Salamanca Fresno L. Hipoglucemia. Manejo diagnóstico-terapéutico inicial. En *Manual de diagnóstico y terapéutica en endocrinología pediátrica*. V.1.1. Madrid: Ergon; 2020. p. 205-20.
96. Casertano A, Rossi A, Fecarotta S, Rosanio FM, Moracas C, Di Candia F, et al. An overview of hypoglycemia in children including a comprehensive practical diagnostic flowchart for clinical use. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 684011.

Ginecología de la adolescente

Adolescent gynecology

Lidia Illán Hernández

Ginecóloga. Sección de Endocrinología Ginecológica y Reproducción Asistida. Responsable de la Unidad de Ginecología en la Infancia y Adolescencia. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Las guías internacionales defienden que los profesionales de la salud, y en concreto los que nos dedicamos a la atención de adolescentes, deben poder abordar sus necesidades, expectativas e inquietudes sobre educación sexual, anticoncepción o manejo de la higiene menstrual.

Basándonos en los motivos de consulta más frecuentes, en el presente artículo se han sintetizado los conceptos y el manejo de la patología ginecológica más frecuente en la adolescente:

1. Enfoque clínico de los trastornos menstruales
 - 1.1. Enfoque clínico de los trastornos menstruales por exceso
 - 1.2. Enfoque clínico de los trastornos menstruales por defecto
2. Dismenorrea. Dolor pélvico agudo y crónico
3. Anticoncepción en la adolescencia
 - 3.1. Anticoncepción no hormonal
 - 3.2. Anticoncepción hormonal combinada
 - 3.3. Anticoncepción hormonal de sólo gestágenos
4. Preservación de la fertilidad durante adolescencia
 - 4.1. Técnicas de protección ovárica
 - 4.2. Técnicas de reproducción asistida

1. Enfoque clínico de los trastornos menstruales

Para una mejor comprensión, es necesario recordar que la irregularidad menstrual es común en los primeros años posmenarquia debido a la alta incidencia de ciclos anovulatorios por la inmadurez del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal.

Esto puede interferir tanto en la frecuencia menstrual como en la duración y el volumen de sangrado menstrual, como veremos a continuación.

La frecuencia del ciclo menstrual normal en adolescentes oscila entre 21 y 45 días. La duración normal de la menstruación es menor o igual a siete días, y el volumen normal es menor o igual a 80 ml por ciclo.

1.1. Enfoque clínico de los trastornos menstruales por exceso

Se considera sangrado menstrual abundante (SMA) en la adolescencia el que cumple cualquiera de los siguientes criterios o la asociación de varios de ellos: frecuencia menor de 20 días, duración mayor de ocho días y/o volumen menstrual superior a 80 mL. En la práctica, ese volumen es equivalente a más de seis apósitos saturados al día o al cambio de apósito en menos de dos horas.

La prevalencia de SMA en mujeres adultas es del 10-20%, mientras que en adolescentes se estima que es mayor (37%).

Las causas de SMA se clasifican en orgánicas y funcionales. Clásicamente, se utilizan los acrónimos 'PALM' y 'COEYN' para ellas. PALM o causas orgánicas:

- Pólipo.
- Adenomiosis.
- Leiomioma.
- Malignidad/hiperplasia endometrial.

Las causas orgánicas justifican únicamente un 2% de los SMA en adolescentes. En el caso de hallazgo estructural que justifique el SMA, debemos abogar en primer lugar por tratamiento médico y conservador con el fin de preservar la fertilidad.

La hiperplasia endometrial o los procesos neoplásicos uterinos son raros en esta etapa. Se deben tener en cuenta en pacientes con diagnóstico o antecedentes familiares de síndromes hereditarios, como el síndrome de Cowden y el síndrome de Lynch.

- COEIN o causas funcionales:
 - Coagulopatía.
 - Ovulación disfuncional.
 - Endometrio: alteraciones en receptores de la progesterona.
 - Yatrógena.
 - No catalogable.

La causa más frecuente de SMA en adolescentes es la ovulación disfuncional, que genera una situación de hiperestrogenismo relativo por la ausencia de cuerpo lúteo y da lugar a sangrados menstruales prolongados no cíclicos, así como a sangrados menstruales de inicio abrupto y volumen aumentado. La segunda causa más frecuente son las alteraciones de la coagulación, que justifican el 20% de los SMA posmenarquia y hasta un 30% de los SMA que precisan ingreso hospitalario.

La discrasia sanguínea más frecuente hallada en adolescentes con SMA es la enfermedad de von Willebrand, seguida por las alteraciones de la función plaquetaria.

El estudio de los factores de coagulación puede verse alterado por multitud de factores, por lo que se debe tener en cuenta en el momento de realizar su determinación analítica. El nivel de factor de von Willebrand puede verse afectado por episodios de sangrado agudo, estrés, alteraciones en el procesamiento de la muestra o dosis de estrógenos superiores a 50 µg. La determinación del factor de von Willebrand puede realizarse si la paciente toma anticonceptivos hormonales combinados, ya que la dosis de etinilestradiol suele oscilar entre 20 y 35 µg, pero se aconseja realizarla durante la semana de placebo/descanso.

La determinación de la función plaquetaria puede verse alterada por el tratamiento reciente con an-

tiinflamatorios no esteroideos, el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina o alteraciones en el procesamiento de la muestra.

Independientemente de los resultados, el análisis de la función plaquetaria o del factor de von Willebrand debe realizarse al menos en dos ocasiones para confirmar la alteración en caso de detectarla.

Como causas yatrógenas de SMA destaca el uso de anticoncepción hormonal, sobre todo de sólo gestágenos en los primeros 3-6 meses de uso, anticoagulantes y fármacos que alteran el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal como agonistas de la dopamina, antidepresivos tricíclicos y fenotiacinas.

En la adolescencia, es importante descartar otras causas no incluidas en el acrónimo PALM-COEYN, como gestación o infecciones de transmisión sexual, presencia de un cuerpo extraño en el tracto vaginal inferior o traumatismo.

Los objetivos del tratamiento del SMA son mantener la estabilidad hemodinámica, corregir la anemia o ferropenia y optimizar la regularidad del ciclo menstrual de la adolescente. El tratamiento depende de la gravedad del cuadro, así como de la causa del SMA (Tabla I). Siempre que sea posible, el tratamiento debe ir dirigido a corregir la causa del SMA. Dado que la causa más frecuente de este cuadro son los ciclos anovulatorios, el tratamiento fundamental se centra en corregir el sangrado por anovulación.

Las opciones terapéuticas incluyen ferrotterapia, anticoncepción hormonal combinada (AHC) o sólo gestágenos, progesterona o derivados, antiinflamatorios no esteroideos, antifibrinolíticos, desmopresina y análogos de la hormona liberadora de gonadotropina.

El tratamiento del SMA difiere si se trata de un SMA agudo y requiere una corrección a corto plazo o se trata de un manejo a largo plazo. El manejo agudo del SMA depende de la estabilidad clínica, la sospecha etiológica y la agudeza del cuadro. Si la paciente se muestra hemodinámicamente inestable o existe un sangrado importante activo, debe ser hospitalizada. Se requerirán dos accesos venosos periféricos para la infusión de sueroterapia y tratamiento médico endovenoso.

Se debe iniciar tratamiento con expansores de volumen de tipo cristaloides y transfusión de concentrados de hemafíes si se precisa, así como tratamiento hormonal.

El tratamiento hormonal inicial debe consistir en dosis altas de estrógenos, siempre que no exis-

Tabla I. Clasificación de la gravedad del sangrado menstrual abundante (SMA) y manejo terapéutico.

| Leve | Hemoglobina > 12 g/dL | <ul style="list-style-type: none"> • Considerar actitud expectante. Valorar antiinflamatorios no esteroideos y ácido tranexámico |
|-----------------|---|--|
| Moderado | Hemoglobina entre 10 y 12 g/dL | <ul style="list-style-type: none"> • Ácido tranexámico días de SMA • Anticoncepción hormonal combinada o sólo gestágenos |
| Grave | Repercusión analítica grave con Hemoglobina < 10 g/dL | <ul style="list-style-type: none"> • Venoclis, sueroterapia si precisa • Ferroterapia endovenosa/concentrados de hemáties • Ácido tranexámico • Noretisterona en alta dosis/estrógenos en alta dosis • Valorar tratamiento con análogo GnRH depot |

ta contraindicación. Se debe asociar tratamiento antiemético dado que frecuentemente esta pauta genera náuseas. El tratamiento combinado con fibrinolíticos como ácido tranexámico o ácido aminocaproico puede estar indicado.

El tratamiento de mantenimiento variará en función de la gravedad. El tratamiento hormonal (combinado o sólo con gestágenos) ha demostrado una efectividad mayor, aunque queda reservado para el tratamiento del SMA grave y moderado o como segunda línea en caso de SMA leve.

1.2. Enfoque clínico de los trastornos menstruales por defecto

Diferenciaremos tres términos en este apartado para una mejor comprensión:

- Amenorrea primaria: ausencia de menarquia a partir de los 14 años en caso de no haber desarrollo de caracteres sexuales secundarios, o a partir de los 16 años si se ha iniciado el desarrollo de caracteres sexuales secundarios.
- Amenorrea secundaria: ausencia de menstruación después de menarquia superior o igual a tres meses en caso de regularidad menstrual anterior, o bien superior a seis meses en caso de ciclos menstruales irregulares previos.
- Menstruación infrecuente: anteriormente definida como oligomenorrea. Se define como ciclicidad menstrual mayor de 45 días. Como se ha mencionado, por la mayor incidencia de anovulación, la menstruación infrecuente es más común durante la adolescencia.

Se han propuesto numerosas clasificaciones de amenorrea, que se han utilizado por distintas sociedades o autores. El Grupo de Interés de Endocrinología Ginecológica de la Sociedad Española de Fertilidad, en su consenso de 2010, propone clasificar la amenorrea como:

- Amenorrea central (hipotálamo-hipófisis y secundaria a hiperprolactinemia).
- Gonadal (ovario: fallo ovárico y síndrome del ovario poliquístico).
- Genital (útero-vaginal).

El mayor cambio con respecto a otras clasificaciones lo supone el hecho de dejar de considerar al síndrome del ovario poliquístico como una disfunción del eje hipotalámico-hipofisario para ser considerado una compleja endocrinopatía en la que el ovario ocupa un lugar principal como sustrato que desarrolla finalmente una anovulación de perfil hiperandrógeno, por lo que se considera una patología gonadal.

Recientemente, se ha publicado una nueva clasificación de trastornos ovulatorios de consenso a través de la International Federation of Gynecology and Obstetrics en la que se modifica discretamente la clasificación previamente mencionada debido a la consideración del síndrome del ovario poliquístico como una entidad propia. Incluye un segundo nivel de estratificación en función del mecanismo por el que se genera amenorrea. Esta clasificación responde al acrónimo 'HyPOP' (Hypothalamus, Pituitary, Ovary and PCOS), mientras que la subclasificación se resume en el acrónimo 'GAIN-FIT-PIE' (Genetic, Autoimmune, Iatrogenic, Neoplasm; Functional, Infectious and Inflammatory, Trauma and Vascular; Physiological, Idiopathic, Endocrine):

- Tipo I: hipotalámica. Se subdivide en genética, autoinmunitaria, yatrógena y neoplásica.
- Tipo II: hipofisaria. Subdividida en funcional, inflamatoria, infecciosa y por traumatismo o vascular.
- Tipo III: ovárica. Subdividida en fisiológica, idiopática y endocrina.
- Tipo IV: síndrome del ovario poliquístico.

El diagnóstico diferencial es amplio y se superpone entre las causas de amenorrea primaria y secundaria, por lo que parte de los algoritmos diagnósticos son compartidos.

El diagnóstico y el manejo terapéutico del síndrome del ovario poliquístico en adolescentes puede resultar complejo, debido a que acontecimientos considerados fisiológicos en la pubertad se sola-

pan con los criterios diagnósticos del síndrome del ovario poliquístico empleados en mujeres adultas.

Las principales guías de consenso emiten una serie de recomendaciones para un correcto diagnóstico de síndrome del ovario poliquístico durante la adolescencia. En primer lugar, el concepto de irregularidad menstrual varía en función de los años posmenarquia; ciclos de más de 90 días el

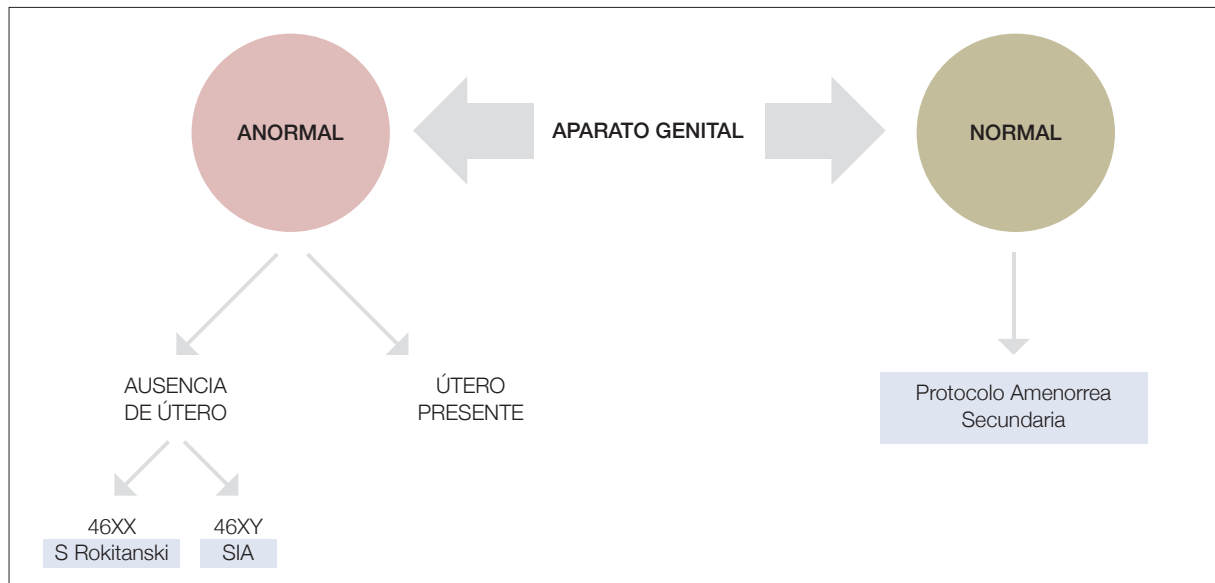


Figura I. Algoritmo de amenorrea primaria. En caso de no desarrollo de caracteres sexuales secundarios, hay que valorar el estudio de hipogonadismo. SIA: síndrome de insensibilidad a andrógenos.

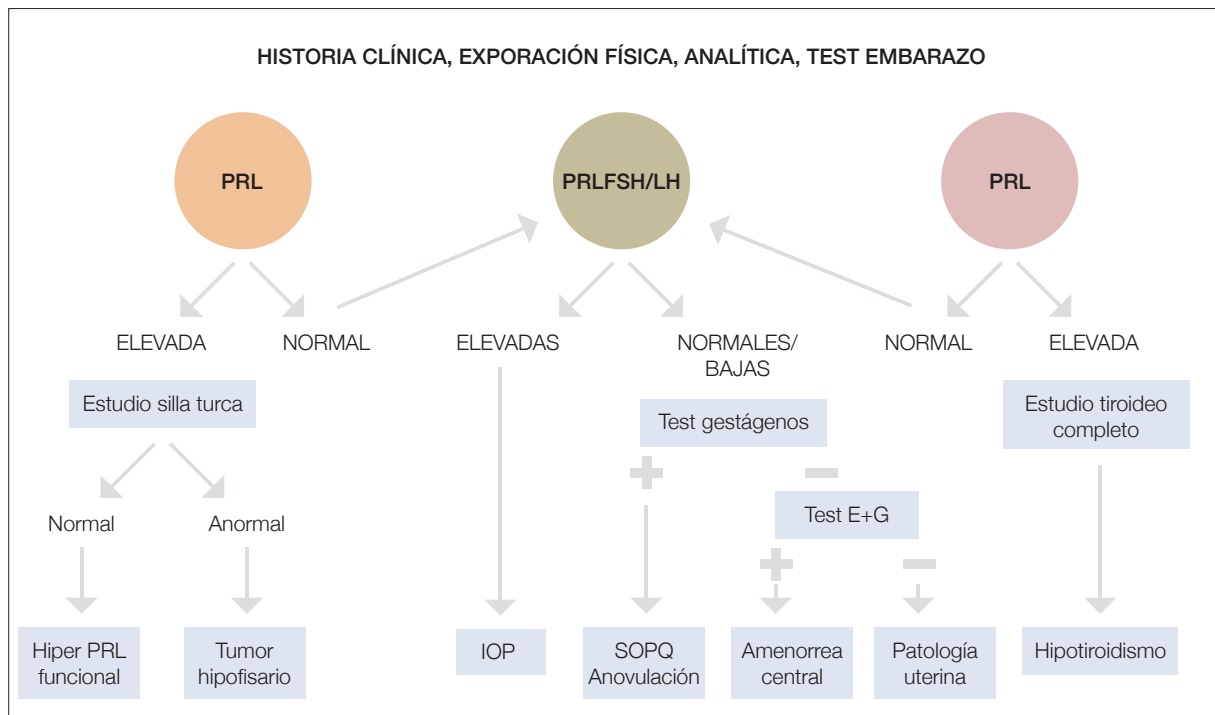


Figura II. Algoritmo de amenorrea secundaria. FSH: folitropina; HiperPRL: hiperprolactinemia; IOP: insuficiencia ovárica primaria; LH: lutropina; PRL: prolactina; SOPQ: síndrome del ovario poliquístico; TSH: tirotropina.

primer año posmenarquia, ciclos de menos de 21 o más de 45 días entre 1 o 3 años posmenarquia, o de menos de 21 o más de 35 días en caso de más de tres años posmenarquia. Se considerará con criterio anovulatorio a las adolescentes con amenorrea primaria de 15 años o más o a aquéllas con más de tres años postelarquia. Por otro lado, no se recomienda aplicar el criterio ecográfico en los primeros ocho años posmenarquia, y la vía de elección es la ecografía transvaginal.

En las pacientes que no cumplan criterios de síndrome del ovario poliquístico en el momento de la evaluación, pero presenten 'factores de riesgo' o alta sospecha diagnóstica, se aconseja reevaluar a los tres y ocho años posmenarquia para valorar la ciclicidad menstrual y el aspecto ecográfico de los ovarios, respectivamente. La reevaluación cobra especial importancia en pacientes con signos de síndrome del ovario poliquístico y ganancia ponderal progresiva.

En cuanto al tratamiento, cabe destacar la importancia de los cambios en el estilo de vida con el objetivo de evitar peso excesivo, adiposidad central y/o resistencia a la insulina, así como evaluar el bienestar emocional de las adolescentes con síndrome del ovario poliquístico, dada la mayor incidencia de signos de ansiedad y depresión en mujeres con síndrome del ovario poliquístico respecto a grupos control.

El tratamiento farmacológico se orientará a responder ante los principales hallazgos que presente la adolescente, de modo que, en caso de hiperandrogenismo como principal manifestación, se recomendarán tratamientos antiandrogénicos: AHC (especialmente con gestágenos antiandrógenos), gestágenos antiandrógenos, como drosipirenona 4 mg/día, u otros de evidencia y uso más minoritario, como espironolactona, flutamida o finasterida. En caso de hirsutismo, puede recomendarse como tratamiento único o adyuvante tratamiento cosmético.

En el caso de baches amenorreicos y contraindicación o no deseo de anticoncepción hormonal, se recomienda tratamiento con gestágenos cíclicos, al menos cada tres meses de amenorrea: acetato de medroxiprogesterona, 10-20 mg/24 horas, o progesterona natural micronizada, 100-200 mg/24 horas vía oral o vaginal durante 10 días o hasta el inicio de privación.

2. Dismenorrea. Dolor pélvico agudo y crónico

La dismenorrea, o dolor menstrual, es el síntoma menstrual más frecuentemente experimentado por las adolescentes, con una prevalencia que oscila entre el 43 y el 91%. Se denomina disme-

norrea primaria al dolor menstrual en ausencia de patología pélvica evidenciable. Suele comenzar en los primeros dos años posteriores a la menarquia, y se debe a una excesiva producción de prostaglandinas a nivel uterino (PGF₂), que induce hipercontractilidad miometrial y vasoconstricción arteriolar. Cuando estas prostaglandinas aumentan a nivel sérico, pueden dar lugar a sintomatología digestiva (aumento de peristaltismo gastrointestinal), urinaria (tenesmo vesical) o neurológica (cefalea).

La dismenorrea primaria es más frecuente en pacientes con menarquias precoces, que presentan SMA, obesas, fumadoras y nulíparas.

Se estima que en un 10% de las adolescentes con dismenorrea existe una causa orgánica subyacente. Por ello, si tras seis meses de tratamiento empírico no se observa mejoría, es importante descartar mediante prueba de imagen dicha organicidad: ecografía pélvica y/o resonancia magnética pélvica en función del grado de sospecha clínica.

Entre las causas más frecuentes de dismenorrea secundaria destacan:

- Endometriosis: es la causa más frecuente de dismenorrea secundaria; aunque su prevalencia real es desconocida, se estima que es la causa de dos tercios de las dismenorreas que no responden a tratamiento médico de primera y segunda línea.
- Malformaciones mullerianas obstructivas: destaca por prevalencia el síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich, causado por un fallo de fusión de los conductos mullerianos. Da lugar a útero didelfo con doble hemivagina, una de ellas obstruida, que da lugar a hematocolpos sobre la hemivagina ciega. Asocia agenesia renal homolateral a hemivagina obstruida.
- Estenosis cervical.
- Quiste ovárico.
- Pólipo uterino.
- Miomatosis uterina.
- Adenomiosis.
- Enfermedad inflamatoria pélvica.
- Síndrome adherencial pélvico.

El tratamiento de la dismenorrea irá orientado a tratar la causa siempre que sea posible en el caso

de identificar organocidad. La endometriosis y la adenomiosis en adolescentes deben tratarse de la forma más conservadora posible. Tiene como objetivo controlar los síntomas, evitar la progresión de la enfermedad y proteger su fertilidad futura. Las recomendaciones de las principales sociedades internacionales abogan como tratamiento de primera línea AHC en pauta continuada o el uso de dispositivo intrauterino (DIU) con 52 mg de levonorgestrel.

El tratamiento empírico de la dismenorrea primaria se basa en el uso de antiinflamatorios no esteroideos como primera línea terapéutica. En función de la respuesta, la asociación con SMA o las preferencias de la paciente, se pueden asociar con AHC/sólo gestágenos.

Se han de valorar los tratamientos no médicos como complemento a los anteriores, aunque la evidencia actual en cuanto a su efectividad es limitada. Entre los tratamientos complementarios no médicos destacan: ejercicio físico, acupuntura-digitopuntura, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea o calor local.

3. Anticoncepción en la adolescencia

El aumento emergente en la prevalencia de enfermedades de transmisión sexual como clamidia y gonococo en los últimos años, así como la importancia de evitar el embarazo en la adolescencia (casi siempre no deseado, en un momento vital de inmadurez física y psíquica para afrontarlo), justifican la inclusión de este aspecto en el artículo. La última encuesta publicada en 2019 sobre comportamientos y hábitos sexuales de los adolescentes españoles por la Fundación Española de Contracepción muestra que la edad media para el inicio de las relaciones sexuales es 16,4 años, por lo que se debe tener en cuenta en la atención del adolescente. Los adolescentes se sienten más informados que las generaciones anteriores y aceptan mejor la formación horizontal (amigos y pandilla) que la vertical (padres y profesores). Por otro lado, consideran el riesgo de un embarazo o una enfermedad de transmisión sexual como una posibilidad remota que nunca le va a suceder a uno mismo.

3.1. Anticoncepción no hormonal

Los profesionales de la salud debemos promover una correcta salud sexual en la adolescencia, así como favorecer la prevención de enfermedades de transmisión sexual mediante métodos de barrera como el preservativo masculino o el femenino. Las ventajas fundamentales de este último son que permite una mayor autonomía y empoderamiento a la adolescente y aporta una protección

vulvar adicional. La principal desventaja descrita por las usuarias es su alta tasa de discontinuidad (hasta del 50%) por los comunes accidentes por uso inapropiado, dado que requiere cierta técnica para su colocación.

Además de los métodos de barrera, cabe destacar como anticonceptivo no hormonal de larga duración el DIU liberador de cobre (DIU Cu), que otorga protección anticonceptiva durante tres o cinco años. Las peculiaridades y propiedades de dicho dispositivo se mencionarán en el apartado de anticoncepción de sólo gestágenos, junto con el DIU liberador de levonorgestrel (DIU LNG).

3.2. Anticoncepción hormonal combinada

La AHC se caracteriza en su composición por la presencia de un gestágeno y un estrógeno. Su eficacia anticonceptiva es alta, y se basa en la supresión de la ovulación al inhibir la síntesis de gonadotrofinas. Los dos componentes presentan particularidades en su acción anticonceptiva. El estrógeno inhibe la producción de folitropina, así como la foliculogénesis, y potencia el efecto de los gestágenos. El gestágeno inhibe la producción de lutropina y su pico preovulatorio.

Además de sus propiedades contraceptivas, la AHC presenta otra serie de beneficios que enumeramos a continuación:

- Mejora de la regularidad del ciclo menstrual.
- Disminución del sangrado menstrual y la dismenorrea.
- Disminución del acné y el hirsutismo (mayor efecto si contienen gestágenos antiandrógenos).
- Tratamiento del hipogonadismo.
- Otros: disminución del riesgo de cáncer de ovario (epitelial) y endometrio, embarazo ectópico o enfermedad inflamatoria pélvica.

Por otra parte, existen una serie de efectos adversos asociados al uso de anticoncepción combinada, entre los cuales destacan:

- Hipertensión inducida: La toma de la tensión arterial antes del inicio de la AHC es imprescindible, dado que la hipertensión no controlada contraindicaría su uso. La hipertensión arterial inducida por anticonceptivos orales afecta al 5% de las usuarias y se da tanto en preparados monofásicos como multifásicos. Se ha explicado por la activación del sistema renina-angiotensina y se produce durante los

seis primeros meses de tratamiento. Tras su cese, se ha descrito cese de la hipertensión en los siguientes 3-6 meses.

- **Metabolismo de los hidratos de carbono:** con la anticoncepción clásica (mayor dosis estrógena y gestágena), se comunicó cierto incremento de la intolerancia a los hidratos de carbono, aunque no existe evidencia científica de aumento de diabetes mellitus clínica ni siquiera en mujeres con antecedente de diabetes gestacional. Con los AHC con bajas dosis, se considera que los cambios en el metabolismo de los hidratos de carbono son mínimos.
- **Metabolismo lipídico:** parece que los gestágenos de segunda generación son los que más podrían afectar al metabolismo de los lípidos, con incremento de las lipoproteínas de muy baja densidad y de las lipoproteínas de baja densidad, y descenso de las lipoproteínas de alta densidad. Como sucede en el caso del metabolismo de hidratos de carbono, la AHC actual, con baja dosis estrógena y gestágena, genera un efecto muy residual sobre dichas lipoproteínas.
- **Riesgo trombótico:** el riesgo trombótico es la complicación más importante y menos deseable del uso de AHC. Se estima un riesgo relativo por el uso de AHC de entre 3 y 5, dependiendo del combinado en concreto. Sin embargo, en población adolescente sana, debido al bajo riesgo basal, el riesgo absoluto de evento tromboembólico es del 0,05% por año de uso. Aunque el tipo de gestágeno puede influir en el riesgo trombótico, se ha evidenciado que dicho riesgo es proporcional a la dosis de estrógenos. Las diferentes combinaciones de anticonceptivos orales tienen un riesgo relativo diferente de tromboembolismo venoso, que es menor para combinaciones con levonorgestrel, noretisterona y norgestimato, frente al riesgo mostrado en las combinaciones con dienogest, gestodeno, drospirenona o desogestrel, aunque el riesgo absoluto es pequeño (Tabla II). La relevancia clínica de estas diferencias tiene que valorarse teniendo en cuenta la baja incidencia de eventos tromboembólicos en mujeres sanas en edad fértil. Se recomienda utilizar anticonceptivos con bajas dosis de estrógenos (etinilestradiol $\leq 35 \mu\text{g}$) para reducir el riesgo relativo de tromboembolismo venoso. La evidencia respecto al impacto de la vía de administración sobre el riesgo de tromboembolismo venoso no es concluyente. Las formas no orales no han demostrado tener menor riesgo trombótico.
- **Densidad mineral ósea en adolescentes:** existe evidencia en la bibliografía de que las adolescentes que usan AHC por vía oral presentan una densidad mineral ósea más baja que las no usuarias de edad comparable. Por el contrario, los datos de ensayos prospectivos en adultas indican que el consumo de AHC después de la adolescencia no tiene efecto sobre la densidad mineral ósea. Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo fisiopatológico que justifica esta menor densidad mineral ósea, podría estar relacionado con el primer paso hepático, mediante el cual los AHC podrían suprimir el potencial de producción hepática de factor de crecimiento pseudoinsulínico-1 y reducir su biodisponibilidad por la alteración de las proteínas de unión al factor de crecimiento pseudoinsulínico hepático. Otra hipótesis que se baraja es que compuestos con dosis muy bajas de etinilestradiol (20 o 15 $\mu\text{g}/\text{día}$) podrían no suplir adecuadamente el reemplazo de los estrógenos endógenos. En caso de prescribir AHC orales en los primeros tres años posteriores a la menarquia, se recomienda que contengan una dosis de etinilestradiol superior o igual a 30 $\mu\text{g}/\text{día}$.

Tabla II. Riesgo absoluto y relativo de tromboembolismo venoso (TEV) según el tipo de gestágeno y de gestación.

| Uso/no uso de anticoncepción hormonal combinada y tipo de gestágeno | Riesgo relativo de TEV | Riesgo absoluto de TEV por 10.000 mujeres-año |
|---|------------------------|---|
| No uso- no gestación | | 2,3 (3-13,3) |
| Levonorgestrel | 1 | 8 (5,2-11,7) |
| Gestodeno | 1,33 (1,08-1,63) | 10,6 (6,9-15,6) |
| Desogestrel | 1,93 (1,31-2,55) | 15,4 (10-22,5) |
| Drospirenona | 1,67 (1,1-2,55) | 13,3 (7,02-24,4) |
| Ciproterona | 1,65 (1,3-2,11) | 13,2 (8,6-19,3) |
| Gestación | | 29,4 (6-82) |

En cuanto a la composición de los AHC, describiremos a continuación los principales tipos de estrógenos y gestágenos incluidos en los preparados actuales.

La mayoría de AHC contienen como estrógeno etinilestradiol en dosis variable entre 15 y 35 mg. Existe un segundo tipo de estrógeno: el valerato de estradiol o estradiol natural. La principal ventaja del valerato de estradiol es que presenta un impacto menor en los parámetros metabólicos y hepáticos, así como un mejor perfil lipídico y un impacto más reducido en los marcadores de hemostasia que el etinilestradiol. La principal desventaja es que actualmente ninguno de los AHC con valerato de estradiol está financiado por el Sistema Nacional de Salud.

Los gestágenos se pueden clasificar en función del momento de su comercialización (primera, segunda, tercera o cuarta generación). Sin embargo, la clasificación más aceptada para una mejor comprensión de sus propiedades es la que divide los gestágenos en función de la molécula de la derivan. En la tabla III se sintetiza la clasificación de los gestágenos atendiendo a su origen molecular y se describen sus principales características.

La AHC no oral se divide en transdérmica y vaginal. En ambos casos, se trata de un método adecuado para usuarias con patología gastrointestinal que implicara mayor riesgo de malabsorción intestinal del fármaco o para las pacientes que deseen evitar la toma diaria de comprimidos.

La AHC transdérmica se realiza a través de parches que requieren un recambio semanal que pueden realizar tras 21 días de tratamiento, siete días de descanso, en los que acontece la privación. Cada parche contiene 6 mg de norgestromina (metabolito activo del norgestimato) y 600 µg de etinilestradiol, que liberan diariamente 150 y 20 µg, respectivamente, a nivel sérico. Estudios específicos en adolescentes describen una mayor tasa de despegamiento parcial o total con respecto a pacientes adultas (35,5% respecto a 4,6%), atribuido a un mayor nivel de actividad física o menor cuidado en la aplicación. En la ficha técnica se recomienda evitar su uso en mujeres con peso mayor o igual a 90 kg, pues no se asegura su eficacia anticonceptiva.

La AHC vaginal se realiza a través de un anillo vaginal que realiza su efecto durante tres semanas. Se debe retirar una vez completados los 21 días de uso y realizar siete días de descanso en los que acontece la privación. Cada anillo libera 15 µg etinilestradiol y 120 µg de etonogestrel diariamente. Actualmente, varios de los anillos vaginales son facturables por el Sistema Nacional de salud.

3.3. Anticoncepción hormonal de sólo gestágenos

La anticoncepción hormonal de sólo gestágenos incluye la oral diaria (comprimidos de 75 µg de desogestrel), la inyectable intramuscular trimestral (150 µg de acetato de medroxiprogesterona), el

Tabla III. Clasificación de gestágenos. Propiedades.

| | Gestágeno | Propiedades |
|--|---------------------------|--|
| Derivados de la testosterona (19-noretisterona) | Norgestrel/levonorgestrel | Componente de dispositivo intrauterino, anillo vaginal y orales. Andrógeno |
| | Norgestimato | Parche transdérmico y oral |
| | Desogestrel | Componente de anticoncepción de sólo gestágenos oral |
| | Gestodeno | Anticoncepción hormonal combinada oral |
| Derivados de la progesterona | Clormadinona | Antiandrógeno oral |
| | Medroxiprogesterona | Inyectable muscular depot de sólo gestágenos |
| | Ciproterona | Antiandrógeno de mayor potencial |
| | Nomegestrol | Componente de trifásico con valerato de estradiol |
| Otros | Dienogest | Antiandrógeno + antiandrógeno |
| | Drospirenona | Derivada de la 17-alfa-espironolactona. Antiandrógeno |

implante subcutáneo (varilla de etonogestrel, con efecto anticonceptivo durante tres años) y el DIU (con 52, 19,5 o 13,5 mg de levonorgestrel con efecto anticonceptivo de cinco o tres años, dependiendo del tipo).

La anticoncepción hormonal de sólo gestágenos tiene una alta eficacia anticonceptiva y pueden usarla las pacientes con contraindicación para la AHC. Debido a la ausencia de estrógenos en su composición, es común la aparición de cambios en el patrón menstrual, desde amenorrea hasta sangrado irregular continuado. Este último es más común en los primeros meses de uso.

El acetato de medroxiprogesterona inyectable genera una inhibición profunda del eje que implica un riesgo mayor de menor pico de densidad mineral ósea en las adolescentes que se administra, sobre todo, si éstas son sedentarias, así como un retraso en el retorno de la fertilidad tras su uso de unos cinco meses de media.

El DIU LNG está restringido a las pacientes con histerometría superior a 55 mm, ya que, en caso de menor longitud uterina, existe un riesgo aumentado de expulsión (más alto en las nulíparas *per se*). Se aconseja el cribado de enfermedades de transmisión sexual previo a su inserción.

Como ventaja adicional, tanto el DIU LNG como el DIU Cu disminuyen a largo plazo el riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica, debido a un mayor espesor del moco cervical, lo que dificulta el ascenso de gérmenes.

4. Preservación de la fertilidad en adolescencia

La preservación de la fertilidad en adolescentes se puede valorar en caso de procesos o patologías que impliquen una depleción acelerada de la reserva ovárica.

Las guías internacionales y nacionales recomiendan que se ofrezca la opción de preservación de la fertilidad a toda paciente en edad reproductiva antes del inicio de un tratamiento potencialmente gonadotóxico. En caso de que la paciente sea menor de edad, se recomienda obtener la aprobación/el asentimiento de la paciente, además del consentimiento firmado por los padres o tutores.

A continuación, se enumeran las principales patologías subsidiarias de preservación de la fertilidad:

- Patología no oncológica
 - Síndrome de Turner. Depleción ovárica acelerada.

- Galactosemia. Depleción ovárica acelerada.

- Lupus eritematoso sistémico en caso de nefritis lúpica que precise tratamiento gonadotóxico (ciclofosfamida o clorambucilo)

- Talasemia. Tributaria a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

- Anemia aplásica. Tributaria a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

- Osteopetrosis. Tributaria a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

- Patología oncológica:

- Linfoma. El linfoma de Hodgkin es el más frecuente en menores de 20 años. El tratamiento de primera línea no suele ser de alto riesgo; sin embargo, se debe valorar en caso de no respuesta y precisar segunda línea de tratamiento que incluya algún agente alquilante.

- Leucemia. La leucemia linfocítica aguda es la más frecuente en la infancia y la adolescencia. El 60% de las afectas son menores de 20 años. En caso de precisar trasplante de progenitores hematopoyéticos, presenta alto riesgo de toxicidad ovárica.

- Cáncer de mama. Asociado en pacientes jóvenes a mutación genética (BRCA, síndrome de Lynch o síndrome de Li-Fraumeni).

- Sarcoma. El sarcoma de Ewing es el más frecuente en la infancia y la adolescencia. Si precisa radioterapia en el área pélvica, presenta alto riesgo de toxicidad ovárica.

- Neuroblastoma: en caso de que precise radioterapia craneoespinal si las gónadas están incluidas en el campo de radiación.

- Teratomas ováricos bilaterales.

Se consideran terapias de alto riesgo aquellas tras las cuales se registra >80% de disminución de posibilidades de embarazo espontáneo. Se incluye el trasplante de progenitores hematopoyéticos, los agentes quimioterápicos, como ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, bisfálán, clorambucilo, mostaza nitrogenada y procarbina, la cirugía ovárica bilateral y la radioterapia pélvica o corporal total, sobre todo si la dosis supera los 10 Gy en pacientes pospuberales.

El potencial gonadotóxico del trasplante de progenitores hematopoyéticos es mayor en caso de

que se precise, en fase de acondicionamiento, radioterapia corporal total.

Los tratamientos orientados a preservar la fertilidad se dividen en dos grandes grupos: técnicas de protección ovárica y técnicas de reproducción asistida.

4.1. Técnicas de protección ovárica

Se basan en disminuir la exposición del ovario al tratamiento gonadotóxico. Entre ellas destacan la transposición ovárica y la supresión gonadal.

Mediante la transposición ovárica, se aleja el ovario del campo de irradiación en pacientes con indicación de radioterapia pélvica.

La supresión gonadal se realiza mediante la administración de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina. El objetivo es inducir un estado hipogonadal, con lo que se disminuye el reclutamiento de folículos antrales, así como la perfusión ovárica y uterina. Sin embargo, los últimos metaanálisis y revisiones sistemáticas no encuentran evidencia suficiente para apoyar el uso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina previo al tratamiento en caso de enfermedad oncohematológica, ya que no reduce la incidencia de insuficiencia ovárica primaria y amenorrea posterior. Por el contrario, la supresión ovárica en el tratamiento quimioterápico del cáncer de mama sí ha demostrado menor incidencia de insuficiencia ovárica precoz y amenorrea posterior. Dadas las limitaciones en cuanto a la evidencia científica actual, las principales sociedades internacionales recomiendan este tratamiento en caso de no disponer de otros métodos con preservación de fertilidad probada, así como en pacientes con cáncer de mama.

4.2. Técnicas de reproducción asistida

Las técnicas de reproducción asistida consisten en la obtención de células o tejido a partir del cual generar embriones cuando se presente deseo genésico. Incluye la preservación de la corteza ovárica y la criopreservación de ovocitos. Este último es el procedimiento más sólido en cuanto a tasa de gestación y recién nacido vivo obtenidas.

La preservación de la corteza ovárica es la única técnica de reproducción asistida que se puede ofrecer en pacientes prepúberes. Tiene la ventaja fundamental de que no precisa estimulación ovárica, por lo que no supone un retraso ante el inicio del tratamiento oncológico. Tras el tratamiento gonadotóxico, el tejido ovárico se puede trasplantar de nuevo, con lo que se recuperaría la función

gonadal. Sin embargo, el tiempo de funcionalidad media del trasplante de corteza ovárica es limitado, entre seis y siete años, por lo que se recomienda realizar dicho trasplante si se presenta deseo genésico inmediato. Por otro lado, el trasplante podría implicar un riesgo de diseminación hematogena tumoral, por lo que no se recomienda en caso de leucemia, neuroblastoma y linfoma de Burkitt; y presenta un riesgo moderado en otros casos, como el cáncer de colon, el sarcoma de Ewing, el linfoma no Hodgkin y el cáncer de mama en estadio IV.

La criopreservación de ovocitos se debe realizar previamente al inicio del tratamiento quimioterápico y precisa un margen temporal de al menos dos semanas para la estimulación ovárica. Ha demostrado ser un proceso seguro para la descendencia y presenta unas tasas de recién nacido vivo entre el 35,8 y el 61,9% dependiendo del número de ovocitos maduros preservados. La tasa de recién nacido vivo por ovocito en metafase 2 preservado está en torno al 4-5%, por lo que, siempre que sea posible, se recomienda criopreservar al menos 10 ovocitos maduros.

Bibliografía

1. Sanfilippo JS, Lara-Torre E, Gomez-Lobo V. Sanfilippo's textbook of pediatric and adolescent gynecology. 2 ed. New York: CRC Press; 2019.
2. Maslyanskaya S et al. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2017;30(3): 349–55. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. Committee Opinion No. 651. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2015; 126:e 143-6.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Dysmenorrhea and endometriosis in the adolescent. ACOG Committee Opinion No. 760. Obstet Gynecol 2018; 132: e249-58.
4. Janssen EB, Rijkers ACM, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. Hum Reprod Update 2013; 19: 570-82.
5. Yoost J, LaJoie AS, Hertweck P, Loveless M. Use of the levonorgestrel intrauterine system in adolescents with endometriosis. J Pediatr Adolesc Gynecol 2013; 26: 120-4.
6. Trenor CC 3rd, Chung RJ, Michelson AD, Neufeld EJ, Gordon CM, Laufer MR, et al. Hormonal contraception and thrombotic risk: a multidisciplinary approach. Pediatrics 2011; 127: 347-57.

7. Agostino H, Di Meglio G. Low-dose oral contraceptives in adolescents: how low can you go? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; 23: 195-201.
8. Bachrach LK. Hormonal contraception and bone health in adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 603.
9. Tepper NK, Curtis KM, Cox S, Whiteman MK. Update to U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016: Updated Recommendations for the Use of Contraception Among Women at High Risk for HIV Infection. *Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 405-10.
10. Harel et al. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005. Rubinstein et al *J Adolesc Health* 2004.
11. ACOG Committee Opinion. Adolescents and long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 2012.
12. Rodriguez-Wallberg KA, Anastacio A, Vonheim E, Deen S, Malmros J, Borgström B. Fertility preservation for young adults, adolescents, and children with cancer. *Ups J Med Sci* 2020; 125: 112-20.
13. Peña AS, Witchel SF, Hoeger KM, Oberfield SE, Vogiatzi MG, Misso M, et al. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC Med* 2020; 18: 72.
14. Santaballa A, Márquez-Vega C, Rodríguez-Lescure Á, Roviroso Á, Vázquez L, Zeberio-Etxetxipia I, et al. Multidisciplinary consensus on the criteria for fertility preservation in cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2022; 24: 227-43.
15. Munro MG, Balen AH, Cho S, Critchley HOD, Díaz I, Ferriani R, et al; FIGO Committee on Menstrual Disorders and Related Health Impacts, and FIGO Committee on Reproductive Medicine, Endocrinology, and Infertility. The FIGO ovulatory disorders classification system. *Int J Gynaecol Obstet* 2022; 159: 1-20.

Tratamiento de la obesidad infanto-juvenil

Treatment of child and adolescent obesity

Gabriel Á. Martos-Moreno¹, Jesús Argente^{1,2}

¹ Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.

Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa

Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid.

CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III. Madrid

² Instituto IMDEA, CEIUAM + CSIC. Madrid

Resumen

La obesidad constituye uno de los motivos de consulta más frecuentes en nuestro medio, en la práctica clínica pediátrica, en general, y en la endocrinología pediátrica, en particular. Esto se debe, entre otros factores, a su elevada prevalencia, al desarrollo de formas más graves de la misma en edades precoces y a la presencia de comorbilidades que, en ocasiones, interfieren en la vida cotidiana de los pacientes.

Si bien el desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético subyace a la acumulación excesiva de tejido adiposo en la práctica totalidad de los niños y adolescentes afectos de obesidad, la susceptibilidad de cada paciente a su desarrollo varía notablemente entre sujetos en función de sus características individuales, particularmente en los casos de obesidad ocasionados por alteraciones genéticas (sindrómicas o no), endocrinológicas o secundarias a otras condiciones subyacentes. Por lo tanto, en 2023, es preciso individualizar la estrategia diagnóstica y el abordaje terapéutico (optimizando el empleo de los recursos disponibles, aún limitados), tanto de la obesidad como de sus comorbilidades asociadas en cada paciente, dirigiéndonos hacia una medicina de precisión en los casos (escasos por el momento) en los que existen tratamientos específicos aplicables.

En esta presentación se realizará una revisión estructurada de la aproximación al niño y al adolescente con obesidad y de la sistematización de su tratamiento, fundamentado aún en medidas conductuales, nutricionales y de actividad física, pero también incluyendo

una actualización de los agentes farmacológicos disponibles en nuestro medio para el tratamiento de la obesidad infantojuvenil, ya etiológicos en los limitados casos en los que es posible, ya aplicables sin un diagnóstico etiológico específico, así como de aquéllos en proceso de aprobación o ensayo.

Introducción

La elevada prevalencia, no sólo en la infancia y adolescencia, sino en todos los rangos etarios, de la obesidad en todo el mundo está haciendo que el esfuerzo investigador en el potencial tratamiento farmacológico de la obesidad se multiplique en los últimos años. Asimismo, el incremento de la prevalencia de sus formas graves en edades tempranas ha determinado la aplicación de técnicas quirúrgicas, incluso en adolescentes jóvenes¹.

La reversión del cuadro clínico ocasionado por la deficiencia de leptina observada tras la administración de leptina recombinante en los pacientes afectos de deficiencia de ésta² o la excelente evolución tras el tratamiento con fármacos agonistas del receptor número 4 de melanocortina (MC4R), particularmente evidente en pacientes afectos de deficiencia de proopiomelanocortina^{3,4}, constituyen el inicio del camino hacia el desarrollo de fármacos dirigidos al tratamiento etiológico de la obesidad. Sin embargo, estos casos particularmente graves de obesidad constituyen una minoría frente a la práctica totalidad de los pacientes afectos de esta enfermedad. Por este motivo, se han desarrollado principios activos fundamentalmente inspirados en los mecanismos reguladores del apeti-

to, la homeostasis energética y los mecanismos de absorción de nutrientes, que comienzan a obtener aprobación por parte de las agencias reguladoras de medicamentos para su empleo en adolescentes.

Aun contando con la posibilidad de emplear estos recursos terapéuticos, el tratamiento de la obesidad en el niño y adolescente continúa actualmente sustentado en la planificación de un programa de reorganización de los hábitos alimentarios y de actividad física, basados en el abordaje comportamental o conductual, como elemento fundamental para la obtención y preservación de una reducción ponderal significativa y con efecto beneficioso en la salud de los pacientes⁵⁻⁷.

Para lograr este objetivo es imperativa una adecuada estrategia de acercamiento al paciente y el establecimiento de una sólida alianza terapéutica con el profesional responsable. No en vano, las dos características más relevantes y repetidamente descritas en el seguimiento de los niños y adolescentes afectados de obesidad son la alta tasa de abandono del seguimiento y el éxito terapéutico limitado en la mayoría de los pacientes (ambas íntimamente vinculadas)⁸.

Acercamiento y seguimiento en el paciente con obesidad infantil

El abordaje terapéutico del niño afecto de obesidad debe acometerse en el momento del diagnóstico, sin demorarse hasta edades futuras hipotéticamente más adecuadas para ello. Como hemos mencionado anteriormente, los resultados potenciales van a verse influenciados, en gran medida, por el acercamiento inicial del facultativo al paciente, a su problema y al núcleo familiar. Asimismo, la naturaleza de las intervenciones que se instauren y el modelo de seguimiento que se plantee van a ser determinantes en el resultado final obtenido.

En este sentido, es esencial un acercamiento neutro, alejado de la estigmatización conferida por la propia enfermedad, que debe ir orientado al diseño de la intervención terapéutica, pero también, como en cualquier otra enfermedad, al establecimiento de un diagnóstico etiológico, si es posible. Asimismo, es necesario buscar la convergencia con los intereses y expectativas del paciente y de la familia, como parte de la denominada 'entrevista motivacional', ponderando y transmitiendo el valor de las iniciativas beneficiosas ya emprendidas y analizando las carencias o necesidades más imperativas, que deben constituir los objetivos iniciales de la intervención⁹.

El seguimiento del niño afecto de obesidad necesariamente se extenderá durante un período de tiempo prolongado, por lo que no es recomendable limitarlo al ámbito hospitalario, si bien existen evidencias consistentes en que este tratamiento debe ser instaurado por un profesional experimentado y que su implica-

ción debe extenderse al seguimiento del paciente al menos durante su período inicial.

Así, una vez establecido el vínculo inicial de confianza con el niño, el seguimiento contará con más posibilidades de éxito si se realiza, siempre que sea posible, por el mismo facultativo y con una frecuencia de visitas inicialmente más alta, ya en atención individualizada, ya en grupos terapéuticos, de acuerdo con la disponibilidad.

En el momento actual no existe evidencia para recomendar una de estas modalidades de atención sobre la otra, ni una periodicidad ni duración específica de las visitas, y es necesario, una vez más, individualizar el tratamiento en función de las características del niño y de la familia.

Tratamiento conductual o comportamental

El objetivo de este tratamiento es ayudar al niño a adquirir nuevas habilidades que le permitan alcanzar unos objetivos previamente consensuados. En este abordaje cabe distinguir dos componentes fundamentales: las técnicas de modificación de conducta y la terapia dirigida al estrés.

La mayor parte de los estudios incluyen el tratamiento conductual en el contexto de un abordaje generalizado de cambios en el estilo de vida, que necesariamente implica modificaciones en los hábitos alimentarios y en los de actividad física.

- *Técnicas de modificación de conducta*: su base es el análisis de la recompensa/refuerzo y el principio del condicionamiento clásico o respondiente, en el que la ingesta alimentaria, la conducta evocada y los estímulos evocadores, aquellos a los que el paciente asocia un aumento de ingesta, tienen una fuerza de asociación entre estímulos y conducta tanto mayor cuantas más veces se asocian. El objetivo será identificar y combatir los estímulos (situaciones y emociones) que conducen a la pérdida de control sobre la ingesta alimentaria y/o el sedentarismo, favoreciendo la aparición de comportamientos no deseados^{10,11}.
- *Terapia dirigida al estrés*: el estrés puede favorecer actividades no deseables, como la ingesta compulsiva de alimentos, e inhibir conductas beneficiosas, como el ejercicio físico. Estas terapias se dirigirán a la identificación y modificación de los pensamientos y sentimientos negativos automáticos, así como de los derivados del fracaso en la obtención de los objetivos marcados. Este abordaje cognitivo permite, asimismo, establecer objetivos y evaluar los logros en los cambios de la alimentación y la conducta de forma realista¹².

En el caso de los niños, los objetivos que se quieren alcanzar deben ser claros, comprensibles, factibles y fácilmente medibles, para reforzar la percepción subjetiva del éxito derivado de su consecución. Además, hay que hacer hincapié en describir y ayudar a descubrir los mecanismos que se pueden emplear para lograr dichos cambios (cómo cambiar) por encima de los comportamientos susceptibles de ese cambio (qué cambiar), constituyendo un elemento prioritario en este abordaje la automonitorización del cumplimiento.

En la exposición se mostrarán algunas herramientas específicas para el tratamiento de la obesidad infantojuvenil, que pondrán, asimismo, de manifiesto una de las particularidades de la atención a estos pacientes, como es la necesidad de tiempo suficiente durante el acto médico para poder transmitir adecuadamente los objetivos y mecanismos propuestos para su consecución.

Intervención nutricional

La comparación de los tratamientos nutricionales presenta la dificultad de que estos ensayos tienen, en general, baja calidad metodológica y presentan una gran variabilidad en el tipo de intervención, su duración, tiempo de seguimiento, ámbito de aplicación y grupo de comparación, no evaluándose, habitualmente, su efecto sobre la reducción ponderal a largo plazo.

Dejando a un lado las dietas, denominadas heterodoxas, sin fundamento fisiopatológico demostrado ni evidencia científica que las sustente, se han empleado, sobre todo en adolescentes, dietas con distinto grado de restricción calórica y/o alteración de la composición de macronutrientes (limitadas en grasas o hidratos de carbono, o ricas en fibra o proteínas).

Entre ellas han acaparado atención las dietas bajas en carbohidratos y con índice glucémico bajo, al ser tan efectivas como las hipocalóricas mixtas para la pérdida de peso a corto plazo. En la presentación se compartirá la experiencia a medio y largo plazo con este tipo de intervención nutricional en nuestro grupo, que precisa una evaluación pretratamiento y un seguimiento clínico estrecho.

Asimismo, las dietas extremadamente restrictivas en el aporte calórico o aquéllas en las que se realiza una sustitución por compuestos alimenticios líquidos o purificados proteicos no son recomendables debido a la alta posibilidad de deficiencias nutricionales y complicaciones asociadas, si bien se han empleado con éxito por centros especializados en casos de adolescentes con obesidad mórbida y patología concomitante grave.

Por el contrario, las intervenciones nutricionales en la obesidad infantil deben estar dirigidas a la organiza-

ción de la ingesta y a la reducción del exceso calórico en la alimentación del niño, a expensas de la utilización de alimentos con alto valor nutricional, de forma equilibrada, con una limitación moderada de la ingesta energética, de modo que puedan ser mantenidas en el tiempo y siempre en combinación con otras intervenciones conductuales y de ejercicio físico⁵.

En este sentido, es esencial establecer las bases de la intervención nutricional sobre las medidas comportamentales que, en relación con la ingesta, han demostrado una mayor capacidad para la obtención y el mantenimiento de resultados: a) la adecuada organización y distribución de los momentos de ingesta y de los períodos exentos de ésta (ya sea sólida o en forma de aportes calóricos líquidos); b) la ralentización del acto de la ingesta y, como consecuencia, de ésta; y c) la disminución del tamaño de las raciones consumidas¹².

Actividad física

Existe evidencia concluyente del efecto beneficioso de la reducción de las actividades sedentarias y del incremento de la actividad física sobre el peso, la composición corporal y las comorbilidades metabólicas asociadas a la obesidad en niños y adolescentes¹⁴, y ambas recomendaciones alcanzan un alto grado de evidencia en las guías de práctica clínica disponibles⁵. Más aún, en la revisión en curso de la evidencia para la actualización de la guía de práctica clínica del Sistema Nacional de Salud, se remarca el papel determinante de la actividad física en la intervención terapéutica en la obesidad infantojuvenil, y es el único elemento de las estrategias de intervención que, de forma individual, es capaz de determinar efectos beneficiosos de la intervención, particularmente en adolescentes.

La actividad física específica que se va a desarrollar debe adecuarse a la edad del paciente y resultar atractiva, por lo que necesariamente se modifica conforme éste va creciendo. Debe transmitir al niño seguridad en su desempeño, evitando la posibilidad de situaciones que sienta comprometidas o peligrosas, y no conllevar, al menos inicialmente, requerimientos estrictos de intensidad.

En una segunda etapa, de acuerdo con la adquisición de habilidades y la mejoría física por parte del niño, se puede incrementar gradualmente la duración y/o la intensidad de la actividad, colectivizándola cuando el niño se sienta suficientemente seguro para ello¹⁵.

Tratamiento farmacológico

Actualmente (febrero de 2023), la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprueba exclusivamente el empleo de dos fármacos para el tratamiento de la obesidad en pacientes menores de 18 años (ambas indicaciones se aceptaron en 2021), a saber:

- Liraglutida (fármaco análogo al péptido similar al glucagón número 1, GLP1): en pacientes mayores de 12 años, en dosis crecientes desde 0,6 hasta 3 mg en administración única diaria por vía subcutánea con reevaluación del índice de masa corporal tras 12 semanas con dosis máxima¹⁶. El empleo de semaglutida (análogo al GLP1 de administración semanal), recientemente aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos, aún no ha recibido aprobación por parte de la EMA en nuestro medio, como tampoco la ha recibido el empleo de exenatida (sí aprobada por la FDA, aunque aún no por la EMA, en el caso de la diabetes mellitus de tipo 2 en adolescentes).
- Setmelanotida (fármaco agonista del receptor MC4R): en pacientes mayores de 6 años afectados de síndrome de Bardet-Biedl o portadores de mutaciones bialélicas con pérdida de función en los genes LEPR (receptor de leptina), POMC (proopiomelanocortina) y PCSK1 (proconvertasa de tipo subtilina-kexina número 1), en dosis progresiva desde 0,5 hasta 3 mg en administración única diaria por vía subcutánea^{17,18}.

No existe autorización por parte de la EMA hasta la fecha respecto al empleo de la combinación de fentermina/topiramato en pacientes pediátricos (aprobada por la FDA en Estados Unidos desde julio de 2022 en pacientes mayores de 12 años)¹⁹.

Es reseñable que, pese al efecto demostrado por el reemplazo mediante el empleo de leptina biosintética (metreleptina) en pacientes con deficiencia congénita de este péptido, la indicación para su empleo aprobada por la EMA se dirige a los estados de lipodistrofia (si bien se puede y debe emplear como tratamiento etiológico en esta rara condición genética).

En cambio, pese a que se dispone de datos procedentes de estudios clínicos que postulan un eventual beneficio del empleo de orlistat o metformina en la obesidad infantojuvenil, ninguno de los dos ha recibido autorización por parte de la EMA para su empleo en adolescentes afectados de obesidad. El empleo de orlistat, un inhibidor de la lipasa pancreática y gástrica, se contempla en la guía de práctica clínica del Sistema Nacional de Salud en los adolescentes > 12 años de acuerdo con la aprobación de esta indicación por la FDA en Estados Unidos. Sin embargo, la metformina, una biguanida sensibilizante a la acción de la insulina, tiene indicación terapéutica exclusivamente para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 a partir de los 10 años pese a que se ha postulado que posee un posible efecto favorable en la reducción ponderal²⁰.

Tratamiento quirúrgico

Los datos referentes a cirugía bariátrica en niños y adolescentes son limitados y constituidos, fundamentalmente, por series de casos y consensos de expertos, con escasa evidencia debido a la escasez de ensayos controlados y de datos referentes a los resultados a largo plazo, como resalta la reciente revisión sistemática de la colaboración Cochrane²¹. Por consiguiente, hay que extremar la prudencia al realizar recomendaciones referentes a su empleo en adolescentes, si bien la constante es el hincapié sobre la necesidad de realizarla en centros especializados y con equipos multidisciplinares que permitan una atención integral.

En los años pasados, se limitaba su recomendación a los casos de obesidades o comorbilidades excepcionalmente graves⁵, estableciéndose una serie de prerequisites para ella. Así, para considerar a un adolescente candidato a la cirugía bariátrica, los comités de expertos solían solicitar, además, una serie de requisitos antropométricos (índice de masa corporal > 40 kg/m²) y la presencia de comorbilidades graves asociadas, la constatación de madurez tanto corporal (estimada mediante la madurez esquelética) como cognitiva del paciente, así como valorar su capacidad de decisión y estructura familiar, con el fin de reducir la posibilidad de efectos adversos, tanto en la intervención como en el posterior seguimiento. Además, se establecía como requisito el fracaso previo de los programas intensivos de pérdida de peso durante un período mínimo de seis meses²².

Sin embargo, publicaciones recientes de series de casos de los mismos grupos sugieren la posibilidad de emplear este abordaje terapéutico en edades más tempranas, aduciendo una relación positiva beneficio/riesgo y mostrando tasas similares de complicaciones a las publicadas en adolescentes de mayor edad¹.

En cuanto a la técnica que se debe emplear, en nuestro medio predomina, dentro de su infrecuencia, el empleo de la gastrectomía vertical o 'manga gástrica' (*sleeve*), técnica restrictiva, frente a técnicas derivativas, como el *bypass*, más frecuentemente empleado en Estados Unidos.

Otros tratamientos

Un procedimiento terapéutico ampliamente publicitado para el tratamiento de la obesidad es la implantación endoscópica de dispositivos (balones) intragástricos. Su fundamento radica en favorecer la sensación de saciedad. Se ha comprobado la seguridad en su implantación, que, incluso, se puede realizar bajo sedación, sin necesidad de anestesia. Sin embargo, no deja de ser un procedimiento transitorio, ya que el dispositivo debe retirarse, y se comunica un efecto beneficioso en la reducción ponderal leve,

reversible y dependiente del tiempo. Asimismo, los efectos secundarios gastrointestinales (náuseas, vómitos o dolor) tras su implantación son prácticamente universales, y no está exento de complicaciones potencialmente graves, como la perforación o la migración intestinal²³.

Tratamientos en desarrollo

Se podrían agrupar según su efecto en:

- Acción periférica destinada a disminuir la absorción de nutrientes: nuevos inhibidores de la lipasa pancreática; inhibidores de la proteína microsómica intestinal de transporte de triglicéridos (MTP); inhibidores de las acil-transferasas (DGAT y MGAT).
- Generación de estímulos anorexígenos e inhibición del estímulo orexígeno: agonistas del receptor GPR119 (ODA, OEA), relacionado con la secreción de GLP1 y péptido YY, análogos de péptidos intestinales y pancreáticos asociados a la saciedad y a la secreción insulínica (como tircepatida, agonista dual de GLP1/polipéptido inhibidor gástrico) o antagonistas de la acción de la grelina.
- Incremento periférico del gasto energético: fármacos agonistas de receptores tiroideos, fármacos miméticos de las hormonas tiroideas o fármacos agonistas de la sirtuina 1.
- Modulación central del apetito y del gasto energético: combinaciones de psicofármacos o antagonistas e inhibidores de las vías de señalización implicadas en el control energético.

En contraste con estos tratamientos no etiológicos, y como hemos mencionado en relación con los casos de mutaciones en *LEP*, *LEPR*, *POMC* o *PCSK1*, el desarrollo de tratamientos individualizados para los casos de obesidad de etiología conocida constituye un campo de investigación activo y la tendencia que se debe seguir en el futuro, lo que incide en la necesidad de la diferenciación y la caracterización idóneas de las diferentes 'obesidades pediátricas'.

Agradecimientos

CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CB06/03). Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria (FIS: PI09/91060, PI10/00747, PI13/02195, PI16/00485, PI 19/00166 & PI 22/01820).

Bibliografía

1. Ogle SB, Dewberry LC, Jenkins TM, Inge TH, Kelsey M, Bruzoni M, et al. Outcomes of bariatric surgery

in older versus younger adolescents. *Pediatrics* 2021; 147: e2020024182.

2. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 879-84.

3. Kühnen P, Clément K, Wiegand S, Blankenstein O, Gottesdiener K, Martini LL, et al. Proopiomelanocortin deficiency treated with a melanocortin-4 receptor agonist. *N Engl J Med* 2016; 375: 240-6.

4. Kühnen P, Clément K. Long-term MC4R agonist treatment in POMC-deficient patients. *N Engl J Med* 2022; 387: 852-4.

5. Grupo de trabajo de la guía sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Centro Cochrane Iberoamericano, coord. Guía de práctica clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009. Guía de práctica clínica: AATRM N.º 2007/25. Actualización 2013 disponible en: The validity of recommendations from clinical guidelines: a survival analysis. *CMAJ* 2014; 186: 1211-9. Actualmente en revisión (2023).

6. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017, 102: 1–49.

7. Martos-Moreno GÁ, Argente J. Obesidades en la infancia. *Pediatr Integral* 2020; XXIV: 220-30.

8. Martos-Moreno GÁ, Martínez-Villanueva Fernández J, Frías-Herrero A, Martín-Rivada Á, Argente J. Conservative treatment for childhood and adolescent obesity: real world follow-up profiling and clinical evolution in 1300 patients. *Nutrients* 2021; 13: 3847.

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

10. Steinbeck K. Childhood obesity. Treatment options. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 455-69.

11. Wadden TA, Butryn ML. Behavioral treatment of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 981-1003.

12. Foster GD, Makris AP, Bailer BA. Behavioral treatment of obesity. *Am J Clin Nutr* 2005; 82 (Suppl 1): S230-5.

13. Krebs NF, Gao D, Gralla J, Collins JS, Johnson SL. Efficacy and safety of a high protein, low carbohydrate diet for weight loss in severely obese adolescents. *J Pediatr* 2010; 157: 252-8.
14. Brambilla P, Pozzobon G, Pietrobelli A. Physical activity as the main therapeutic tool for metabolic syndrome in childhood. *Int J Obes* 2011; 35: 16-28.
15. Watts K, Jones TW, Davis EA, Green D. Exercise training in obese children and adolescents. *Sports Med* 2005; 35: 375-92.
16. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al; NN8022-4180 Trial Investigators. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med* 2020; 382: 2117-28.
17. Clément K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 960-70.
18. Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, Haws RM, Martos-Moreno GÁ, Poitou C, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 859-68.
19. Kelly AS, Bensignor MO, Hsia DS, Shoemaker AH, Shih W, Peterson C, et al. Phentermine/topiramate for the treatment of adolescent obesity. *New Engl J Med Evidence* 2022; 1(6). DOI:<https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200014>.
20. Czernichow S, Lee CM, Barzi F, Greenfield JR, Baur LA, Chalmers J, et al. Efficacy of weight loss drugs on obesity and cardiovascular risk factors in obese adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2010; 11: 150-8.
21. Torbahn G, Brauchmann J, Axon E, Clare K, Metzendorf MI, Wiegand S, et al. Surgery for the treatment of obesity in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 9: CD011740.
22. Inge TH, Krebs NF, Garcia VF, Skelton JA, Guice KS, Strauss RS, et al. Bariatric surgery for severely overweight adolescents: concerns and recommendations. *Pediatrics* 2004; 114: 217-23.
23. Trang J, Lee SS, Miller A, Cruz-Pico CX, Postoev A, Ibikunle I, et al. Incidence of nausea and vomiting after intragastric balloon placement in bariatric patients— A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2018; 57: 22-9.

COMUNICACIONES ORALES: PREMIOS FSEEP

45 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

10 - 12 de mayo de 2023 - Palma

O1/d1-001 Hipotálamo-hipófisis**UTILIZACIÓN DEL TEST DE ARGININA-COPEPTINA EN EL SÍNDROME POLIDIPSIA-POLIURIA EN PEDIATRÍA. EXPERIENCIA EN SEIS PACIENTES**

González Llorens, N.¹; Puerto Carranza, E.²; Mogas Viñals, E.¹; Campos Martorell, A.¹; Yeste Fernández, D.¹; Clemente León, M.¹.

¹Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España; ²Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, España.

Introducción

El diagnóstico diferencial de la diabetes insípida central parcial (DICP) y la polidipsia primaria (PP) puede ser complejo.

La coceptina es el segmento C-terminal del péptido precursor de la vasopresina y representa un biomarcador más estable.

La infusión de arginina produce un estímulo no osmótico en la neurohipófisis y provoca un aumento de las concentraciones de coceptina en sujetos sanos. Las concentraciones de coceptina estimuladas por arginina han sido utilizadas para diferenciar entre pacientes con diabetes insípida central y PP, marcando como punto de corte en adultos un valor de coceptina de 3,8 pmol/L a los 60 min del test.

Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad del test de arginina-coceptina en el paciente pediátrico.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo y prospectivo sobre un método diagnóstico en seis pacientes pediátricos con síndrome polidipsia-poliuria.

Criterios de inclusión: Pacientes menores de 18 años con poliuria (>2 mL/kg/h), glucemia normal y sin alteraciones hidroelectrolíticas.

Test de arginina-coceptina; se administra 0,5 g/kg de arginina vía endovenosa con control analítico y de signos vitales (Tiempos: basal, 0', 30', 60', 90', 120').

Descripción de los pacientes y resultados

- Paciente 1: Niño de 5 años con síndrome poliúrico de aparición súbita y RMN con adenohipófisis hipoplásica y ausencia de señal de neurohipófisis. Restricción hídrica de 15 horas con osmolaridad urinaria máxima (Osmu) de 601 mOsm/kg que aumentó hasta 845 mOsm/kg después de la desmopresina. Se observa respuesta plana en el test de arginina-coceptina (60': 2,3 pmol/L). Diagnóstico: DICP.
- Paciente 2: Niño de 12 años con síndrome poliúrico de larga evolución, antecedentes de sintelencefalia sin alteraciones de la región hipotálamo-hipófisis en la RMN. Restricción hídrica de 17 horas con Osmu máxima de 495 mOsm/kg que aumentó hasta 687 mOsm/kg después de la desmopresina. Test de arginina-coceptina (60': 4,13 pmol/L). Diagnóstico: PP.
- Paciente 3: Niño de 13 años con síndrome poliúrico de aparición súbita. En el análisis basal presenta osmolalidad plasmática de 303 mOsm/Kg y Osmu de 98 mOsm/kg por lo que no se realizó el test de restricción hídrica. La Osmu aumentó hasta 507 mOsm/kg con desmopresina. Respuesta plana en el test de arginina-coceptina (60': 1,78 pmol/L). Diagnóstico de DIC. En la RM se observa ausencia de la neurohipófisis y engrosamiento del tallo pituitario. Marcadores tumorales en LCR negativos. En tratamiento con desmopresina.
- Paciente 4: Niña de 3 años con antecedentes de pequeña para edad gestacional y hipoglucemia.

mia por hiperinsulinismo transitorio, monosomía X y síndrome de Kabuki-like (alteración KDM6A). Presenta síndrome poliúrico con RMN sin alteraciones en eje hipotálamo-hipófisis. Restricción hídrica de 10 horas con Osmu máxima de 304 mOsm/kg que aumentó hasta 415 mOsm/kg después de la desmopresina. Test de arginina-coceptina (60': 8,44 pmol/L). Diagnóstico: PP.

- Paciente 5: Niña de 4 años con síndrome poli-dipsia y poliuria desde siempre. Test de arginina-coceptina (60' de 4,8 pmol/L). Diagnóstico: PP.
- Paciente 6: Niño de 10 años con déficit de GH en tratamiento desde los 4 años y RMN que muestra interrupción tallo hipofisario y neurohipófisis ectópica. Presenta síndrome poliúrico de larga evolución. Test de arginina-coceptina (60' de 5,2 pmol/L). Diagnóstico: PP.

Todos los pacientes se encuentran asintomáticos y hemodinámicamente estables durante el procedimiento. Las analíticas de sangre al inicio y final del test no muestran alteraciones.

Conclusiones

El test de arginina-coceptina es un método sencillo y seguro que puede representar una alternativa para el diagnóstico de la DIC.

O1/d1-002 Displasias óseas

DETERMINACIÓN DE LA PATOGENICIDAD DE VARIANTES EN IHH EN PACIENTES CON TALLA BAJA Y/O BRAQUIDACTILIA MEDIANTE ESTUDIOS FUNCIONALES

Díaz González, F.¹; Modamio Høybjør, S.¹; Nuñez, J.J.²; Domínguez, J.³; Lechuga, A.⁴; Ros Pérez, P.⁵; González Casado, I.⁶; Campos Barros, Á.⁷; Sentchordi Montané, L.⁸; Heath, K.E.⁹.

¹Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ y Unidad multidisciplinar de displasias esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ²Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Madrid, España; ³Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz y Servicio de Pediatría, Hospital Punta de Europa, Algeciras, Cádiz, Cádiz, España; ⁴Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, Cádiz, España; ⁵Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Puerto de Hierro, Majadahonda, Madrid, Madrid, España; ⁶Unidad multidisciplinar displasias esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz, Madrid y Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Madrid, España; ⁷Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid y CIBERER, ISCIII, Madrid, Madrid, España; ⁸Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid y Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Madrid, España;

⁹Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ y Unidad multidisciplinar de displasias esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz y CIBERER, ISCIII, Madrid, Madrid, España.

Introducción

Indian Hedgehog (IHH), miembro de la familia de proteínas secretadas Hedgehog, tiene un papel fundamental en la osificación endocondral durante el desarrollo esquelético. IHH es inicialmente sintetizado como un precursor proteico (pre-IHH) y transportado al retículo endoplasmático donde sufre una escisión autoproteolítica que genera dos péptidos: el péptido N-terminal (IHH-N), que alberga la actividad señalizadora de la molécula, y el péptido C-terminal (IHH-C), esencial para la autoproteólisis.

En humanos, variantes en heterocigosis en el dominio N-terminal de IHH (IHH-N) se han asociado a braquidactilia tipo A1 (BDA1) caracterizada por el acortamiento y/o ausencia de las falanges medias de todos los dedos que suele acompañarse de talla baja. Hasta el momento, solo las tres primeras variantes descritas en IHH-N han sido caracterizadas funcionalmente. Durante los últimos años, se ha identificado un número creciente de variantes en IHH en pacientes con talla baja y braquidactilia, pero con una presentación más leve que la de BDA1. Nuestro grupo ha reportado 21 nuevas variantes en IHH en individuos que no presentan el fenotipo clásico de BDA1. Curiosamente, estas variantes se localizan a lo largo de todo el gen, afectando tanto los péptidos IHH-N como al IHH-C. Sin embargo, el 50% de estas variantes se han clasificado como variantes de significado incierto (VUS) por lo que no es posible confirmar su patogenicidad.

Objetivos

(1) Determinar si las variantes localizadas en el péptido C-terminal son patogénicas; (2) Estudiar el impacto funcional de las variantes de IHH clasificadas como VUS. (Proyecto José Igea 2022).

Materiales y métodos

(1) Selección de nueve variantes VUS de IHH (4 localizadas en IHH-N y 5 en IHH-C) a partir de nuestra cohorte de pacientes con talla baja y/o braquidactilia; (2) Análisis de los niveles de secreción y capacidad de procesamiento intracelular de las los mutantes mediante western blot del medio de cultivo y de los lisados celulares.

Resultados

Sorprendentemente, los estudios funcionales mostraron que todas las variantes estudiadas presentaban niveles indetectables o dramáticamente reducidos (<50%) del péptido IHH-N secretado en comparación con el silvestre. Además, nuestros estudios revelaron una disminución de la estabilidad intracelular de ambos péptidos, IHH-N e IHH-C, sin que se observasen alteraciones en la síntesis ni los niveles del precursor pre-IHH.

Conclusiones

1) Todas las VUS de IHH estudiadas pueden ser ahora reclasificadas como patogénicas. (2) La síntesis de las proteínas IHH mutantes, así como su procesamiento no se ven alterados. (3) Los resultados sugieren que la disminución en la estabilidad intracelular de ambos péptidos, IHH-N e IHH-C, y la secreción alterada del péptido activo, es el mecanismo patogénico subyacente.

En resumen, este es el primer estudio que analiza el efecto de variantes en el dominio C-terminal de IHH en la secreción y la disponibilidad del péptido activo. Finalmente, este trabajo destaca la importancia de los estudios funcionales para confirmar la patogenidad de variantes VUS, proporcionando así un diagnóstico genético definitivo a estos pacientes.

O1/d1-003 Diabetes/páncreas endocrino ANDIACARE: PLATAFORMA DE GESTIÓN Y ANÁLISIS MASIVO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS DE TIPO 1

Leiva Gea, I.¹; Moreno Jabato, F.²; Martínez Brocca, M.A.³; Gómez Perea, A.⁴.

¹HMI Regional Málaga, Málaga, España; ²Universidad de Málaga, Málaga, España; ³Hospital Universitario Virgen Macarena, Málaga, España; ⁴HMI Regional de Málaga, Málaga, España.

Introducción

Hasta el momento los datos glucométricos de pacientes con DM1 en tratamiento con multidosis de insulina (MDI) y sistema FreeStyleLibre se encontraban en plataformas de gestión pasivas que no permiten el análisis grupal e individualizado que permita la gestión de pacientes acorde al control glucométrico.

Objetivo

Presentación de la plataforma de gestión ANDIACARE que permite clasificar a los pacientes a través de sus datos glucométricos para poder llevar a cabo estrategias médicas aplicadas de forma individual o en una cohorte de pacientes con el fin de proveer una categorización.

Material y métodos

La cohorte analizada procede de 18 hospitales pediátricos que dan asistencia a pacientes pediátricos menores de 18 años con diabetes mellitus de tipo 1 de Andalucía.

Los datos de los pacientes se han extraído de la plataforma Libre View de forma anonimizada teniendo en cuenta el análisis de los últimos 14 días en un mismo momento puntual datado en Octubre de 2022 en formato CSV. El trabajo ha sido posible por la colaboración del Grupo GADI (Grupo Andaluz de Diabetes Infantil).

Resultados

Se analizaron 2218 pacientes. Los centros fueron categorizados según referencias de SWEET, 27.78 % de centros grandes, 38.89% de tamaño intermedio y 33.33% de hospitales pequeños. 1316 pacientes (12 y 18 años), 778 pacientes (6 y 12 años) y 124 (0 y 6 años).

Consiguieron el TIR recomendado por consenso el 25.79% (572/2218).

Utilizando los criterios de TIR, TAR y TBR el 21.78% de pacientes consiguen objetivos de consenso y si incluimos TIR, TAR; TBR1, TBR2, TAR1 y TAR2 el 11.5%.

Se encontraron diferencias significativas en el grupo de edad de 12 a 18 años al compararlos con el resto de grupos de edad.

La media TBR1 (4.17%) se encuentra cerca de la recomendación de consenso inferior a 4% con un 60.5% de pacientes que consiguen objetivo. Se observa mayor dificultad para conseguir el objetivo de TBR2 con una media de 3,91 que se aleja del 1% recomendado y con 39,43% que consiguen objetivo. La media de TAR conseguida es de 38.11 con respecto al 25% recomendado, consiguiendo 26.06 % de pacientes dicho objetivo. El TAR2 presenta una media de 15.32 con un 28% de pacientes que consiguen objetivo.

Conclusiones

Se muestra por primera vez el porcentaje de pacientes en tratamiento con MDI y FGM que consiguen los objetivos propuestos en el consenso de 2019 (TIR, TAR1, TAR2, TBR1, TBR2) con un escaso porcentaje de pacientes que consiguen dichos objetivos propuestos en el consenso. Se desconoce el porcentaje de pacientes pediátricos y adultos que consiguen estos objetivos, al no haber otras series publicadas que nos permitan comparación.

Las escasas series publicadas por otros grupos muestran datos más alejadas de la recomendación del consenso con porcentajes de pacientes que consiguen objetivo de TIR (70-180) superior al 70% cercano al 8% frente el 25.72% de nuestra cohorte. El análisis de nuestros datos muestra que la hiperglucemia es el mayor obstáculo para conseguir mayor TIR siendo la hipoglucemia un objetivo que consigue un mayor porcentaje de pacientes. La utilidad de este tipo de herramientas nos permite evaluar a tiempo real a los pacientes cobran vigencia en el momento actual donde estamos viviendo una efervescencia de diferentes dispositivos que requieren una evaluación en tiempo record que permitan a clínicos y gestores la evaluación de resultados en salud.

O1/d1-004 Crecimiento**EFICACIA DE UNA INTERVENCIÓN CON ESTILO DE VIDA MEDITERRÁNEO EN PREESCOLARES ESPAÑOLES. ESTUDIO MELIPOP**

Larruy-García, A.¹; Pastor-Villaescusa, B.²; López-Rubio, A.³; De Miguel-Etayo, P.⁴; Jurado-Castro, J.M.⁵; Vázquez-Cobela, R.³; Castro-Collado, C.²; García García, E.⁶; Flores-Rojas, K.²; Moreno, L.A.⁴; Leis, R.³; Bueno-Lozano, G.⁷.

¹Growth, Exercise, Nutrition and Development (GENUD) Research Group, University of Zaragoza. Instituto Agroalimentario de Aragón (IA2), Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, Spain, Zaragoza, España; ²Metabolism Investigation Unit, Reina Sofía University Hospital, Maimonides Biomedical Research Institute of Córdoba (IMIBIC), University of Córdoba, Spain, Córdoba, España; ³Unit of Investigation in Nutrition, Growth and Human Development of Galicia, Pediatric Department. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), University Clinical Hospital, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain. CIBEROBN, (Physiopathology of Obesity and Nutrition), Institute of Health Carlos III (ISCIII), Spain, Santiago de Compostela, España; ⁴Growth, Exercise, Nutrition and Development (GENUD) Research Group, University of Zaragoza. Instituto Agroalimentario de Aragón (IA2), Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, Spain. CIBEROBN, (Physiopathology of Obesity and Nutrition), Institute of Health Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain, Zaragoza, España; ⁵Metabolism Investigation Unit, Reina Sofía University Hospital, Maimonides Biomedical Research Institute of Córdoba (IMIBIC), University of Córdoba, Spain. CIBEROBN, (Physiopathology of Obesity and Nutrition), Institute of Health Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain, Córdoba, España; ⁶Unit of Investigation in Nutrition, Growth and Human Development of Galicia, Pediatric Department. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), University Clinical Hospital, University of Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, Spain, Santiago de Compostela, España; ⁷Growth, Exercise, Nutrition and Development (GENUD) Research Group, University of Zaragoza. Instituto Agroalimentario de Aragón (IA2), Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, Spain. CIBEROBN, (Physiopathology of Obesity and Nutrition), Institute of Health Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain. U. endocrinology HCU Lozano Blesa, Spain, Zaragoza, España.

Introducción

La obesidad aparece con más frecuencia en etapas más tempranas de la vida, por ello se precisa la puesta en marcha de estrategias preventivas. En adultos y en algunos estudios en niños, se ha observado que la dieta mediterránea es uno de los patrones alimentarios que ofrecen beneficios frente a la aparición de enfermedades relacionadas con la obesidad y sus co-

morbilidades; por ello, una estrategia preventiva puede ser la adopción de un estilo de vida mediterráneo desde la infancia.

Objetivo

Evaluar la eficacia de 12 meses de intervención basada en la promoción de un patrón de estilos de vida mediterráneos (alimentación y actividad física regular), en comparación con un grupo control, en los distintos índices antropométricos, en niños españoles de 3 a 6 años.

Material y métodos

MELIPOP es un ensayo clínico aleatorizado que se realiza en tres ciudades españolas. Se han contactado 293 niños de entre 3 y 6 años con riesgo de desarrollar sobrepeso u obesidad, debido a que el padre, la madre o ambos presentaban, en el momento de inicio del estudio un IMC ≥ 25 kg/m². Tras un periodo de rodaje, fueron asignados a grupo control o intervención y se realizaron las mediciones iniciales de 162 niños. Hasta la actualidad, se ha efectuado el seguimiento durante 12 meses a 66 niños en el grupo control y 57 en el grupo intervención sobre estilos de vida mediterráneos. Las mediciones de composición corporal se llevaron a cabo por profesionales cualificados según los protocolos ISAK. Los índices antropométricos evaluados han sido el IMC y el Índice de Masa Grasa (IMG). Al mismo tiempo, se han valorado sus índices normalizados según las referencias de Cole et al (IMC z-score) y los valores de referencia para población infantil europea de Nagy et al (IMG z-score). Se utilizaron modelos lineales de medidas repetidas para evaluar los cambios producidos en los diferentes índices de composición corporal tras un año de participación. Todos los análisis se realizaron en SPSS.

Resultados

85 niños preescolares españoles (intervención n = 48, control n = 37) fueron incluidos en los resultados preliminares tras un año de intervención.

Si realizamos el estudio separado para niñas y niños, observamos como en el caso de las niñas presentan cambios en el IMC z-score ($p = 0.047$) y en el IMG ($p = 0.034$) tras un año de intervención aumentando ambos más en el grupo control. Mientras que en los niños observamos cambios en el IMC ($p \leq 0.001$), IMG ($p \leq 0.001$) e IMG z-score ($p \leq 0.001$) tras la participación durante 12 meses, siendo a favor del grupo control.

Conclusiones

Los resultados preliminares de una intervención con un patrón de dieta mediterránea y la práctica regular de actividad física, muestran una mejora de los índices de composición corporal estudiados, lo que puede contribuir a la reducción del riesgo de desarrollo de obesidad y sus comorbilidades a largo plazo en niños preescolares españoles.

Financiación y méritos

El estudio ha contado con el apoyo del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad a través del Instituto de Salud Carlos III (Beca FIS PI051080,

PI051579). El estudio MELIPOP recibió en 2009 el premio al mejor proyecto de investigación aplicada de la AESAN (Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición del Ministerio de Sanidad y Consumo).

Tabla I. Comparación de la evolución de la composición corporal de los participantes de MELIPOP después de 12 meses.

| | Control | | Intervención | | pvalue |
|---------------------------------|-------------|--------------|--------------|-------------|------------------|
| | Basal | 12 meses | Basal | 12 meses | |
| IMC (kg/m²) | 16,64 ±2,57 | 17,86 ± 3,22 | 16,37 ± 2,36 | 17,18 ±2,53 | <0,001 |
| IMC z-score^{*a} | 0,56±1,40 | 1,07±1,69 | 0,48±1,10 | 0,83±1,33 | 0,063 |
| IMG(kg/m²) | 3,80±1,15 | 4,35±1,54 | 3,75±1,04 | 4,14±1,55 | 0,541 |
| IMG z-score^{*b} | 2,05±1,63 | 2,85±2,20 | 1,97±1,69 | 2,55±2,39 | <0,001 |

P-valor: calculado por Modelo Lineal General de medidas repetidas (ajustado por edad)

* Calculado por Modelo Lineal General de medidas repetidas (sin ajuste por edad)

^a: Valores normalizados de acuerdo con los valores de referencia de Cole et al.

^b: Valores normalizados de acuerdo con los valores de referencia de Nagy et al.

IMG: Índice de Masa Grasa. Calculado mediante la fórmula: masa grasa (kg)/m²

Tabla II. Comparación de la evolución de la composición corporal de los participantes de MELIPOP después de 12 meses separado por sexo.

| | Control | | Intervención | | pvalue |
|---------------------------------|------------|------------|--------------|------------|------------------|
| | Basal | 12 meses | Basal | 12 meses | |
| Niñas | | | | | |
| IMC (kg/m²) | 17,24±3,03 | 18,26±3,03 | 16,32±1,80 | 16,76±2,59 | 0,051 |
| IMC z-score^{*a} | 0,39±0,97 | 1,20±1,76 | 0,21±1,76 | 0,55±1,40 | 0,047 |
| IMG(kg/m²) | 3,87±1,34 | 4,30±1,74 | 3,55±0,98 | 3,72±1,60 | 0,034 |
| IMG z-score^{*b} | 1,77±1,70 | 2,31±2,21 | 1,35±1,25 | 1,56±2,01 | 0,055 |
| Niños | | | | | |
| IMC (kg/m²) | 15,99±1,85 | 17,43±2,63 | 16,43±2,92 | 17,67±2,44 | <0,001 |
| IMC z-score^{*a} | 0,73±1,76 | 0,94±1,65 | 0,82±1,39 | 1,17±1,18 | 0,477 |
| IMG(kg/m²) | 3,73±0,94 | 4,40±1,34 | 3,98±1,09 | 4,64±1,36 | <0,001 |
| IMG z-score^{*b} | 2,36±1,5 | 3,41±2,11 | 2,70±1,87 | 3,72±2,31 | <0,001 |

P-valor: calculado por Modelo Lineal General de medidas repetidas (ajustado por edad)

* Calculado por Modelo Lineal General de medidas repetidas (sin ajuste por edad)

^a: Valores normalizados de acuerdo con los valores de referencia de Cole et al.

^b: Valores normalizados de acuerdo con los valores de referencia de Nagy et al.

IMG: Índice de Masa Grasa. Calculado mediante la fórmula: masa grasa (kg)/m²

O1/d1-005 *Genética*

VALIDACIÓN DE APROXIMACIONES EXPERIMENTALES DE APOYO A ANÁLISIS CLÍNICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS AFECTOS DE RASOPATÍAS

Prieto-Matos, P.¹; Garrido Martín, M.¹; Martín Hernández, D.¹; Pérez Baguena, M.P.¹; Regueras, L.²; Bahillo Curieses, M.P.³; Rodríguez-Martín, M.⁴; Báez-Flores, J.⁴; Isidoro-García, M.¹; Lacal, J.4.

¹Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España; ²Complejo Asistencial de León, León, España; ³Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España; ⁴Universidad de Salamanca, Salamanca, España.

Introducción

Variantes germinales en genes de la vía RAS-MAPK se asocian a rasopatías y tienen en común diferentes grados de afectación en distintos órganos y sistemas. La neurofibromatosis tipo 1 (NF1), producida por variantes en NF1 es uno de los síndromes más frecuentes. Un subtipo de NF1 es el síndrome de Legius (SL), enfermedad ultra rara y producida por variantes en SPRED1.

Objetivo

Realizar un estudio *in silico* de las variantes descritas en una cohorte de pacientes pediátricos con rasopatía, e *in vitro* clonando varias de estas variantes en vectores de expresión lentivirales para generar líneas celulares estables que las expresen. Finalmente, analizar la expresión de las proteínas en las diferentes líneas celulares y su papel en la activación de la vía RAS-MAPK.

Pacientes y métodos

Estudio multicéntrico retrospectivo de pacientes pediátricos con el diagnóstico de rasopatía e identificación de algún gen de la vía RAS-MAPK alterado. Se recogen datos del diagnóstico, estudio genético y alteraciones endocrinológicas. Se seleccionan 17 variantes en total, 6 de NF1 (4 nonsense, 1 missense y 1 splicing) y 11 de SPRED1 (5 nonsense y 6 missense). Mediante ingeniería genética reproducimos los genes silvestres y las variantes de nuestros pacientes en vectores de expresión lentivirales. Con estos vectores se generarán lentivirus con los que infectamos células HEK293 (modelo de RASopatía) y NIH3T3 (modelo de tumorigenesis). Obtenidas las líneas celulares estables realizamos ensayos de biología molecular para analizar la expresión de las variantes generadas, así como analizar el nivel de fosforilación de ERK como biomarcador del nivel de activación de la ruta RAS-MAPK. Dichos datos se relacionarán con la presencia de talla baja, hipotiroidismo y otras alteraciones endocrinológicas.

Pacientes y métodos

Se recogen un total de 103 pacientes, 48 NF1 y sus distintos subtipos (Noonan like, SL), 48 síndrome de

Noonan (SN) y sus variantes (lentiginosis múltiple, pelo anagen, CBL) y 7 con otros tipos de Rasopatía. Presentan variantes en un total de 13 genes, siendo NF1 y PTPN11 los más frecuentes). El 61,2% de las variantes eran missense, el 7,8% nonsense y el 31% de otro tipo. El 83,6% cumple los criterios de patogenicidad según la ACMG. El 27,6% de NF1 y el 78% de los SN presentaban algún tipo de alteración endocrinológica, destacando la talla baja (58%).

Se seleccionan 17 variantes en los genes NF1 y SPRED1 para realizar los estudios funcionales; 10 resultan en acortamiento de las proteínas y 7 con cambio de aminoácido. Los resultados indican que es posible generar líneas estables para los genes NF1 y SPRED1. Además, el nivel de ERK-fosforilado (activo) varía en función de la variante expresada, sugiriendo distintos efectos en la activación de la ruta RAS-MAPK. Actualmente estamos optimizando las condiciones experimentales de los cultivos celulares para medir con mayor precisión y reproducibilidad el nivel de activación de ERK. Una vez determinada la activación de RAS-MAPK, podremos correlacionar su impacto con las alteraciones endocrinológicas y antropométricas.

Conclusiones

La NF1 y el SN son las rasopatías más frecuentes en pacientes pediátricos en nuestra muestra, presentando de forma habitual alteraciones endocrinológicas. El diseño y el método experimental propuesto para los estudios funcionales es válido y eficaz para estudiar biomarcadores. Esta metodología es extrapolable al resto de genes de las rasopatías, así como a otras enfermedades monogénicas.

O1/d1-006 *Tiroides*

ESTUDIO MULTICÉNTRICO NACIONAL DE REEVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN PREMATUROS DE MENOS DE 32 SEMANAS DE GESTACIÓN Y/O MENOS DE 1.500 G INGRESADOS EN UNIDADES NEONATALES

Campos Martorell, A.¹; Ares Segura, S.²; Chueca Guindulain, M.J.³; Grau Bolado, G.⁴; Navarro Moreno, C.⁵; Serrano Costa, L.⁴; Galé Pola, I.⁴; Fernandez Valls, L.⁶; Pellicer Casanova, L.⁶; Montaner Ramon, A.¹; Puig Amorós, E.¹; Diaz Gonzalez, C.²; Casano Sancho, P.⁶.

¹Vall d'Hebron, Barcelona, España; ²Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ³Hospital de Navarra, Pamplona, España; ⁴Hospital de Cruces, Barakaldo, España; ⁵Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España; ⁶Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España.

Introducción

El recién nacido pretérmino (RNPT) de menos de 32 semanas y/o de peso inferior a 1.500 g puede pre-

sentar alteración de la función tiroidea en un período crítico del neurodesarrollo. Estas alteraciones pueden pasar desapercibidas en el cribado neonatal (sangre de talón) que sólo determina TSH. Por este motivo en los últimos años se ha promovido la reevaluación de la función tiroidea en las unidades neonatales añadida al programa de cribado neonatal de cada comunidad autónoma.

Objetivo

Evaluar la prevalencia de disfunción tiroidea, los factores de riesgo asociados y comparar los diferentes protocolos aplicados en cada centro.

Métodos

Estudio multicéntrico, retrospectivo, observacional y descriptivo impulsado por el grupo de Tiroides de la SEEP. Recogida de datos perinatales clínicos, de función tiroidea (TSH, T4libre (T4L) y/o T4 total) y del cribado neonatal durante el año 2021.

Definiciones: Hipotiroxinemia prematuridad (HP) T4L inferior 0.8 ng/dL con TSH \leq 5 mU/L; hipotiroidismo congénito (HC) TSH \geq 10 mU/L y T4L < 0.8 ng/dL o TSH \geq 20 mU/L independientemente del valor de T4L e Hipertirotropinemia moderada (TSH 10-20 mU/L) o leve (TSH \geq 5mU/L) ambas con T4L normal.

Todos los centros realizan cribado neonatal con TSH en sangre de talón (2 comunidades añaden T4 total) a las 48-72 h de vida. Tres comunidades repiten cribado en talón a los 6, 15 días y al alta.

Tres centros realizan determinación en sangre periférica de TSH y T4L a las 2 semanas y al alta y otros dos a las 4 semanas y al alta. En caso de alteración, se inicia levotiroxina según protocolo (*Anales Pediatría 2018*). El estudio ha sido aprobado por CEIC Vall d'Hebron.

Resultados

Se evaluaron 552 RNPT de 6 hospitales. Mediana(RIC-rango intercuartílico) de Edad gestacional y peso y talla al nacimiento: 30 (4) semanas, 1217.5 (528) g y 38 (5.5) cm. Un 20% son PEG (Pequeños para Edad Gestacional). Un 1.2% (7 pacientes) se han diagnosticado de algún síndrome genético. Veintiocho (5%) fallecen.

Se han encontrado alteraciones tiroideas en 156 pacientes (28%) (7 HC; 22 Hipertirotropinemia moderada; 94 Hipertirotropinemia leve y 33 Hipotiroxinemia). De éstos reciben levotiroxina 22 (4%):7 por HC, 6 por Hipertirotropinemia moderada y 9 por Hipotiroxinemia). Tres HC se detectaron por cribado neonatal en sangre de talón (2 en muestra a las 48 h y otro en la del alta).

La mayoría (92%) de alteraciones tiroideas son transitorias normalizándose al alta. Quince (2.7%) pre-

turos reciben el alta con levotiroxina y siguen actualmente en tratamiento. Mediana (RIC) de duración del tratamiento con levotiroxina: 9.2 (14) meses.

La hipertirotropinemia se asocia de manera estadísticamente significativa con ser PEG ($p = 0.02$), recibir antibióticos intraparto ($p = 0.03$) y ser exitus ($p = 0.04$). La hipotiroxinemia se asocia de forma muy significativa ($p < 0.0001$) con las actuaciones intraparto (recibir antibióticos, intubación, masaje y adrenalina) y ser diagnosticado de ductus, enfermedad de membrana hialina, sepsis y hemorragia intraventricular grado IV, así como la patología materna tiroidea.

Este estudio cuenta con la limitación de ser retrospectivo y las diferencias propias de los protocolos de cada centro.

Conclusión

La función tiroidea de los prematuros y/o menores de 1.500 g se ve alterada por su propia fisiopatología y la morbimortalidad que presentan. La prevalencia de alteraciones tiroideas es elevada pero la mayoría son hipertirotropinemias leves/moderadas o hipotiroxinemias, de carácter transitorio. Sin embargo, con el cribado neonatal algunos casos que necesitan tratamiento pueden pasar desapercibidos. Por este motivo es imprescindible reevaluar la función tiroidea en estos pacientes e intentar unificar protocolos para mejorar su cuidado.

O1/d1-007 Tiroides

SERIE ESPAÑOLA DE DEFICIENCIA DEL TRANSPORTADOR CEREBRAL DE HORMONAS TIROIDEAS MCT8: RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON TRIAC

Hernández, S.¹; Gómez-Gila, A.²; Morais, A.³; Casano, P.⁴; Pozo, J.⁵; Calvo, F.⁶; Mingo, C.⁷; González Gutiérrez-Solana, L.⁸; Garzón, L.⁸; Labarta, J.L.⁹; González Casado, I.³; Bernal, J.¹⁰; López-Castro, J.¹; Moreno, J.C.³.

¹Hospital Monforte de Lemos, Monforte de Lemos, España; ²Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España; ³Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ⁴Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España; ⁵Hospital Niño Jesús, Madrid, España; ⁶Hospital Lluís Alcanyis, Xativa, España; ⁷Hospital La Fe, Valencia, España; ⁸Hospital 12 de Octubre, Madrid, España; ⁹Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España; ¹⁰Instituto de Investigaciones Biomédicas, Madrid, España.

La deficiencia del transportador MCT8 se conoce como síndrome de Allan-Herndon-Dudley (SAHD), una enfermedad ligada al Cromosoma X de consecuencias neurológicas devastadoras, debido a la ausencia de transporte de HT al cerebro a través de la barrera hematoencefálica. Junto al cerebro grave-

mente hipotiroideo se asocia un hipertiroidismo periférico muy marcado con aumento de T3, que los lleva a la caquexia. En años recientes, se ha propuesto una terapéutica con el análogo de hormonas tiroidea ácido acético triyodado o TRIAC.

Objetivo

Determinar los efectos del tratamiento con TRIAC en la serie española de niños con Deficiencia de MCT8.

Materiales y métodos

Desde 2012 hasta 2022, 17 niños (16 varones y 1 mujer) han sido diagnosticados de SAHD en España. De ellos, 14 comenzaron tratamiento con TRIAC, y continúan en la actualidad 12 pacientes. El protocolo terapéutico se realizó en varias etapas, con incremento gradual de dosis según corrección de la elevación de T3 hasta conseguir su rango normal. Se monitorizaron TSH, T4L y T3L, T3 reversa, SHBG, antropometría por impedanciometría, gasto energético por calorimetría indirecta y yodotironinas en líquido cefalorraquídeo (LCR) por punción lumbar. El diagnóstico genético fue por Sanger, panel o exomas NGS.

Resultados

Se identificaron cuatro tipos de defectos genéticos: 7 mutaciones missense (p.Ser120Phe, p.Ser158Phe, p.Pro215Leu, p.delPhe230, p.Gly258Val, p.Gly401Arg, p.Gly462Arg), 2 frameshifts (p.Ser120CysfsTer46, p.Val254GlufsX24), 2 nonsense (p.Glu68*, p.Arg171*) y 3 delecciones: 1 intragénica (p.Glu128_Pro131del) y 2 microdelecciones de 15.8 y 543 Kb).

Al diagnóstico, la T3L estaba aumentada un 51% sobre el límite superior de la normalidad (lsn) (7.1 ± 0.4 pg/mL, (n = 13). La T4L estaba disminuida un 29% por debajo del lin) (0.78 ± 0.08 ng/dL, reducción del 29,4% con respecto al lin) (n = 13). La TSH estaba en rango normal ($4,17 \pm 0.8$ uU/L (n = 13). La T3r estaba también reducida ($0,08 \pm 0,01$ ng/mL (35%) (n = 5), mientras que la SHBG estaba elevada un 46% (n = 7) y el gasto energético por peso magro (GER/MLG) fue de $89,64 \pm 22,2$ kcal/día/kg, incrementando en un 20% (n = 3) sobre el valor normal. En cuanto al LCR, T4 estaba disminuido un 50% con respecto al rango normal ($32,7 \pm 6,9$ ng/dL)(n = 4).

Tras el tratamiento a una dosis media de TRIAC de 35 ug/kg/día, la T3L se normalizó (4.4 ± 0.32 pg/mL (n = 9), la T4L se redujo a 0.52 ± 0.15 ng/dL (n = 8), la TSH permaneció en rango normal (2.6 ± 0.73 ug/dL) (n = 9), y por último, la SHBG se redujo un 15% respecto a al valor inicial (n = 7) y el gasto energético un 15%.

Conclusiones

El TRIAC es un tratamiento eficaz para corregir el hipertiroidismo periférico por T3 y el excesivo gasto energético de los pacientes, permitiendo una mejora

en su estado nutricional. El hipertiroidismo tisular hepático (SHBG), también se reduce. Sin embargo, el TRIAC lleva a una disminución de la T4L basal. La T4 en el LCR está disminuido severamente disminuido 10 veces en el SAHD, lo que podría sugerir la posibilidad de un posible tratamiento intratecal con iodotironinas en este síndrome.

O1/d1-008 Metabolismo y Nutrición

ANÁLISIS LONGITUDINAL DE LA METILACIÓN DEL GEN *CCDC3* EN EL NACIMIENTO (PLACENTA) Y EN EDAD ESCOLAR (SANGRE PERIFÉRICA): ASOCIACIÓN CON OBESIDAD GESTACIONAL Y PARÁMETROS DE OBESIDAD INFANTIL

Niubó Pallàs, M.¹; Gómez Vilarrubla, A.¹; Mas Parés, B.¹; Carreras Badosa, G.¹; Bonmatí, A.²; Ortega Martínez, P.²; Martínez Calcerrada, J.M.³; Ibañez, L.⁴; López Bermejo, A.¹; Bassols, J.¹.

¹Institut d'Investigació Biomedica de Girona (IDIBGI), Girona, España; ²Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, España; ³Instituto de Medicina Legal de Girona, Girona, España; ⁴Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España.

Introducción

El gen *CCDC3* codifica para una proteína secretada que se expresa mayoritariamente en células endoteliales y en tejido adiposo. La insulina aumenta su expresión y, a su vez, el *CCDC3* regula positivamente la acumulación de lípidos. Estudios previos han observado un aumento de su expresión en el tejido adiposo visceral de sujetos adultos con obesidad. Es sabido que la obesidad gestacional puede modificar la programación metabólica de la descendencia mediante mecanismos epigenéticos. Se desconoce si la metilación del gen *CCDC3* puede explicar la relación entre obesidad gestacional y obesidad infantil.

Objetivo

Estudiar la metilación del gen *CCDC3* en placenta y sangre periférica de niños en edad escolar, analizar las asociaciones con parámetros de obesidad y resistencia a la insulina en los niños y estudiar si la obesidad materna puede modular estas asociaciones.

Materiales y métodos

Se dispone de una cohorte poblacional de gestantes y sus recién nacidos (N = 125, 59 niñas y 66 niños) seguidos desde el nacimiento hasta la edad escolar (edad media de 6.1 ± 0.9 años). Mediante pirosecuenciación, se estudió la metilación de dos dinucleótidos citosina y guanina (CpG) del gen *CCDC3* en muestras de placenta y sangre periférica de los niños a los 6 años de edad. Se analizó la correlación entre la metilación de estos CpGs en sangre periférica y parámetros de obesidad [peso, talla, IMC, masa grasa (impedanciometría), grasa visceral (ecografía) y lípidos] y de resistencia a la insulina [glucosa, insulina y HOMA-IR]

en los niños. Además, estos niños se clasificaron en subgrupos según el aumento de peso gestacional de la madre (70 niños de madres con aumento normal de peso y 53 niños de madres con obesidad gestacional).

Resultados

La metilación media de los CpGs estudiados del gen *CCDC3* en sangre periférica se asoció positivamente con parámetros de obesidad y resistencia a la insulina de los niños a los 6 años de edad: masa grasa ($r = 0.200$; $p = 0.013$), grasa visceral ($r = 0.193$; $p = 0.034$), glucosa ($r = 0.285$; $p = 0.010$) y HOMA-IR ($r = 0.192$; $p = 0.032$).

Estas asociaciones fueron más evidentes en los niños de madres con obesidad gestacional, en los cuales se observó además una correlación negativa con el colesterol HDL ($r = -0.344$; $p = 0.014$). Además, en este grupo, la metilación de *CCDC3* en sangre periférica de los niños se correlacionó con la metilación de *CCDC3* en placenta ($r = 0.348$; $p = 0.022$). Todas las asociaciones mantuvieron su significación estadística en análisis multivariantes independientemente del sexo, edad e IMC de los niños (β entre -0.325 y 0.340 ; todos $p < 0.05$).

Conclusiones

Nuestros resultados muestran que la metilación de *CCDC3* se asocia con parámetros de obesidad y de resistencia a la insulina en niños de edad escolar y que está modulada por la obesidad gestacional. Además, la metilación de *CCDC3* persiste en el tiempo desde el nacimiento (placenta) hasta la edad escolar (sangre periférica). Sugerimos que alteraciones epigenéticas en *CCDC3* pueden condicionar el desarrollo de obesidad infantil y que la obesidad gestacional materna puede agravar dicha programación metabólica.

COMUNICACIONES ORALES

45 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

10 - 12 de mayo de 2023 - Palma

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.817

O2/d1-009 Crecimiento

COMPARACIÓN DE LAS GRÁFICAS DE FENTON E INTERGROWTH-21 EN MENORES DE 1500 GRAMOS Y CRECIMIENTO A LOS 2 AÑOS

González García, L.G.¹; Mantecón Fernández, L.²; Fernández Colomer, B.²; Lareu Vidal, S.²; Solís Sánchez, G.².

¹Hospital Vital Álvarez Buylla, Asturias, España; ²Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Introducción

No existe consenso sobre qué gráfica neonatal es mejor utilizar en niños con muy bajo peso al nacer, entre las más utilizadas destacan las gráficas de Fenton 2013 (basadas en el crecimiento intrauterino fetal para diferentes edades gestacionales) y las novedosas referencias INTERGROWTH-21st (basadas en el crecimiento extrauterino de prematuros sanos o con las mínimas morbilidades).

Objetivo

Comparar la prevalencia de bajo peso para la edad gestacional y restricción de crecimiento extrauterino en una cohorte de niños con muy bajo peso al nacimiento utilizando las gráficas de Fenton 2013 e INTERGROWTH-21st, analizar la concordancia entre ambas clasificaciones y comparar la capacidad predictora de somatometría a los 2 años.

Materiales y métodos

Estudio observacional retrospectivo, incluyendo 635 niños nacidos entre 2002 y 2017 con peso inferior a 1500 g. Se calculó el Z-score de peso, longitud y perímetro craneal al nacimiento y al alta por Fenton y por INTERGROWTH-21st. Se realizó seguimiento a 2 años de 513 de los niños, calculando el Z-score de peso, longitud, perímetro craneal e IMC a los 2 años utilizando las gráficas de la OMS.

Resultados

La edad gestacional media fue de $30,2 \pm 2,5$ semanas. La prevalencia de bajo peso para la edad gestacional fue del 36,5% (utilizando Fenton) y del 35,1% (utilizando INTERGROWTH-21st), siendo la concordancia *kappa* de 0,88. Al alta hospitalaria, la prevalencia de restricción de crecimiento extrauterino estática osciló entre el 73,8% vs 53,9% (Fenton 2013 vs INTERGROWTH-21st, *kappa* = 0,58) y para restricción de crecimiento extrauterino dinámica entre el 44,3 vs 29,3% (Fenton vs INTERGROWTH-21st, *kappa* = 0,67). A los 2 años de edad corregida fueron valorados 513 niños, la prevalencia de talla baja, desnutrición y microcefalia fue del 17,2%, 6,1% y 4,1% respectivamente. El z-score del peso al nacimiento y al alta por Fenton y por INTERGROWTH-21st resultaron útiles para predecir riesgo de talla baja y desnutrición a los dos años (sin diferencias en el AUC de las curvas ROC), siendo el z-score al alta útil además para predecir microcefalia. El bajo peso para la edad gestacional y la duración del ingreso neonatal se identificaron como factores de riesgo independientes para talla baja a los dos años.

Los niños con bajo peso para la edad gestacional y muy bajo peso al nacimiento, presentaron el doble de riesgo de talla baja a los 2 años que los niños con peso adecuado para la edad estacional y muy bajo peso al nacimiento.

Conclusiones

Los niños con muy bajo peso al nacimiento, serán clasificados por Fenton 2013 o INTERGROWTH-21st con un aceptable grado de concordancia, sin encontrar en nuestro estudio diferencias entre ellas a la hora de pronosticar la talla a los 2 años. El uso de Fenton lleva a un mayor diagnóstico de restricción de crecimiento extrauterino. El Z-score del peso al nacimiento y al alta resulta útil para predecir la somatometría a los 2 años, no habiendo diferencias

estadísticas entre utilizar Fenton o INTERGROWTH-21st; por tanto, no se puede concluir que un gráfico sea mejor que otro. La mayoría de los niños con muy bajo peso al nacimiento logran realizar *catch-up* en su crecimiento a los 2 años. Sin embargo, una proporción significativa de los mismos tienen talla baja a los 2 años, siendo bajo peso para la edad gestacional y la duración del ingreso factores de riesgo independientes de talla baja.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.818

O2/d1-010 Hipotálamo-hipófisis ESPECTRO CLÍNICO Y GENÉTICO DEL HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO CONGÉNITO, UNA ENFERMEDAD COMPLEJA

García Moreno, R.¹; Mora, C.¹; Barreda Bonis, A.C.¹; Pozo Román, J.²; Gómez Manchón, M.³; Rodríguez Jiménez, C.¹; Del Pozo, Á.⁴; González Casado, I.¹; Heath, K.E.⁵; Campos Barros, Á.⁵.

¹Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ²Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España; ³Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España; ⁴Hospital Universitario La Paz, INGEMM, IdiPAZ y CIBERER, U753, ISCIII, Madrid, España; ⁵Hospital Universitario La Paz, INGEMM, IdiPAZ y CIBERER, U-753, ISCIII, Madrid, España.

Introducción

El hipogonadismo hipogonadotropo congénito (HHC) es una enfermedad de baja prevalencia que puede presentarse de forma aislada, cuando solo afecta al eje gonadotrópico, o asociada a malformaciones/alteraciones del desarrollo hipotálamo-hipofisario, características del espectro clínico del hipopituitarismo congénito. La presentación clínica puede ir acompañada de otros rasgos fenotípicos específicos, como la anosmia/hiposmia, o multisistémicos, en las formas sindrómicas. Se han identificado numerosos genes implicados en su etiología así como patrones de herencia complejos con herencia oligogénica (OG) en la mayoría de los casos, por lo que planteamos el estudio genético en tríos familiares para identificar los determinantes genéticos implicados y su origen alélico.

Objetivos

Describir el espectro clínico y genético de una serie de casos de HHC y determinar las variantes genéticas implicadas y el patrón de herencia a partir del estudio del trío familiar.

Métodos

Estudio genético de tríos familiares mediante panel de NGS (HIPOPIT_V4; 312 genes implicados en el HHC y desarrollo hipotálamo hipofisario).

Resultados

Los hallazgos genéticos se resumen en la tabla adjunta.

Caso 1: Varón, con antecedentes familiares (AF) de retraso puberal en padre y 2 tíos paternos, con retraso puberal (Tanner II a los 15 años), sin anosmia. LH y testosterona total (TT) disminuidas, FSH normal, sin otros déficits hormonales asociados. RM hipofisaria sin alteraciones. A los 15 años inicia tratamiento hormonal para inducción puberal con testosterona, actualmente sigue con el tratamiento y no ha completado aun desarrollo puberal. Presenta variante VUS/LP en SOX3 en hemicigosis de origen materno.

Caso 2: Varón, sin AF de interés, con retraso puberal (Tanner II a los 15 años), criptorquidia izquierda intervenida, talla alta, macrocefalia, retrognatia, 1º dedo trifalángico en ambas manos, polidactilia en ambas manos y pie, alteración del 5º metacarpiano, pies cavos, agenesia renal derecha y quistes epidérmicos. Sin anosmia. En estudio hormonal FSH, LH y TT bajas, sin otros déficits hormonales. RM hipofisaria sin alteraciones. Inició tratamiento hormonal para inducción puberal con testosterona, actualmente ha completado el desarrollo puberal. Presenta herencia OG aparente con segregación alélica desde ambas ramas.

Caso 3: Varón, con AF de padre con hiposmia y madre con malformación renal (riñón en herradura), ausencia de inicio puberal (Tanner I a los 12 años de edad), criptorquidia bilateral intervenida, micropene e hipospadias. No anosmia. Presenta FSH, LH y TT bajas y respuesta anómala en test de estímulo con LHRH. RM hipofisaria sin alteraciones. Presenta herencia OG aparente con segregación alélica desde ambas ramas.

Caso 4: Varón, sin AF de interés, presenta anosmia, ausencia de inicio de desarrollo puberal (Tanner I a los 11 años), sin otras alteraciones. Estudio hormonal en rango de normalidad. En RM se observa ausencia bilateral de bulbos olfatorios y cintillas. Presenta herencia OG aparente con segregación alélica desde ambas ramas.

Caso 5: Mujer 18, con AF de madre con menarquia a 14 años, hermano 15 años con retraso puberal, presenta retraso puberal, amenorrea, sin respuesta de LH y respuesta parcial de FSH en test de LRH (16 años). RM hipofisaria: quiste en bolsa de Rathke (5x3 mm). Presenta 2 variantes patogénicas en GNHR en heterocigosis compuesta.

Conclusión

Nuestros resultados confirman la amplitud del espectro clínico y complejidad genética del HHC y la utilidad de los estudios genéticos mediante NGS para identificar sus bases moleculares, la interacción de nuevos genes y determinar la herencia oligogénica, demostrada anteriormente por otros autores.

Tabla I. Resultados del estudio genético mediante panel de NGS.

| CASO | GEN | VARIANTE cDNA, gDNA (hg19) | VARIANTE PROTEÍNA/EFEECTO | MAF MAX (#) (CONTROLES gnomAD V2.1.1) | ZIGOSIDAD | ORIGEN ALÉLICO | CLASIFICACION (*) (ACMG) |
|------|---------|--|--|--|-----------|-------------------|-----------------------------|
| 1 | SOX3 | NM_005634.3:c.620A>G ChrX:g.139586606T>C | p.(Lys207Arg)/nuevo donador de splicing | ausente | HeMZ | madre | VUS/Prob. patogénica |
| 2 | CCDC141 | NM_173648.4:c.2713G>A Chr2:17930505G>A | p.(Glu905Lys) | 0.1227% | HTZ | padre | VUS |
| | NOTCH1 | NM_017617.5:c.2734C>T Chr9:139405111C>T | p.(Arg912Trp) | 0.2232% | HTZ | madre | VUS |
| | OTX1 | NM_014652.4:c.566C>G Chr2:g.63282952C>G | p.(Ala189Gly) | ausente | HTZ | padre | VUS |
| 3 | TCF12 | NM_207037.2:c.1043_1059del Chr15:g.57535677_57535693del | p.(Ser348Ter) | ausente | HTZ | De novo | Prob. patogénica |
| | CHD7 | NM_017780.4:c.1672C>G Chr8:61693565C>G | p.(Pro588Ala) | ausente | HTZ | madre | VUS |
| | SEMA3A | NM_006080.3:c.458A>G Chr7:83689870T>C | p.(Asn153Ser) | 0.365% | HTZ | padre | VUS |
| | CCDC141 | NM_173648.4:c.491A>T Chr2:179839819 | p.(Lys164Ile) | ausente | HTZ | madre | VUS |
| 4 | PROKR2 | NM_144773.4:c.328G>A Chr20:5294688 | p.(Glu110Lys) | ausente | HTZ | padre | VUS |
| | IGSF10 | NM_178822.5:c.823G>A Chr3:151166946 | p.(Glu110Lys) | 0.0088% | HTZ | padre | VUS |
| | FBXW2 | NM_012164.4:c.550A>G Chr9:123540764 | p.(Ala275Thr) | 0.10% | HTZ | madre | VUS |
| 5 | GHNR | NM_000406.2:c.937_947del Chr4:g.68606240_68606250del | p.(Phe313Metfs*3) | ausente | Comp. HTZ | madre | Patogénica |
| | GHNR | NM_000406.2:c.785G>A Chr4:g.68606400C>T | p.(Arg262Gln) | 0.199% | Comp. HTZ | padre | Patogénica |

(#): Frecuencia alélica máxima en controles de gnomAD (V2.1.1);(*): Criterios de clasificación de AMMG (Richards S et al. Genet Med. 2015; 17:405-24).

HeMZ: hemicigosis; HTZ: heterocigosis

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.817

O2/d1-011 Crecimiento

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y GENÉTICAS DE UNA COHORTE DE 83 SUJETOS CON ALTERACIÓN DEL GEN SHOX Y RESPUESTA A LA HORMONA DE CRECIMIENTO

Ventura Espejo, L.¹; Mogas Viñals, E.²; Moratalla Jareño, E.³; Heine Suñer, A.D.³; Caimari Jaume, M.³; Yeste Fernández, D.².

¹Hospital HLA el Ángel, Málaga, España; ²Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España; ³Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España.

Introducción

La alteración del gen SHOX es la causa monogénica más frecuente de talla baja idiopática y tiene un amplio espectro clínico. Los avances en genética molecular han permitido una mejoría en el diagnóstico de estos pacientes. En España se incluyeron los pacientes con talla baja con alteración en gen SHOX como indicación para tratamiento con hormona del crecimiento (GH) en 2008.

Objetivos

1. Evaluar talla final (TF) de los pacientes que han recibido tratamiento con GH y comparar con la de los no tratados.
2. Analizar las características genéticas y fenotípicas, así como la existencia de diferencias en la TF en función de las distintas variables.

Pacientes y métodos

Estudio observacional retrospectivo descriptivo de 83 pacientes y familiares con alteraciones del gen SHOX y TF conocida diagnosticados desde enero de 2002 hasta diciembre de 2020.

Se clasifican los sujetos en 3 grupos, los grupos 1 y 2 son casos índices, pacientes diagnosticados en edad pediátrica. Se analiza somatometría al nacimiento, talla al diagnóstico, en pubertad y TF. El grupo 1 son pacientes tratados con GH por lo que además se analiza talla anual durante su tratamiento, dosis administrada, estadio de Tanner y edad ósea, entre otras, realizando seguimiento hasta TF. El grupo 3 son familiares de los casos índices que se diagnostican en adolescencia o edad adulta. Se registran variables relacionadas con

TF, tipos de alteraciones genéticas y fenotipo en todos los grupos.

Evaluación auxológica: *Estudio Español de Crecimiento 2010*, de Carrascosa y colaboradores.

Diferencia significativa $p < 0,05$.

Resultados

Distribución por sexo: 49 mujeres (59%), 34 hombres (41%). 63 sujetos tenían talla baja (75,9%), 30 mesomelia (36,1%), 12 signos de discondrosteosis (14,5%), 37 tenía alteración en gen *SHOX* (44,6%) y 45 en la región reguladora (55,4%). Se adjunta tabla con evolución antropométrica.

Se analizan los efectos de las variables sobre la desviación estándar (DE) de la talla final en el grupo 1 observando una correlación positiva fuerte con las DE de talla a los 6 meses ($r = 0,79$, $p = 0,000$), al año ($r = 0,87$, $p = 0,000$) y a los 2 años ($r = 0,91$, $p = 0,000$).

Se contrastan las diferencias entre grupos y se observa que la mediana de DE de TF de sujetos con alteración *SHOX* es menor (-2,53 (-3,20 - -2,03)) que

los que tienen alteración en región reguladora o en región 3UTR del exón 6A (-2,03 (-2,70 - -1,52)).

Se aplican análisis de regresión para estudiar el efecto de las distintas variables sobre la DE de TF. En el análisis de regresión múltiple se observa mayor DE de TF en pacientes con tratamiento (coeficiente B ajustado $r = 0,68$ (0,02-1,33), $p = 0,042$) y menor DE de TF en sujetos con mesomelia (coeficiente B ajustado $r = -0,8$ (-1,25--0,37), $p = 0,000$) y con mutación en gen *SHOX* (coeficiente B ajustado $r = -0,87$ (-1,53--0,2) $p = 0,011$).

Conclusiones

- El tratamiento con GH se relaciona con una mejoría de DE de TF. La mesomelia se relaciona con peor DE de TF.
- Los sujetos con alteraciones en gen *SHOX* muestran peor mediana de DE de TF que aquellos sujetos con alteraciones en región reguladora. Pero son las mutaciones del gen *SHOX* las que se relacionan con peor DE de TF cuando se estudia el efecto ajustado de las distintas variables.

Tabla I.

| | Grupo 1 (n=13) Pacientes pediátricos tratados | Grupo 2 (n=13) Pacientes pediátricos no tratados | Grupo 3 (n=57) Familiares de casos índices |
|--|---|--|--|
| Edad al diagnóstico | 10,26 (7,44-11,66) | 11,11 (7,54-12,49) | 42,78 (37,23-49,24) |
| Talla al diagnóstico (DE) | -2,34 (-2,56- -2,10) | -2,02 (-2,15- -1,36) | -2,35 (-3,04- -2,03) |
| Tiempo de tratamiento | 5,00 (4,58-6,91) | ----- | ----- |
| Talla final (DE) | -1,39 (-1,96- -1,02) | -2,02 (-2,43- -1,32) | -2,53 (-3,04- -2,03) |
| Talla final (DE) | -1,39 (-1,96- -1,02) | -2,48 (-3,03- -1,86) | |
| Incremento de talla a talla adulta | 0,89 (0,71-1,19) | -0,001 (-0,42-0,26) | ----- |
| Diferencia entre talla diana menos talla final | -2,00 (-4,30-0,50) | 0,50 (-3,50-2,00) | ----- |
| Diferencia entre talla diana menos talla final (DE) | -0,33 (-1,07- -0,29) | 0,08 (-0,65- 0,30) | ----- |

P-valor: calculado por Modelo Lineal General de medidas repetidas (ajustado por edad).

O2/d1-012 Crecimiento**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO EN PACIENTES CON VARIANTES EN HETEROCIGOSIS EN ACAN**

Sentchordi Montané, L.¹; Barreda Bonis, A.C.²; Prieto Matos, P.³; Domínguez Riscart, J.⁴; Alcón Saez, J.J.⁵; Riaño Galán, I.⁶; Murillo Vallés, M.⁷; Lázaro Rodríguez, I.⁸; González Jimeno, A.⁹; Díaz González, F.¹⁰; Modamio Høybjør, S.¹⁰; Quílez Simón, C.²; Parrón Pajares, M.²; Corredor Andrés, B.¹¹; Romero Moreno, L.¹; Lechuga Sancho, A.¹²; Barcia Ramírez, A.¹³; Cancela Muñiz, V.¹⁴; Sánchez Garre, M.C.⁷; Gómez Vida, J.M.¹⁵; Sánchez Vergaz, A.¹⁶; Lechuga Sancho, A.¹²; Carcavilla Urquí, A.²; González Casado, I.²; Heath, K.E.¹⁰.

¹Hospital Infanta Leonor, Madrid, España; ²Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ³Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España; ⁴Hospital del S.A.S. Punta de Europa, Algeciras, España; ⁵Consortio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España; ⁶Hospital Central Asturias, Oviedo, España; ⁷Hospital de Terrasa, Barcelona, España; ⁸Hospital Doce de Octubre, Madrid, España; ⁹Hospital La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, España; ¹⁰INGEMM, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ¹¹Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España; ¹²Hospital Puerta del Mar, Cádiz, España; ¹³Hospital Virgen de Valme, Sevilla, España; ¹⁴Hospital Universitario de Donostia, Donostia, España; ¹⁵Hospital San Cecilio, Granada, España; ¹⁶Hospital Severo Ochoa, Leganés, España.

Introducción

La realización de estudios de secuenciación masiva en pacientes con talla baja de etiología desconocida pone de manifiesto la relevancia de agregado en el crecimiento. En los últimos años se han podido detectar variantes en heterocigosis en ACAN en multitud de pacientes con un fenotipo variable: talla baja leve/moderada, anomalías esqueléticas leves y/o osteoartritis precoz. En la actualidad no existe ningún tratamiento validado para mejorar el crecimiento de estos pacientes. Sin embargo muchos de ellos han recibido o están recibiendo hormona del crecimiento (GH).

Objetivo

Evaluar la respuesta al tratamiento con GH en una cohorte de pacientes con variantes en heterocigosis en ACAN.

Material y métodos

Se envió un formulario de recogida de datos clínicos y radiológicos a los facultativos responsables de pacientes con variantes en heterocigosis en ACAN diagnosticados en el INGEMM entre 2014 y 2022 mediante un panel de secuenciación masiva de genes implicados en displasias esqueléticas (SKELETALSEQ V1-V9). Se incluyeron en el análisis 10 pacientes que habían recibido al menos un año de tratamiento con

GH. Para el análisis se utilizó el paquete estadístico SPSSv22.

Resultados

De los 10 pacientes incluidos en el estudio (7 mujeres y 3 hombres), seis pacientes presentaron variantes patogénicas o probablemente patogénicas y cuatro variantes de significado incierto. Los criterios utilizados por los facultativos para el inicio de tratamiento fueron: deficiencia de GH (1), pequeño para la edad gestacional sin recuperación del crecimiento (3), uso compasivo (4) y uso privado (3). La dosis media utilizada al inicio del tratamiento fue 0.035 ± 0.006 mg/kg/día (rango 0.026-0.048) manteniéndose estable a lo largo de los años. En la tabla 1 se muestran los resultados de la cohorte al inicio del tratamiento y en los años sucesivos. Seis pacientes han finalizado (tabla 2). De ellos, cuatro son mujeres y recibieron tratamiento con análogos de GnRH (edad inicio entre 8.5 y 10.8 años, tiempo tratamiento entre 1 y 3 años). Cuatro pacientes continúan recibiendo GH en la actualidad. No se observaron efectos adversos derivados del tratamiento.

Conclusiones

1. Aunque el tratamiento con GH produce una mejoría de la talla (DE) durante los primeros años de su administración en la cohorte estudiada, los pacientes que han finalizado la terapia con GH en la cohorte estudiada presentan una media de talla (DE) similar al inicio y al final del tratamiento.
2. El tratamiento con GH no provoca una aceleración en maduración esquelética en la cohorte estudiada.
3. El tratamiento con GH en pacientes con variantes en heterocigosis en ACAN es seguro al no haberse observado efectos adversos en la cohorte estudiada.
4. Dado el tamaño de la cohorte, su heterogeneidad y el carácter retrospectivo del trabajo, los resultados expuestos no permiten realizar recomendaciones sobre el beneficio del tratamiento con GH en pacientes con variantes en heterocigosis en ACAN. Destaca la necesidad de continuar reclutando pacientes para esta cohorte con el fin de obtener conclusiones robustas.

Tabla I. Respuesta al tratamiento con GH durante los tres primeros años de terapia.

| COHORTE | Edad (años) Media ± DE Mediana Rango | Talla (cm) Media ± DE Mediana Rango | Estadio de Tanner (1-5) | Diferencia edad ósea- edad cronológica (años) Media ± DE Mediana Rango | Edad ósea |
|------------------------------------|---|--|--|---|--|
| Al inicio (n=10) | 7.9 ± 2.6 8.6 (4.3-12.1) | -2.94 ± 0.82 -3.17 (-3.8/-1.19) | Tanner 1 (6) Tanner 2 (3) Tanner 5 (1) | -0.2 ± 0.9 -0.1 (-1.7/1.5) | 20% Retrasada (2) 60% Acorde (6) 20% Adelantada (2) |
| Al año de tratamiento (n=10) | 9.4 ± 2.55 9.7 (5.7/13.4) | -2.35 ± 0.7 -2.54 (-3.44/-0.97) | Tanner 1 (5) Tanner 2 (2) Tanner 3 (1) Tanner 5 (1) | 0.2 ± 1.1 0.5 (-1.7/1.5) | 12.5% Retrasada (1) 62.5 % Acorde (5) 25% Adelantada (2) |
| A los dos años (n=8) | 9.3 ± 2.1 9.8 (6.7/12.2) | -2.28 ± 0.59 -2.22 (-3.38/-1.31) | Tanner 1 (4) Tanner 2 (3) Tanner 3 (1) | 0.1 ± 1.4 -0.15 (-1.8/2.3) | 25% Retrasada (2) 50% Acorde (1) 25% Adelantada (2) |
| A los 3 años (n=6) | 10.3 ± 2.4 11.1 (7.3/12.4) | -2.03 ± 0.6 -1.94 (-2.9/-1.36) | Tanner 1 (4) Tanner 2 (1) Tanner 3 (1) | 0.4 ± 1.4 0.3 (-1.2/2.4) | 17% Retrasada (1) 50% Acorde (3) 33% Adelantada (2) |

Tabla II. Resumen de la respuesta al tratamiento con GH en pacientes que han finalizado la terapia.

| PACIENTES HAN FINALIZADO TRATAMIENTO (n=6) | Edad (años) Media ± DE Mediana Rango | Talla (DE) Media ± DE Mediana Rango | Tanner (1-5) | Duración tratamiento (años) |
|--|---|--|--|-----------------------------------|
| Inicio de tratamiento | 8.9 ± 2.5 9.5 (4.9/12.1) | -2.52 ± 0.79 -2.7 (-3.31/-1.19) | 33% Tanner 1 50% Tanner 3 17% Tanner 5 | |
| Fin de tratamiento (n=6) | 14.2 ± 2 13.3 (12.5-17.5) | -2.41 ± 0.96 -2.6 (-3.58/-0.76) | 20% Tanner 4 80% Tanner 5 | 2.7 ± 1.7 2.2 (1.1/5.6) |

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediater.pre2023.Apr.819

O2/d1-013 Displasias óseas**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON RHGH EN 53 PACIENTES CON ALTERACIÓN DEL GEN SHOX Y/O SECUENCIAS REGULADORAS**

Barreda Bonis, A.C.¹; Barrios Machain, U.²; Guerrero Fernández, J.¹; Salamanca Fresno, L.¹; Carcavilla Urquí, A.¹; Itza Martín, N.¹; Villalba Castaño, C.³; Garzón Lorenzo, L.⁴; Bezanilla López, C.⁵; Sentchordi Montané, L.⁶; Romero Moreno, L.⁶; Prieto Matos, P.⁷; Sanz Fernández, M.⁸; Pozo Román, J.⁹; Roldán Marín, M.B.¹⁰; García Cuartero, B.¹⁰; Modamio-Høybjør, S.¹; De La Torre, C.¹; Heath, K.¹; González Casado, I.¹.

¹Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ²Hospital Sanitas La Moraleja, Madrid, España; ³Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España; ⁴Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España; ⁵Fundación

Hospital Alcorcón, Alcorcón, España; ⁶Hospital Infanta Leonor, Madrid, España; ⁷Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España; ⁸Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; ⁹Hospital del Niño Jesús, Madrid, España; ¹⁰Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

Introducción

Las alteraciones en el gen SHOX y sus reguladores suponen la causa monogénica más frecuente de talla baja con indicación de rhGH en nuestro país desde 2008. Se presenta la cohorte nacional más extensa hasta la fecha de estos pacientes en tratamiento con rhGH.

Objetivos

Revisión retrospectiva multicéntrica de pacientes con alteración en gen SHOX y/o secuencias reguladoras tratados con rhGH para verificar eficacia y posibles predictores de respuesta.

Material y método

Se mandó un cuestionario incluyendo los siguientes datos: antecedente de PEG, etnia, tipo de alteración de gen SHOX y reguladores y antecedentes familiares. Auxología: edad de inicio, Tanner, peso, talla, desviación respecto a talla genética, IMC (E.Español-2010), braza(B), talla sentado(TS), deformidad de Madelung (DM); edad ósea (EO) (Greulich-Pyle) y estigmas radiológicos; IGF1, IGFBP3 (DS), HOMA; analizados pretratamiento, al año, 2 años y última visita realizada. Análisis estadístico STATA 17.

Resultados

La cohorte incluye 53 pacientes: V/M 28/25 (53%/47%). Talla adulta 14 (26.4%). Descriptivo (tabla).

La edad media inicial fue 7.8 ± 2.86 años, prepúberes (85%), resto T2. 32 pacientes (60%) alteraciones en SHOX, 40% en reguladores. 22% PEG. Etnia: caucásicos (65%) seguidos 35% de etnia gitana (95% variante p.Ala170Pro).

La talla genética media fue -1.78 DE ± 0.87. La variante se heredó fundamentalmente de la madre (56% vs 26%), significativamente de menores tallas. En el 26% alguno de los progenitores presentaba DM, mientras que solo 5% de los pacientes al comienzo (3 casos). Los pacientes disarmónicos iniciaron tratamiento a edades más tempranas. En los pacientes que se midieron proporciones presentaron ratio B/T < 0.965 un 42% (13/31 pacientes) y TS/T < 0.555 47.8% (11/23). Un 17% cumplían al menos una característica radiológica, frecuencia: 24.5% radiolucencia, 24.5% triangularización, 17% incurvación radial, 13% acortamiento en metacarpianos, 11% piramidalización, 3% dislocación cubital. Significativamente las mujeres presentaron al menos dos signos radiológicos al inicio, además de presentar un retraso óseo 1-2 años mayor respecto a varones y menor desproporción en ratio TS/T.

La talla inicial media se situó en -2.84 DE mejorando al año (-2.17 DE), 2 años (-1.76 DE) y en última consulta (-1.6 DE) (Δ +1.24 DE ± 0.81). 68% se situaron ≥ p-2 DE en última visita (>2 años tratados). Escasos datos en evolución de proporciones. Evolutivamente tres pacientes desarrollaron DM (total 6). Ganancia final en pacientes con talla adulta +0.98DE ± 0.75 (p 0.023). Mejor respuesta en pacientes con alteración en regiones reguladoras (p 0.04), menor edad al inicio (r = 0.37, p 0.03) y aquellos con mejor respuesta en talla (r = 0.6, p 0.001) e incremento de somatomedinas (r = 0.55) en el 1º año de tratamiento.

Existió aceleración en la edad ósea desde el 1º año mantenida hasta última visita, en somatomedinas y HOMA.

La dosis media de rhGH inicial fue 0.041 ± 0.0043 mg/kg/día (0.029-0.048) con una duración de 3.96 ± 2.49 años (0.83-11.81). Existió relajación en la dosificación evolutiva: inicial 0.040 mg/kg/d, última consulta 0.035 mg/kg/día. Niveles IGF1-IGFBP3 mantenidos. Cinco pacientes interrumpieron tratamiento por incumplimiento (9%). 3 pacientes sumaron frenación con aGnRH (1 PPC, 1 adelantada, 1 compromiso de talla).

Conclusiones

1. En nuestra serie el tratamiento con rhGH mejoró la talla inicial (Δ +1.24 DE ± 0.81). Ganancia final en talla adulta +0.98 DE ± 0.75.
2. Como predictores de respuesta se establece la respuesta en talla y somatomedinas en 1º año, menor edad al inicio y genética en regiones reguladoras.
3. Existió aceleración de EO cuyo efecto habrá que dilucidar cuando más pacientes alcancen talla adulta.
4. Se constata infradosificación de rhGH evolutiva con posible influencia en el resultado final.

Tabla I.

| Variables principales del estudio | Tiempo | Media | DS | Mediana | Mín | Máx | P (95%) |
|-----------------------------------|---------------|-------|-------|---------|-------|--------|---------------------------|
| Peso (DS) | PreGH | -1.23 | 0.78 | -1.4 | -3.1 | 1.4 | |
| | Al año | -1.1 | 0.57 | -1.24 | -2 | 0.72 | * t ₁₋₀ < 0.01 |
| | 2 años | -0.81 | 0.83 | -1.05 | -2 | 1.62 | * t ₂₋₁ < 0.01 |
| | Última visita | -0.72 | 0.83 | -0.82 | -1.98 | 1.21 | * t ₀ < 0.05 |
| Talla (DS) | PreGH | -2.85 | 0.75 | -2.81 | -4.4 | -0.53 | |
| | Al año | -2.17 | 0.68 | -2.22 | -3.75 | 0.1 | * t ₁₋₀ < 0.01 |
| | 2 años | -1.76 | 0.82 | -1.89 | -3.05 | 0.49 | * t ₂₋₁ < 0.01 |
| | Última visita | -1.6 | 1.04 | -1.66 | -4 | 0.71 | * t ₀ < 0.01 |
| Talla (DS) - Talla genética (DS) | PreGH | -1.07 | 1.05 | -1.1 | -3.63 | 1.10 | |
| | Al año | -0.38 | 0.96 | -0.26 | -2.73 | 1.73 | * t ₁₋₀ < 0.01 |
| | 2 años | 0.07 | 1.01 | 0.03 | -2.23 | 2.16 | * t ₂₋₁ < 0.01 |
| | Última visita | 0.21 | 1.12 | 0.15 | -2.04 | 2.38 | * t ₀ < 0.01 |
| IMC (DS) | PreGH | -0.09 | 0.82 | -0.1 | -1.32 | 2.48 | |
| | Al año | -0.03 | 0.7 | -0.4 | -1.67 | 2.03 | * t ₁₋₀ < 0.01 |
| | 2 años | -0.14 | 0.91 | -0.29 | -1.53 | 3.23 | * t ₂₋₁ < 0.05 |
| | Última visita | -0.10 | 0.87 | -0.08 | -1.38 | 2.7 | * t ₀ < 0.01 |
| Braza - Talla | PreGH | -3.03 | 4.46 | -3 | -14 | 6 | |
| | Al año | -2.83 | 2.39 | -3.2 | -7.5 | 2.2 | * t ₁₋₀ ns |
| | 2 años | -3.49 | 4.78 | -2.3 | -20.4 | 0 | * t ₂₋₁ ns |
| | Última visita | -3.03 | 8.23 | -1.75 | -26.9 | 8.4 | * t ₀ ns |
| Braza / Talla | PreGH | 0.97 | 0.04 | 0.97 | 0.88 | 1.04 | |
| | Al año | 0.98 | 0.02 | 0.98 | 0.94 | 1.01 | * t ₁₋₀ ns |
| | 2 años | 0.97 | 0.04 | 0.98 | 0.85 | 1 | * t ₂₋₁ ns |
| | Última visita | 0.98 | 0.06 | 0.99 | 0.81 | 1.05 | * t ₀ ns |
| Talla sentado/talla | PreGH | 0.54 | 0.04 | 0.56 | 0.39 | 0.59 | |
| | Al año | 0.54 | 0.01 | 0.54 | 0.52 | 0.56 | * t ₁₋₀ ns |
| | 2 años | 0.54 | 0.02 | 0.54 | 0.51 | 0.58 | * t ₂₋₁ ns |
| | Última visita | 0.53 | 0.02 | 0.53 | 0.50 | 0.57 | * t ₀ < 0.05 |
| D. Madelung | PreGH | 3 | | | | | |
| | Al año | 5 | | | | | |
| | 2 años | 3 | | | | | |
| | Última visita | 4 | | | | | |
| EO/EC | PreGH | 0.86 | 0.17 | 0.86 | 0.45 | 1.31 | |
| | Al año | 0.93 | 0.13 | 0.93 | 0.63 | 1.26 | * t ₁₋₀ < 0.01 |
| | 2 años | 0.96 | 0.11 | 0.96 | 0.67 | 1.19 | * t ₂₋₁ < 0.01 |
| | Última visita | 0.99 | 0.077 | 1.0 | 0.86 | 1.17 | * t ₀ < 0.01 |
| EO-EC | PreGH | -1.08 | 1.23 | -1.09 | -3.9 | 1.83 | |
| | Al año | -0.62 | 1.08 | -0.68 | -3 | 2.81 | * t ₁₋₀ < 0.01 |
| | 2 años | -0.40 | 0.96 | -0.4 | -2.5 | 2.27 | * t ₂₋₁ < 0.01 |
| | Última visita | 0.07 | 1 | 0.025 | -2.08 | 2.13 | * t ₀ < 0.01 |
| IGF1 (DS) | PreGH | -0.90 | 1.17 | -0.78 | -4.1 | 0.73 | |
| | Al año | 0.62 | 0.93 | 0.65 | -1.89 | 2.62 | * t ₁₋₀ < 0.01 |
| | 2 años | 0.7 | 1.1 | 0.875 | 2.03 | 2.67 | * t ₂₋₁ ns |
| | Última visita | 0.36 | 1.07 | 0.055 | -2.27 | 2.11 | * t ₀ < 0.01 |
| IGFBP3 (DS) | PreGH | 0.16 | 0.9 | 0.36 | -1.42 | 1.9 | |
| | Al año | 1 | 0.83 | 1.11 | -1.61 | 2.59 | * t ₁₋₀ < 0.01 |
| | 2 años | 0.96 | 0.83 | 1.0 | -1.83 | 2.16 | * t ₂₋₁ ns |
| | Última visita | 0.85 | 0.77 | 0.73 | -0.86 | 2.2 | * t ₀ < 0.01 |
| Ratio IGF1/BP3 | PreGH | 34.17 | 13.58 | 31.6 | 9.55 | 79.6 | |
| | Al año | 49.8 | 15.61 | 48.1 | 10.87 | 89.86 | * t ₁₋₀ < 0.01 |
| | 2 años | 58.5 | 19.13 | 60.36 | 23.96 | 100.17 | * t ₂₋₁ < 0.01 |
| | Última visita | 64.4 | 21.02 | 64.01 | 23.40 | 104.13 | * t ₀ < 0.01 |
| HOMA | PreGH | 1.61 | 1.76 | 1.07 | 0.21 | 8.3 | |
| | Al año | 2.37 | 2.4 | 1.85 | 0.19 | 12.55 | * t ₁₋₀ < 0.01 |
| | 2 años | 2.26 | 1.26 | 2.03 | 0.45 | 5.33 | * t ₂₋₁ ns |
| | Última visita | 4.5 | 6.71 | 2.40 | 1.03 | 28.8 | * t ₀ < 0.01 |

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.820

O2/d1-014 *Metabolismo y Nutrición***LA EXPRESIÓN DEL GEN *IRS1* EN SANGRE PERIFÉRICA SE ASOCIA CON PARÁMETROS DE OBESIDAD Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑAS A LOS 6 AÑOS DE EDAD**Gómez-Villarrubla, A.¹; Niubó-Pallàs, M.¹; Mas-Parés, B.¹; Carreras-Badosa, G.¹; Bonmatí, A.²; Estevez Reinares, E.²; Martínez-Calcerrada, J.M.³; Ibañez, L.⁴; López-Bermejo, A.²; Bassols, J.⁵.¹Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), Salt, España; ²Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, España; ³Instituto de Medicina Legal de Girona, Girona, España; ⁴Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España; ⁵Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), Girona, España.*Introducción*

El gen *IRS1* (Insulin Receptor Substrate 1) codifica para una proteína clave en la vía de señalización de la insulina y juega un papel importante en el mantenimiento de funciones celulares básicas como el crecimiento, diferenciación y metabolismo. Alteraciones del gen *IRS1* se han asociado con la obesidad y enfermedades cardiovasculares. Varios estudios muestran que la obesidad afecta la expresión de *IRS1* en sangre y esta se asocia con el desarrollo de resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa. Se han descrito diferencias basadas en el sexo en la presentación y desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. Hasta la fecha, la relación entre la expresión de *IRS1* en sangre y el riesgo cardiometabólico en población pediátrica sana es desconocida.

Objetivos

Analizar la expresión del gen *IRS1* en sangre periférica y estudiar su asociación con parámetros de obesidad y riesgo cardiovascular en niños y niñas a los 6 años de edad.

Metodología

Se estudiaron 94 sujetos (46 niñas y 48 niños; edad 6.1 ± 0.9) procedentes de una cohorte prenatal de niños y niñas que fueron seguidos hasta los 6 años de edad. Durante el periodo postnatal se recogieron datos clínicos [peso, talla, índice ponderal (IP)] a los 1, 3, 6 y 12 meses. A los 6 años de edad, se obtuvieron datos clínicos [peso, talla, índice de masa corporal (IMC), perímetro de la cintura, perímetro de la cadera], datos analíticos (insulina, HOMA-IR) y de composición corporal [masa grasa (impedanciometría), grasa visceral (ecografía)], y se cuantificó la expresión del gen *IRS1* (RT-qPCR) en muestras de sangre periférica. Se analizaron las asociaciones entre la expresión de *IRS1* y los datos de estudio en todos los sujetos y en subgrupos según el sexo.

Resultados

En todos los niños, la expresión de *IRS1* en sangre periférica se asoció positivamente con parámetros de crecimiento postnatal durante el primer año de vida (peso e IP a los 1, 3, 6 y 12 meses) (r de 0.216 a 0.316; todos p <0.05). En análisis de regresión lineal ajustando por variables de confusión (sexo, edad gestacional y edad del niño) se observó que el peso e IP a los 1, 3, 6 y 12 meses de vida eran predictores de la expresión de *IRS1* a los 6 años de edad.

Al dividir la población en subgrupos según el sexo, dichas asociaciones fueron más significativas en el grupo de las niñas (r de 0.309 a 0.469, todos p <0.05). Además, en las niñas, se observaron asociaciones positivas entre la expresión de *IRS1* con parámetros de obesidad y riesgo cardiovascular a los 6 años de edad: peso, IMC, perímetro de la cintura, relación cintura/cadera, relación cintura/altura, masa grasa, grasa visceral, insulina e índice HOMA-IR (r de 0.332 a 0.470 todos p <0.01) que no se observaron en el grupo de los niños. Todas las asociaciones mantuvieron la significación estadística al corregir por edad y sexo.

Conclusiones

Los niños y niñas con mayor crecimiento postnatal presentan mayor expresión de *IRS1* en sangre periférica a los 6 años de edad. Las niñas presentan, además, una asociación entre la expresión de *IRS1* y parámetros de obesidad y riesgo cardiovascular a los 6 años de edad. Nuestros resultados sugieren que la expresión de *IRS1* en sangre periférica podría ser un potencial marcador de riesgo cardiometabólico en niñas aparentemente sanas de edad escolar.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.821

O2/d1-015 *Genética***CAMBIOS EPIGENÉTICOS EN NEONATOS NACIDOS DE MADRES FUMADORAS Y SU INFLUENCIA EN EL CRECIMIENTO FETAL**Jaulín Pueyo, J.J.¹; Barrio Ollero, E.²; Gascón Catalán, A.³; Lerma Puertas, D.⁴; Labarta Aizpun, J.I.¹.¹Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; ²Universidad de Zaragoza, Facultad de Medicina, Zaragoza, España; ³Universidad de Zaragoza, Facultad de Ciencias de la Salud, Zaragoza, España; ⁴Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.*Introducción*

El consumo de tabaco durante el embarazo se asocia con una disminución del crecimiento fetal, cuyos mecanismos fisiopatológicos todavía no han sido esclarecidos. Estudios previos han demostrado cambios en el patrón de metilación de genes relacionados con el crecimiento fetal por exposición al humo del tabaco intraútero.

Objetivos

Estudiar las modificaciones epigenéticas que relacionen el consumo de tabaco durante el embarazo con un menor crecimiento fetal. Investigar las vías en las que participan los genes afectados para desarrollar posibles líneas de investigación posteriores.

Material y método

Obtención de ADN de sangre de cordón de 10 mujeres embarazadas. Criterio de inclusión: RN de madres con un consumo de tabaco superior a 10 cigarrillos al día en el primer trimestre de embarazo y sin patología causante de retraso de crecimiento intrauterino y con bajo peso para la edad gestacional ($n = 5$; 40 ± 1.4 semanas; peso medio 2688 ± 98.1 g). El grupo control se compone de RN de madres no fumadoras durante el embarazo y con peso adecuado a la edad gestacional ($n = 5$; EG 39.3 ± 0.8 semanas; peso medio 3582 ± 562.8 g). Se recogió consentimiento informado de las participantes y se obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación Científica. Las muestras, con datos anonimizados, se analizaron mediante las siguientes técnicas: MeDIP-seq para la detección de secuencias hiper e hipometiladas y qPCR para su validación.

Resultados

Se identificaron diferencias estadísticamente significativas en el patrón de metilación del ADN entre los dos grupos. En concreto, se hallaron 125 secuencias hipermetiladas y 22 hipometiladas en regiones promotoras. Las secuencias que se hallaron con un patrón de metilación alterado pertenecen a las regiones promotoras de los genes. El análisis funcional demostró que la vía de la ferroptosis está directamente implicada en el retraso de crecimiento prenatal asociado al tabaquismo ya que los genes GPX4 (*Glutathione Peroxidase 4*), FTL (*Ferritin Light Chain*) Y PCBP1 (*Polyc-binding protein 1*) se encuentran significativamente hipermetilados en comparación a la muestra control.

Conclusiones

El consumo de tabaco durante el embarazo podría provocar alteraciones epigenéticas en la vía de la ferroptosis en tejidos fetales. La alteración de la homeostasis del hierro intracelular resultante facilitaría la muerte celular mediada por peroxidación lipídica de membranas (ferroptosis), lo que contribuiría a una reducción en el crecimiento fetal. Estos resultados abren una nueva línea de investigación con posibles implicaciones para los cuidados durante el embarazo y de distintas patologías relacionadas con el crecimiento prenatal.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.820

O2/d1-016 Metabolismo y nutrición

MAYORES NIVELES DE ENZIMAS HEPÁTICAS SE ASOCIAN CON UNA MAYOR MASA VENTRICULAR IZQUIERDA EN NIÑOS APARENTEMENTE SANOS. POSIBLE PAPEL DE LA ADIPONECTINA Y DE LA GRASA EPICÁRDICA

Vasileva, F.¹; Carreras-Badosa, G.¹; Bassols, J.¹; Serrano-Ferrer, J.²; Mas-Parés, B.¹; Gómez-Villarubla, A.¹; Osiniri-Kippes, I.³; López-Bermejo, A.¹; Prats-Puig, A.².

¹Instituto de Investigación Biomédica de Girona Josep Trueta (IDIBGI), Girona, España; ²Escuela Universitaria de la Salud y el Deporte (EUSES), Girona, España; ³Clinica Bofill, Girona, España.

Introducción

El aumento de las enzimas hepáticas predice la hipertrofia cardíaca evaluada como un aumento de la masa del ventrículo izquierdo en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Entre los mecanismos implicados se encuentran una disminución de la adiponectina y un aumento de la grasa epicárdica en estos sujetos. Nuestra hipótesis es que existen asociaciones independientes entre estos parámetros en población pediátrica sana.

Objetivos

Nuestro objetivo fue estudiar las asociaciones entre las enzimas hepáticas alanina transaminasa (ALT) y gamma-glutamyl transferasa (GGT), la masa ventricular izquierda, la adiponectina de alto peso molecular (APM) y la grasa epicárdica en niños aparentemente sanos.

Materiales y métodos

Se evaluaron 176 niños aparentemente sanos (100 niños y 76 niñas; edad 9.4 ± 1.8 años), reclutados en centros de atención primaria. Se midieron los parámetros antropométricos: peso, talla e índice de masa corporal (IMC), y se realizó una extracción venosa en ayunas para cuantificar las concentraciones de ALT, GGT y de adiponectina de APM. Se realizó una ecografía cardíaca según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía para medir la grasa epicárdica. Se calculó también la masa del ventrículo izquierdo a partir del grosor del septo interventricular, el grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo y el diámetro interno del ventrículo izquierdo (fórmula de Devereaux).

Resultados

En estos niños, las enzimas hepáticas se asociaron positivamente con la masa ventricular izquierda: ALT ($r = 0.261$, $p = 0.001$), GGT ($r = 0.297$, $p < 0.0001$). Se observaron también asociaciones negativas de la adiponectina de APM tanto con la GGT ($r = -0.215$, $p = 0.007$) como con la masa ventricular izquierda ($r =$

-0.285, $p < 0.001$). Finalmente, se observaron asociaciones positivas de la grasa epicárdica tanto con las enzimas hepáticas [ALT ($r = 0.268$, $p < 0.001$) y GGT ($r = 0.327$, $p < 0.0001$)] como con la masa ventricular izquierda ($r = 0.357$, $p < 0.00001$). Todas las asociaciones fueron independientes de posibles factores de confusión en análisis de regresión lineal múltiple.

Conclusiones

Valores más altos de enzimas hepáticas se relacionan con una mayor masa ventricular izquierda en niños aparentemente sanos. En estos niños, una menor adiponectina de APM y una mayor grasa epicárdica pueden contribuir a explicar dicha asociación. Estos resultados justifican la necesidad de estudios longitudinales en pediatría para prevenir el aumento de riesgo cardiovascular asociado a disfunción hepática.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.822

02/d2-017 Diabetes/páncreas endocrino CARACTERIZACIÓN DEL HLA EN NIÑOS CON Y SIN DIABETES MELLITUS DE TIPO 1 EN GRAN CANARIA. POSIBLE ROL EN LA ELEVADA INCIDENCIA EN NUESTRA POBLACIÓN

Nóvoa, Y.¹; Martel Suárez, N.²; Quinteiro, S.¹; Domínguez, A.¹; Rivas, E.¹; Wägner Fahlin, A.¹.

¹Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España; ²Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias de Canarias, Las Palmas de Gran Canaria, España

Introducción

La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es una enfermedad compleja. Más de 75 genes han sido relacionados con su aparición, aunque el 40-50 % del riesgo genético es explicado por la región HLA. Con una incidencia anual de 30-32/100.000 niños menores de 14 años, Canarias presenta la mayor incidencia de DM1 infantil en España y una de las más altas de Europa.

Objetivo

1. Caracterizar la región HLA de clase II en la población pediátrica de Gran Canaria con y sin DM1.
2. Identificar características del HLA de clase II en la población pediátrica de Gran Canaria que expliquen la elevada incidencia de DM1 en dicha región.

Sujetos y métodos

Presentamos un estudio de casos y controles, en el que analizamos los alelos *DRB1* y *DQB1* de niños con DM1 (diagnosticados antes de los 14 años de edad entre los años 2016 y 2022 en la isla de Gran Canaria) y controles sanos entre 6-10 años de edad

de la isla de Gran Canaria. El diagnóstico de DM1 se realizó según los criterios de la Asociación Americana para la Diabetes. Se analizaron anticuerpos anti-GAD, anti-IA2 y antiinsulina al debut.

Se utilizó un método de extracción de ADN automático basado en partículas magnéticas (Maxwell DNA Purification kit, Promega). El genotipado de los alelos HLA-DQB1 y HLA-DRB1 se realizó con oligonucleótidos específicos de secuencia utilizando tecnología Luminex. Así mismo, se valoró la frecuencia de aparición de alelos DQB1 con Asp en posición 57 en base al tipaje de resolución intermedia y los desequilibrios de ligamiento con el locus DRB1: DQB1*02:03, *03:01, *03:03, *04, *05:03, *06:01, *06:02 y *06:03".

Se utilizó estadística descriptiva para calcular la frecuencia genotípica del HLA clase II en nuestra población. Estudiamos Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se usaron chi cuadrado (o la prueba exacta de Fisher, si correspondía) y OR para comparar las diferencias en las frecuencias de alelos y genotipos entre controles sanos y casos con diabetes.

Resultados

Se estudiaron 309 pacientes con DM1 <14 años y 222 controles sanos de edad similar en la isla de Gran Canaria. El 90,4% de los pacientes con DM1 presentaron positividad para al menos 1 anticuerpo.

- DRB1: DRB1*03 y *04 fueron los alelos más frecuentemente encontrados en DM1. DRB1*07, *11, *12, *13, *14, *15 y *16 fueron los más frecuentes en población control.
- DQB1: DQB1* 02 y *03 aparecieron con mayor frecuencia en pacientes con DM1 y también fueron los más frecuentes entre los controles. Solo DQB1*06 fue más frecuente en los controles que en los casos.
- Asp-57: En nuestra muestra de población sana, un 58% de los alelos DQB1 presentan ausencia de genes Asp-57 (Non-Asp-57) (Tabla 1).

Conclusiones

En la población infantil de Gran Canaria, los alelos y genotipos DRB1 y DQB1 más frecuentes en pacientes diagnosticados de DM1 y controles sanos son similares a los descritos en otras poblaciones caucásicas. La frecuencia alélica de alelos DQB1 con ausencia de Asp-57 es mayor que en otras poblaciones con una incidencia menor de DM1 y similar a poblaciones con elevada incidencia anual como Cerdeña y Noruega (Tabla 1).

Tabla I. Adaptado de Dorman et al. Presencia/ausencia de Asp-57 en pacientes y controles.

| | DM1 | | | | Controles | | | | Incidencia DM1 |
|---|------|-----|-----|------|-----------|-----|-----|-----|----------------|
| | N/N | N/A | A/A | N | N/N | N/A | A/A | N | |
| Cerdeña | 100% | 0% | 0% | 100% | 38% | 47% | 15% | 62% | 45/100,000 |
| Gran Canaria | 78% | 19% | 2% | 88% | 35% | 46% | 19% | 58% | 30/100,000 |
| Noruega | 80% | 16% | 4% | 89% | 27% | 51% | 22% | 53% | 32.7/100,000 |
| US Caucásicos | 61% | 39% | 0% | 81% | 20% | 46% | 34% | 43% | 27.3/100,000 |
| US Afroamericanos | 73% | 27% | 0% | 87% | 18% | 37% | 45% | 36% | 20.8/100,000 |
| Chinos | 6% | 72% | 22% | 42% | 0% | 8% | 92% | 4% | 3.1/100,000 |
| Erlich et al (Europe, North America, Australia/New Zealand) | | | | 91% | | | | 52% | |

N/N, non- Asp-57 homocigosidad; N/A, non- Asp-57 heterocigosidad; A/A, Asp-57 homocigosidad; N, frecuencia non- Asp-57.

02/d2-018 Diabetes/páncreas endocrino EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS DE TIPO 1 EN MENORES DE 15 AÑOS DE ARAGÓN EN EL PERIODO 1991-2020

Conde Barreiro, S.¹; Ferrer Lozano, M.²; Vara Callau, M.²; Lalaguna Mallada, P.³; Abió Albero, S.⁴; Bueno Lozano, G.⁵; Llorente Cereza, M.T.⁵; Alijarde Lorente, R.⁶; Martín Calama, J.⁶; Calvo Ferrer, C.⁷; Perales Martínez, J.I.⁸; Feja Solana, C.⁹; Compés Dea, M.L.⁹; García Carpintero, G.⁹; González Pelegrín, B.⁹.

¹Centro de salud de Barbastro, Barbastro, España; ²Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; ³Hospital de Barbastro, Barbastro, España; ⁴Hospital General San Jorge, Huesca, España; ⁵Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España; ⁶Hospital General Obispo Polanco, Teruel, España; ⁷Hospital de Alcañiz, Alcañiz, España; ⁸Hospital HC Miraflores, Zaragoza, España; ⁹Departamento de Sanidad. Gobierno de Aragón, Zaragoza, España.

Introducción

Los registros epidemiológicos permiten monitorizar la incidencia de una enfermedad en un área geográfica concreta. El Registro de diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) en Aragón recoge los nuevos casos diagnosticados desde 1991 y permite el estudio epidemiológico de la enfermedad en nuestra Comunidad Autónoma.

Objetivos

Conocer la evolución de la incidencia de DM1 en menores de 15 años de Aragón durante el periodo 1991-2020. Analizar las variables recogidas en el registro.

Material y método

Estudio de incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años de Aragón, de base poblacio-

nal. Registro de los nuevos casos diagnosticados de DM1 entre el 1 de enero de 1991 y el 31 de diciembre de 2020, utilizando fuentes primarias y secundarias mediante el método de captura-recaptura. Análisis de incidencia, cálculo de la prevalencia estimada a 31 de diciembre de 2020. Estandarización de tasas mediante ajuste directo por grupos de edad de igual tamaño. Estudio de la evolución de la incidencia mediante análisis de regresión joinpoint. Análisis descriptivo de las variables recogidas en el registro (sexo, edad, provincia de residencia, presencia de cetoacidosis diabética (CAD) al diagnóstico, valor de Hba1c al diagnóstico, presencia de antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.

Resultados

Se incluyeron un total de 979 pacientes diagnosticados de DM1 en el periodo de estudio (55,8% niños, 44,2% niñas). La incidencia media bruta fue de 19,3 casos/105 habitantes-año (IC 95%: 18,1-20,5), y la incidencia media ajustada por grupos de edad fue de 18,8 casos/105 habitantes-año (IC 95%: 17,6-20,0). El análisis joinpoint mostró un incremento significativo de la incidencia durante el periodo de estudio, estimado en un 1,3% anual (IC 95% 0,5-2,1). Dicho incremento fue de un 1,5% en las niñas (IC 95%: 0,3-2,7) y de un 1,1% en los niños (IC 95%: 0,1-2,1%). Por grupos de edad, se observó un aumento significativo de la incidencia en los grupos de 0-4 años (1,5% anual, IC 95%: 0,3-2,7) y de 10-14 años (1,6% anual, IC 95% 0,4-2,7%). En el grupo de 5-9 años el aumento no fue significativo (0,8 %, IC 95%: -0,4-2,0). La prevalencia bruta estimada a 31 de diciembre de 2020 fue de 1,4 casos/1000 habitantes (IC 95%: 1,3-1,6, con 263 casos menores de 15 años a 31 de diciembre de 2020), y la prevalencia ajustada por grupos de edad fue de 1,3 casos/1000 habitantes (IC 95%: 1,2-1,5). La edad media al diag-

nóstico fue de 8,3 años. El valor medio de Hba1c al diagnóstico fue de 11,4% (IC 95%: 11,2-11,6%). El porcentaje de casos diagnosticados en cetoadicidosis diabética (CAD) fue de 37%, sin una variación significativa a lo largo del periodo de estudio. Encontramos diagnóstico con CAD en el 33,2% y en el 41,8% de las niñas. La proporción de diagnósticos en CAD fue de 43,9% el grupo de edad de 0-4 años, 34,7% en el grupo de 5-9 años y 35,9% en el de 10-14 años. El 19,8% de los pacientes presentaban antecedentes familiares de DM1, y el 37,6% de los pacientes presentaban antecedentes de DM2.

Conclusiones

La incidencia de DM1 en menores de 15 años en Aragón durante el periodo 1991-2020 fue de 18,8 casos/100.000 habitantes-año. Dicha incidencia ha aumentado significativamente a lo largo del periodo 1991-2020, en un promedio de un 1,3% anual. La proporción de casos diagnosticados en CAD no ha variado significativamente a lo largo del periodo de estudio.

Tabla I. Incidencia por 100.000 habitantes por grupos de edad y quinquenio. Aragón 1991-2020.

| | 0-4 | 5-9 | 10-14 | global |
|-----------|------|------|-------|--------|
| 1991-1995 | 10,1 | 19,1 | 22,6 | 17,7 |
| 1996-2000 | 11,8 | 14,5 | 21,5 | 16,4 |
| 2001-2005 | 11,3 | 17,4 | 19,6 | 16,2 |
| 2006-2010 | 13,3 | 22,5 | 25,3 | 20,2 |
| 2011-2015 | 12,3 | 23,3 | 28,4 | 21,2 |
| 2016-2020 | 15,6 | 20,6 | 31,4 | 22,8 |

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatri.pre2023.Apr.823

O2/d2-019 Tiroides

VEINTIÚN AÑOS DE CRIBADO NEONATAL DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Sanz Fernández, M.¹; Corraliza González, C.¹; Carrascón González-Pinto, L.¹; González Navarro, P.²; Huidobro Fernández, B.³; Rodríguez Sánchez, A.¹.

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; ²Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España; ³Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España.

Introducción

El cribado del hipotiroidismo congénito (HTC) representa uno de los avances más importantes en la medicina preventiva, permitiendo que el tratamiento sustitutivo se instaure de forma precoz y que los pacientes alcancen un desarrollo neurológico normal.

Objetivo

Describir las características de los pacientes al diagnóstico: edad, valores de laboratorio, gammagrafía tiroidea y dosis inicial de levotiroxina (LT4).

Métodos

Estudio retrospectivo de los pacientes con HTC diagnosticados en la Unidad de Diagnóstico y Seguimiento del Programa de Detección Precoz de HTC de Madrid, nacidos entre los años 2000 y 2021.

Resultados

Se incluyeron 544 niños (219 varones y 325 mujeres). Según la morfología y localización de la glándula tiroidea 255 pacientes presentaron tiroides eutópico, 208 tiroides de localización sublingual, 67 agenesia tiroidea y 8 hemitiroides. En 6 pacientes no hay datos disponibles de la gammagrafía tiroidea.

La edad media al diagnóstico fue 10 (8, 15) días. El diagnóstico fue más precoz en las agenesias y tiroides ectópicos [9 (8, 11) días] que en los tiroides eutópicos [13 (9, 22) días], $p < 0.001$.

Los valores de TSH en papel absorbente procedentes de la prueba de cribado fueron 106 (40, 300) mU/L. Los pacientes con agenesias y ectopias sublinguales presentaron niveles de TSH en el papel absorbente superiores a los de los tiroides eutópicos [246 (110, 40) mU/L vs 43 (23, 100) mU/L, $p < 0.001$].

En la primera consulta que se realiza coincidiendo con el resultado positivo en el cribado, los valores de TSH y T4 libre medios encontrados fueron 100 (34, 100) μ U/mL y 0.80 (0.40, 1.20) ng/dL, respectivamente. En la tabla adjunta se resumen los valores de TSH y T4 libre según morfología y localización de la glándula tiroidea obtenidos en primera consulta, a los 15 días del inicio del tratamiento y al mes y medio de haber iniciado el tratamiento con LT4.

En todos los pacientes con HTC se inició el tratamiento con LT4 en primera consulta. Las dosis medias iniciales de LT4 fueron 11.54 (9.87, 12.92) mcg/kg/día. En ectopias y agenesias se emplearon dosis mayores 12.50 (11.40, 13.79) mcg/kg/día que en tiroides eutópicos 10.14 (8.20, 11.52) mcg/kg/día ($p < 0.001$).

En el primer control analítico realizado a los 15 días de tratamiento se alcanzó el objetivo (T4 libre entre 0.8-2.5 ng/dL) en el 98.89% ($n = 538$) de los pacientes y al mes y medio de tratamiento en el 99.81% ($n = 1$). Los valores de TSH a los 15 días del inicio del tratamiento fueron normales en el 84.37% ($n = 459$) de los pacientes. Presentaron TSH entre 5-10 μ U/mL el 6.25 % ($n = 34$) y superiores a 10 μ U/mL el 9.37% de los pacientes ($n = 51$). Al mes y medio de tratamiento el 91.72 % ($n = 499$) de pacientes tuvieron niveles normales de TSH, el 3.49% ($n = 19$) presentaron TSH entre 5-10 μ U/mL y el 4.77% ($n = 26$) niveles superiores a 10 μ U/mL.

Conclusión

La edad de inicio del tratamiento fue 10 (8, 15) días y la dosis inicial de LT4 fue 11.54 (9.87, 12.92) mcg/kg

kg/día. Ambos parámetros coinciden con las recomendaciones de las últimas guías de diagnóstico y tratamiento del HTC. En el primer control analítico realizado a las dos semanas de tratamiento, el 98.89% de nuestros pacientes presentaron valores de T4L normales cumpliéndose el propósito fundamental del tratamiento sustitutivo, que es corregir en el paciente la situación de hipotiroidismo lo antes posible.

Tabla I. Valores analíticos: TSH en papel absorbente (prueba de detección precoz) y TSH y T4L plasmática (en la confirmación, a los 15 días de tratamiento y al mes y medio de tratamiento) en función del diagnóstico.

| Variable | Diagnóstico | | | | | p-value ² |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | Total N=538 | Eutópicos N= 255 | Sublingual N=208 | Agnesia N=67 | Hemitiroides N=8 | |
| TSH detección (mU/L) | 106 (40, 300) | 43 (23, 100) | 190 (95, 345) | 410 (279, 528) | 48 (41, 68) | <0.001 |
| TSH plasmática primera consulta (μU/ml) | 100 (35, 100) | 40 (17, 100) | 100 (100, 100) | 100 (100, 150) | 29 (19, 50) | <0.001 |
| T4 libre plasmática primera consulta (ng/dl) | 0.80 (0.40, 1.20) | 1.00 (0.68, 1.30) | 0.70 (0.40, 1.00) | 0.30 (0.20, 0.40) | 1.10 (0.88, 1.10) | <0.001 |
| TSH a los 15 días de tto (μU/ml) | 0.8 (0.3, 3.0) | 0.7 (0.2, 2.4) | 0.9 (0.3, 3.4) | 1.2 (0.7, 4.1) | 0.2 (0.1, 0.5) | <0.001 |
| T4 libre a los 15 días de tto (ng/dl) | 1.90 (1.50, 2.50) | 1.70 (1.40, 2.20) | 2.10 (1.70, 2.60) | 2.10 (1.60, 3.30) | 1.95 (1.70, 2.33) | <0.001 |
| TSH al mes y medio de tto (μU/ml) | 0.19 (0.04, 1.03) | 0.30 (0.05, 1.50) | 0.09 (0.03, 0.70) | 0.35 (0.07, 1.11) | 0.35 (0.07, 1.11) | <0.001 |
| T4 libre al mes y medio de tto (ng/dl) | 1.70 (1.40, 2.10) | 1.60 (1.30, 1.90) | 1.90 (1.60, 2.20) | 1.80 (1.55, 2.40) | 1.70 (1.50, 1.90) | <0.001 |

Kruskal-Wallis rank sum test²

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediater.pre2023.Apr.822

O2/d2-020 Diabetes/páncreas endocrino 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 AUTOINMUNE

Ros Pérez, P.¹; Perez Barrios, C.²; Díez Blanco, M.³; Martínez Badás, I.⁴; Santisteban Rodríguez, N.⁵; Colino Alcol, M.E.⁶; Royuela Vicente, A.⁷; Ramil Tojeiro, E.⁸; Donoso Navarro, M.E.².

¹Endocrinología y Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid., Madrid, España; ²Departamento de Bioquímica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España; ³Departamento de Bioquímica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Instituto de Investigación Puerta de Hierro-Majadahonda (Idiphim), Madrid, España; ⁴Endocrinología y Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España; ⁵Departamento de

Bioquímica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España; ⁶Endocrinología y Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda., Madrid, España; ⁷CIBER Epidemiología y Salud Pública. Instituto de Investigación Puerta de Hierro-Majadahonda (Idiphim), Madrid, España; ⁸Instituto de Investigación Puerta de Hierro-Majadahonda (Idiphim), Madrid, España.

Introducción

La interacción entre factores genéticos y ambientales desempeña un papel crucial en el desarrollo del proceso autoinmune en pacientes con diabetes tipo 1 (DM1), habiéndose 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, pudiendo llegar a ser potenciales marcadores para terapias dirigidas.

Objetivos

1) Caracterizar 5 alelos no-HLA de riesgo localizados en regiones codificantes y 2 variantes intrónicas de los genes de Insulina (*INS*) y receptor de la interleucina 2 (*IL2R*), en una cohorte de pacientes pediátricos diagnosticados de DM1 y, 2) Analizar su posible asociación con parámetros clínicos y otras comorbilidades autoinmunes (tiroiditis y enfermedad celiaca -EC-).

Pacientes y métodos

Se analizaron 163 pacientes (78 mujeres y 85 varones), con mediana de edad al debut de 93,0 meses [IQR:43-127,5]. Todas las variantes estudiadas se encontraron en mayor frecuencia que en la población de referencia (Tabla 1). De 153 pacientes con datos de autoinmunidad pancreática (anti-GAD, anti-IA2 e anti-IA), 144 tuvieron algún anticuerpo positivo (94,1%) y 9 resultaron negativos para los 3 autoanticuerpos analizados. 26/132 pacientes tuvieron autoinmunidad tiroidea positiva (anti-TPO y/o anti-TG), y 6 desarrollaron hipotiroidismo. 21/163 presentaron autoanticuerpos de celiaquía (antitransglutaminasa -TG- y/o antiendomiso -AE-), de los cuales 11 fueron diagnosticados de enfermedad celiaca (EC), objetivándose una asociación entre dicha enfermedad y la variante CTLA4 ($p = 0,02$). Encontramos asociación entre la existencia de Ac anti GAD y las variantes CTLA4 ($p < 0,03$) y CD226 ($p < 0,05$), así como entre el número de autoanticuerpos pancreáticos y FUT2 ($p = 0,03$). La edad al debut se asoció con la variante CD226, tanto en homo con heterocigosis ($p < 0,05$), así como con la variante CTLA4 en homocigosis ($p < 0,01$). La existencia de autoinmunidad tiroidea positiva se asoció con la variante SH2B3 ($p = 0,03$). La frecuencia encontrada de las variantes de riesgo analizadas y su asociación

con otros datos clínicos y de comorbilidad autoinmune se resumen en la tabla 1.

Conclusiones

1) Los pacientes pediátricos con DM1 sobreexpresan todas las variantes de riesgo no-HLA para el desarrollo de dicha enfermedad, apoyando el carácter poligénico de la misma, y señalando posibles dianas terapéuticas que modulen el proceso autoinmune. 2) La asociación detectada entre algunas variantes de riesgo no-HLA y determinados perfiles clínicos y autoinmunes podría ayudar a identificar pacientes de riesgo ayudando a optimizar el seguimiento clínico.

Tabla 1.

| Gen | Identificación rs | Prot. | Frec. Alélica (%) (Hetero/ Homocigosis) (n=153) | Frec. Poligénica (%) (Hetero. + Homocigot) | Edad debut | Autoinmunidad (Anti GAD1A2/A1) N° AutoAc (n=153; al debut) | Enf. Celíaca -EC- | AntiTg y/o AntiTPD |
|--------|-------------------|-------|--|--|------------|---|-------------------|-----------------------|
| PTPN22 | rs2476801 (G/A) | R620W | 23.3 (21.5 / 1.8) | 8.6 | NS | Anti IA2 (p= 0,05) AntiGAD (NS) AntiAI (NS) | NS | NS |
| CTLA4 | rs231775 (A/G) | T17A | 56.4 (45.4 / 11.0) | 37.2 | p= 0,003 | Anti GAD (p= 0,03) | EC (p= 0,02) | NS |
| CD226 | rs763381 (C/T) | G307S | 73.0 (41.7 / 31.3) | 48.7 | NS | Anti GAD (p= 0,04) | NS | NS |
| SH2B3 | rs3184504 (C/T) | R262W | 74.9 (49.1 / 25.8) | 46.0 | NS | NS | NS | (p=0,03) |
| FUT2 | rs601338 (G/A) | W154* | 76.1 (53.4 / 22.7) | 47.1 | NS | N° AutoAc (p =0,03) | NS | NS |
| INS | rs689 | — | 98.2 (27.6 / 70.5) | 74.6 | NS | NS | NS | NS |
| IL2R | rs2104286 | — | 97.6 (32.5 / 63.2) | 76.0 | NS | NS | NS | NS |

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.824

O2/d2-021 Paratiroides - metabolismo óseo
EXPERIENCIA DEL TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS EN OSTEOPOROSIS SECUNDARIAS
Ferreiro-Mazón García-Plata, P.; Barreda Bonis, A.C.; Carcavilla Urquí, A.; Salamanca Fresno, L.; Guerrero-Fernández, J.; González Casado, I.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

Osteoporosis en pediatría se define con la existencia de un Z-score en densitometría (DMO) inferior a -2 DE asociado a ≥ 1 fracturas significativas, entendidas como aplastamiento vertebral o fracturas de huesos largos (≥ 2 en 1ª década, ≥ 3 en 2ª década). Su prevalencia ha aumentado considerablemente debido al aumento de la esperanza de vida en patología crónica y al uso de medicaciones osteotóxicas. Aunque existe cierta sensibilización en la prevención de la osteoporosis, en muchos casos es insuficiente, jugando un papel cada vez más importante el empleo terapéutico de bifosfonatos.

Objetivos

Demostrar la eficacia del uso de bifosfonatos en pacientes con osteoporosis secundarias en términos clínicos y densitométricos. Como variables secundarias se analizarán las patologías predisponentes,

clínica de presentación, terapias coadyuvantes y efectos secundarios terapéuticos.

Materiales y métodos

Se realiza un estudio retrospectivo de pacientes con osteoporosis secundaria en tratamiento con bifosfonatos parenterales en los últimos 6 años (2017-2022) de un hospital terciario.

Resultados

Se obtiene una serie de 18 pacientes, con prevalencia del sexo masculino (61%), y edades entre los 10 meses y 18 años, cuyo diagnóstico de osteoporosis se establece mayoritariamente por fracturas repetidas (66%), seguido de un 27% con aplastamientos vertebrales, coexistiendo un 22%.

Todos padecían enfermedades crónicas: 50% enfermedades neurológicas/neuromusculares sujetos a inmovilización, 23% trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), 17% enfermedades digestivas y 11% artritis idiopática juvenil (AIJ).

Un 45% de la muestra habían recibido corticoterapia a dosis suprafisiológica, en combinación con tratamiento quimioterápico en la mitad; un 33% antiépilepticos y un 27% no recibían tratamiento aparentemente osteotóxico.

Todos los pacientes recibieron al menos un ciclo de pamidronato (0,5-1 mg/Kg/dosis durante 3 días); 4 pacientes recibieron dos ciclos, de los cuales uno se trató con zoledronato (0.05 mg) al segundo ciclo.

Un 55% de la muestra refieren una mejoría clínica, no siendo valorable en 7 pacientes. Ninguno ha vuelto a presentar fracturas posteriores.

Se dispone de datos comparativos de mejoría densitométrica en 12 pacientes (60%). De ellos, un 66% (8 pacientes) presentan mejoría, objetivando un efecto sumatorio tras segundo ciclo de bifosfonatos. Solamente un paciente empeora significativamente, probablemente secundario terapia incompleta por efecto secundario.

El incremento densitométrico medio alcanzado fue +0,44 DE por cada ciclo de pamidronato, independiente del sexo.

Los antecedentes del paciente no condicionaron la magnitud ni precocidad de la osteoporosis. Sí se aprecia una mayor respuesta densitométrica en pacientes portadores de TPH.

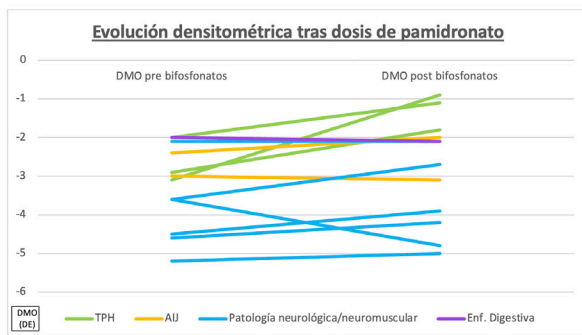
11 pacientes presentaron algún efecto secundario, siendo la hipocalcemia el preponderante y presente en todos ellos. 5 pacientes (28%) presentaron cuadro pseudogripal. Todos fueron autolimitados en el tiempo y bien tolerados. Sólo existió un caso de hi-

potensión arterial mantenida que obligó a interrumpir el empleo de pamidronato.

El 77% de la muestra recibían tratamiento con vitamina D (400-3000 UI), sin apreciarse en estos pacientes un beneficio en cuanto a eficacia ni efectos secundarios.

Conclusiones

- Existe un beneficio clínico y densitométrico, ambos correlacionados entre sí, en los pacientes con osteoporosis secundarias tratados con bifosfonatos, con posible efecto sumatorio en ciclos repetidos.
- La clínica principal fue la presencia de fracturas repetidas. La mayoría de los aplastamientos vertebrales condicionaron síntomas.
- Los principales factores riesgo fueron la inmovilización y la terapia corticoidea.
- La mayoría de los efectos secundarios se toleraron adecuadamente. La hipocalcemia es el más prevalente.
- Son precisos más estudios para optimizar estas terapias, incluso con bifosfonatos de tercera generación.



DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.822

O2/d2-022 Diabetes/páncreas endocrino SISTEMAS HÍBRIDOS AVANZADOS DE ASA CERRADA: CONTROL METABÓLICO EN VIDA REAL Y COMPARACIÓN ENTRE ELLOS

Clemente León, M.; Sayol Torres, L.; Mogas Viñals, E.; González Llorens, N.; Gómez Yepes, G.P.; Campos Martorell, A.

Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Introducción

La implementación de los sistemas híbridos de asa cerrada ha supuesto una mejoría significativa en el control metabólico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Actualmente están comercializados tres sistemas (Control-IQ, Minimed780G y CamAPS). Existen pocos estudios que comparen la eficacia entre diferentes sistemas.

Objetivo: Analizar los indicadores clínicos de control metabólico que alcanzan los pacientes con DM1 en tratamiento con 2 sistemas híbridos avanzados de asa cerrada y comparar los resultados entre ambos sistemas.

Pacientes y métodos

Estudio descriptivo, retrospectivo y realizado en un único centro.

Criterios de inclusión: pacientes con DM1 de más de 1 año de evolución y más de 3 meses de uso de un sistema híbrido avanzado de asa cerrada (Tandem t:slim X2 con Control-IQ o MiniMed 780G).

Recogida de datos mediante revisión de historias clínicas y análisis de las descargas de los dispositivos (indicadores glucémicos durante los 14 días previos). Recogida de datos al inicio y cada 3 meses (± 15 días) de uso del sistema. Determinación de HbA1c capilar (DCA Vantage-Siemens) en los diferentes tiempos.

Indicadores de control glucémico: % de tiempo en rango 70-180 mg/dL (TIR), % de tiempo en hipoglucemia 54-69 mg/dL (TBR1), % de tiempo hipoglucemia < 54 mg/dL (TBR2), % tiempo en hiperglucemia 181-250 mg/dL (TAR1), % tiempo en hiperglucemia > 250 mg/dL (TAR2), glucosa media (mg/dL) y coeficiente de variación (CV).

Paquete estadístico SPSSv25. Significación estadística $p < 0.05$.

Resultados

Treinta y seis pacientes (17 niños). Edad 11.7 ± 2.7 (5 -16.2) años.

Control-IQ: 13 pacientes (7 niños). Edad al inicio: 11.2 ± 3.2 años. Tratamiento previo: 2 pacientes múltiples dosis de insulina (MDI) + monitorización de glucosa intermitente (MCGi) y 11 pacientes sistema integrado con parada predictiva. Años de evolución de diabetes: 6.1 ± 3.2 años. Ningún paciente presentó hipoglucemia grave el año previo.

MiniMed 780G: 23 pacientes (10 niños). Edad al inicio: 11.9 ± 2.5 años. Tratamiento previo: 15 pacientes MDI + MCGi, 4 pacientes sistema integrado con parada predictiva y 3 sistema de asa cerrada de primera generación (Minimed 670G). Años de evolución de diabetes: 5.4 ± 3.9 años. Un paciente presentó hipoglucemia grave el año previo.

No se observaron diferencias significativas ni en la edad al inicio ni en años de evolución de la diabetes entre los 2 grupos. En el grupo tratado con MiniMed 780G el número de pacientes en tratamiento previo con MDI fue superior. En 1 paciente del grupo Control-IQ y en 6 pacientes del grupo Minimed 780G la

visita de los 3 meses fue telemática. En la Tabla 1 se recogen los resultados durante los 9 primeros meses de tratamiento.

Ningún paciente presentó descompensación en forma de cetoacidosis durante el seguimiento. Un paciente del grupo control-IQ y otro del grupo MiniMed 780 presentaron un episodio de hipoglucemia grave durante el periodo de estudio ambos relacionados con un mal uso del sistema.

Conclusiones

Control-IQ y Minimed 780G logran mejorar de manera significativa los indicadores de control metabólico (TIR y HbA1c). No se observaron diferencias significativas relevantes entre ambos sistemas. Minimed 780G logró incrementar más precozmente de manera significativa el número de pacientes con TIR>70%.

Tabla I. Indicadores de control metabólico iniciales y en diferentes tiempos de tratamiento con control-IQ y Minimed 780G y comparación entre ellos y con el control inicial.

| | Inicio | 3 meses | 6 meses | 9 meses |
|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| HbA1c (%) | | | | |
| Control-IQ | 7.5 ± 0.5 (12) | 6.6 ± 0.4* (12) | 6.6 ± 0.4* (11) | 6.2 ± 0.1 (5) |
| Minimed 780G | 7.4 ± 0.4 (23) p=0.028 | 6.9 ± 0.5* (17) p=0.167 | 7.0 ± 0.5 (11) p=0.064 | 6.9 ± 0.4 (4) p=0.009 |
| TIR (70-180 mg/dL) | | | | |
| Control-IQ | 62.3 ± 10.3 (13) | 69.5 ± 7.7 (13) | 70.5 ± 7.3 (13) | 72.8 ± 4.8 (7) |
| Minimed 780G | 60.4 ± 11.1 (22) p=0.148 | 74.3 ± 8.7*(23) p=0.148 | 71.7 ± 8.4* (11) p=0.72 | 78.2 ± 10.7 (4) p=0.395 |
| TBR1 (54-69 mg/dL) | | | | |
| Control-IQ | 1.8 ± 1.5 | 2.2 ± 2.0 | 1.5 ± 0.5 | 2.3 ± 1.7 |
| Minimed 780G | 1.5 ± 1.3 p=0.527 | 1.7 ± 1.3 p=0.362 | 1.7 ± 0.9 p=0.655 | 1.5 ± 1.0 p=0.491 |
| TBR2 (<54 mg/dL) | | | | |
| Control-IQ | 0.4 ± 0.5 | 0.6 ± 0.9 | 0.2 ± 0.4 | 0.1 ± 0.4 |
| Minimed 780G | 0.8 ± 2.0 p=0.527 | 0.3 ± 0.5 p=0.200 | 0.3 ± 0.5 p=0.553 | 0.3 ± 0.5 p=0.725 |
| TAR1(181-250 mg/dL) | | | | |
| Control-IQ | 23.0 ± 9.4 | 17.2 ± 6.5* | 20.8 ± 4.4 | 18.8 ± 4.4 |
| Minimed 780G | 21.4 ± 12.5 p=0.659 | 18.1 ± 6.2 p=0.504 | 19.9 ± 5.9 p=0.693 | 15.7 ± 8.0 p=0.337 |
| TAR2 (>250mg/dL) | | | | |
| Control-IQ | 10.5 ± 7.6 | 8.6 ± 5.2 | 7.9 ± 4.6 | 5.7 ± 2.0 |
| Minimed 780G | 12.2 ± 7.2 p=0.542 | 5.7 ± 5.7* p=0.200 | 6.5 ± 3.7 p=0.447 | 4.2 ± 3.5 p=0.483 |
| Glucosa media (mg/dL) | | | | |
| Control-IQ | 165.5 ± 12.8 | 158.6 ± 13.6 | 154.8 ± 13.0 | 151.7 ± 11.8 |
| Minimed 780G | 159.9 ± 39.3 p=0.527 | 151.7 ± 17.1 p=0.148 | 149.1 ± 15.0 p=0.366 | 146.7 ± 12.3 p=0.538 |
| GMI | | | | |
| Control-IQ | 7.3 ± 0.4 | 7.0 ± 0.4* | 7.0 ± 0.3* | 6.9 ± 0.3 |
| Minimed 780G | 7.3 ± 0.4 p=0.929 | 6.9 ± 0.4* p=0.453 | 7.0 ± 0.4 p=0.849 | 7.1 ± 0.3 p=0.225 |
| CV (%) | | | | |
| Control-IQ | 38.0 ± 7.1 | 37.2 ± 5.0 | 37.2 ± 4.9 | 35.8 ± 3.4 |
| Minimed 780G | 37.3 ± 4.4 p=0.711 | 34.8 ± 5.2 p=0.185 | 34.8 ± 2.7 p=0.182 | 34.7 ± 5.7 p=0.623 |
| % pacientes TIR>70% | | | | |
| Control-IQ | 23.0 | 38.5 | 54.5* | 71.4* |
| Minimed 780G | 18.2 p=0.730 | 77.3* p=0.03 | 60.0* p=0.575 | 100* p=0.237 |

Media ± DE (número pacientes en que se realizó la determinación).

(p): Nivel de significación de la diferencia entre ambos sistemas. *Cambio significativo con respecto al valor inicial (datos apareados).

O2/d2-023 Diabetes/páncreas endocrino NUESTRA EXPERIENCIA EN DIABETES MELLITUS NEONATAL: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR

Salamanca Fresno, L.¹; Gomes Porras, M.²; Barreda Bonis, A.C.¹; Itza Martín, N.¹; Carcavilla Urqui, A.³; Ramírez Fernández, J.⁴; Pozo Román, J.⁵; Del Pozo, Á.⁶; Rodríguez Jiménez, C.⁷; González Casado, I.¹; Campos Barros, Á.⁶.

¹Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ²Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España; ³Complejo Hospitalario, Toledo, España; ⁴Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España; ⁵Hospital del Niño Jesús, Madrid, España; ⁶INGEMM, IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz y CIBERER (U753), ISCIII, Madrid., Madrid, España; ⁷INGEMM, Hospital Universitario La Paz., Madrid, España.

Introducción

La diabetes mellitus neonatal (DMN) es una enfermedad genética infrecuente caracterizada por hiperglucemia grave que suele requerir insulino terapia y se diagnostica habitualmente en los primeros 6 meses de vida. Su estudio genético molecular ayuda a distinguir entre formas transitorias (DMNT) y permanentes (DMNP), repercutiendo en el abordaje terapéutico y seguimiento.

Objetivo

Caracterización clínica y molecular de una serie de casos de diabetes mellitus neonatal en seguimiento endocrinológico entre el año 2014-2022.

Material y métodos

Estudio descriptivo, transversal y multicéntrico de 10 casos de diabetes mellitus neonatal confirmados genéticamente por panel de NGS. Las variantes detectadas fueron clasificadas según criterios ACMG y se priorizaron utilizando criterios de confianza y calidad, cobertura (pb 20x >95%) frecuencia alélica en población control <1% (gnomAD controles, V2.1.1), impacto ("missense", "nonsense", "frameshift", "splicing effect") y predicción in silico de patogenicidad (CADD V1.6, score > 20).

Resultados

3/9 son casos de Síndrome de Martínez-Frías (SMF), 3/3 con la variante de RFX6 p.(Arg181Trp) en homocigosis, producto de padres consanguíneos, todos presentaron DMNP, retraso del crecimiento intrauterino, polihidramnios, atresia y malrotación intestinal, agenesia vesicular, hipoplasia pancreática (1 páncreas anular) y dilatación de vía biliar y colestasis. La única sobreviviente recibió un trasplante multivisceral a los 20 meses de vida. 2/9 presentaron variantes patogénicas en ABCC8: p.(Arg1379Ser) en un lactante nacido a las 33 semanas con peso RN de 1490 g, con hiperglucemias persistentes a las dos semanas de vida, y p.(Ile1268Phe)(Ala1264Val) en HTZ

compuesta, en el segundo. 2/9 presentaron variantes probablemente patogénicas en heterocigosis en KCNJ11: p.(Trp68Cys) en un lactante de 57 días con hiperglucemia de 849 mg/dL y cetonemia de hasta 4.6 mmol/L y antecedentes de prematuridad y CIR que fue tratado con insulino terapia en perfusión continua, en tratamiento con sulfonilureas en el momento actual. El segundo caso, niña nacida de madre con DM pregestacional, presentó la variante p.(Arg50Gln), con glucemia de 153mg/dL a los 3 días de vida. 1/9 presentó DMN por disomía uniparental paterna del cromosoma 6 (recién nacida pretérmino, 31+6 semanas + CIR), y por último, 1/9 presentó DMN asociada a delección completa de *HNF1B* en HTZ, con diagnóstico prenatal de displasia renal quística bilateral e hipomagnesemia persistente.

Conclusiones

Las canalopatías, asociadas a las mutaciones en *ABCC8*, codificante de la subunidad SUR1 del canal de K⁺, y *KCNJ11*, codificante de la subunidad Kir6.2, representan las bases moleculares más frecuentes de la DMN en nuestra cohorte. En familias consanguíneas que presentan asociación de DMNP y malformaciones biliohepatopancreáticas, sospechar el SMF. El trasplante multivisceral es el único tratamiento capaz de cambiar el curso fatal del SMF. Reportamos el 4º caso de DMN asociada a variantes en *HNF1B*, por lo que su análisis debe ser incluido en los paneles de NGS y su presencia obliga a valorar la vía genitourinaria y magnesemia.

02/d2-024 Diabetes/páncreas endocrino PROGRAMA INTEGRADO PARA EL SEGUIMIENTO REMOTO DE LOS PACIENTES CON DIABETES DE TIPO 1 CON BOMBA DE INSULINA. EXPERIENCIA INICIAL EN EXTREMADURA

Gil Poch, E.¹; Arroyo Díez, F.J.¹; González De Buitrago Amigo, J.²; Galán Bueno, L.²; Montero Salas, A.³; Carlone Martín, J.⁴; Navas Matos, D.⁴; Núñez, B.⁵.

¹Hospital Perpetuo Socorro y Materno-Infantil, Badajoz, España; ²Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España; ³Hospital de Mérida, Mérida, España; ⁴Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, España; ⁵Medtronic Ibérica, S. A., Madrid, España.

Introducción

El objetivo del tratamiento de la diabetes tipo 1 (DT1) es conseguir un buen control metabólico y evitar complicaciones. La Asociación Americana de Diabetes recomienda que los niños con DT1 sean valorados por un equipo multidisciplinar con controles de hemoglobina A1c (HbA1c) cada 3 meses.

Durante la infancia y la adolescencia el control de la diabetes es más complicado y puede necesitar un seguimiento más frecuente.

Asistir a las visitas hospitalarias genera horas de absentismo escolar y laboral, y gastos de transporte. Debido a esto, es posible que los pacientes de áreas lejanas al centro de referencia no sigan los controles recomendados o se cancelen las visitas programadas.

En estas situaciones, los avances en la tecnología en diabetes y la telemedicina pueden mejorar el acceso a la atención médica.

Objetivo

Revisión, descripción y análisis de datos de control metabólico de los pacientes pediátricos con DT1 tratados con sistemas de infusión de insulina en la Unidad Tecnológica Pediátrica de Extremadura, tras inicio de programa de seguimiento remoto (CareConnect).

Material y método

CareConnect es un programa integral de seguimiento remoto que incorpora una plataforma digital (Clínicaal) para la descarga programada de datos. Es gestionada por un Centro de Soporte en el que participan los profesionales sanitarios y que se encarga del cribado de datos y el apoyo a los pacientes. Éstos son asignados a un código de colores (verde/amarillo/rojo) según su control metabólico siguiendo las recomendaciones internacionales.

Realizamos un estudio descriptivo y de análisis de datos de control metabólico entre la descarga de los pacientes previa a la inclusión en el programa y la última descarga disponible, con 19 meses de experiencia en el programa CareConnect (abril de 2021 a enero 2023).

Resultados

Incluidos en el programa 152 pacientes pediátricos de las distintas unidades de diabetes de Extremadura, en tratamiento con sistemas de infusión continua de insulina (MiniMed780 (n = 121), MiniMed670 (n = 26) y MiniMed 640 (5 pacientes)).

Se realizó valoración remota mensual de sus descargas y visitas presenciales cada 3 meses. Se analizaron los datos al inicio de la inclusión del programa remoto y a los 6, 12 y 18 meses.

Los resultados muestran un buen control metabólico inicial de los pacientes (n = 152): glucemia media 142,3 ± 15 mg/dL; HbA1c 6,7% ± 0,4; TIR70-180 mg/dL 76,8% ± 9,2; T<70 mg/dL 2,9% ± 2,3; T>180 mg/dL 20,2% ± 9,5% y CV 33,6% ± 4,6, mantenido durante 6 meses (n = 152), 12 meses (n = 104) y 18 meses (n = 40) (Tabla 1).

Entre los pacientes en tratamiento con MiniMed780G (n = 121) al inicio, el 41,3% presentaba datos de descarga con etiqueta verde, el 34,7% amarilla y el 24% roja. A los 6 meses de seguimiento mejoran el 40% de los pacientes con descargas iniciales amari-

Tabla I. Datos de glucometría de los pacientes de la Unidad Tecnología de Diabetes Pediátrica de Extremadura al inicio del seguimiento remoto y a los 6 meses y 18 meses.

| DATOS DE GLUCOMETRÍA | | | | | | | |
|------------------------|-------------------|--------------------|-------|---------------------|-------|--------------------|-------|
| | Inicio (n=152) | 6 meses (n=152) | p | 12 meses (n=104) | p | 18 meses (n=40) | p |
| IGM (%) | 6.69 ± 0.41 | 6.73 ± 0.35 | 0.105 | 6.75 ± 0.39 | 0.029 | 6.78 ± 0.34 | 0.000 |
| Glucemia media (mg/dl) | 142.34 ± 15.10 | 142.85 ± 15.0 | 0.809 | 143.40 ± 16.30 | 0.354 | 144.50 ± 14.30 | 0.013 |
| TIR70-180 mg/dl (%) | 76.81 ± 9.40 | 76.52 ± 9.40 | 0.583 | 76.40 ± 10.60 | 0.640 | 75.81 ± 8.90 | 0.062 |
| T>180 mg/dl (%) | 20.26 ± 9.50 | 20.40 ± 9.50 | 0.744 | 20.96 ± 11.00 | 0.497 | 21.58 ± 8.80 | 0.019 |
| T<70 mg/dl (%) | 2.92 ± 2.31 | 3.00 ± 2.70 | 0.562 | 2.80 ± 2.00 | 0.268 | 2.59 ± 1.90 | 0.059 |
| T<54 mg/dl (%) | 0.63 ± 0.80 | 0.70 ± 1.14 | 0.392 | 0.58 ± 0.59 | 0.434 | 0.57 ± 0.78 | 0.517 |
| CV (%) | 33.60 ± 4.60 | 34.11 ± 5.29 | 0.167 | 33.50 ± 5.10 | 0.670 | 34.68 ± 4.60 | 0.226 |

lla o roja y a los 18 meses, se reducen las descargas en rojo al 17%.

Conclusiones

El uso de la tecnología digital puede aumentar el acceso a la atención de la salud y ofrece a los sistemas sanitarios la oportunidad de medir y mejorar la evolución clínica del paciente.

Esta nueva herramienta presenta una oportunidad para lograr el objetivo de mejorar la salud, mejorar la experiencia del paciente y reducir los costos. Este programa puede ser el primer paso para optimizar el seguimiento de los pacientes con DT1, identificar de manera temprana los problemas que puedan surgir entre las visitas programadas y prolongar las visitas presenciales en pacientes estables y con buen control.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.820

O2/d2-025 Metabolismo y nutrición

LA GRAVEDAD DE LA OBESIDAD INFANTIL DETERMINA LA INTENSIDAD DE SU INFLUENCIA SOBRE EL CRECIMIENTO Y DESARROLLO PUBERAL: ESTUDIO EN 1.300 PACIENTES

Martos Moreno, G.Á.; Martínez-Villanueva Fernández, J.; Guijo Alonso, B.; Argente, J.

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España.

Introducción

El desarrollo de obesidad en la infancia ejerce una influencia determinante sobre la maduración esquelética, el crecimiento y el inicio de la adrenarquia y la pubertad, así como en la progresión de ésta. Los mecanismos por los que ejerce esta influencia y las

diferencias observadas entre sexos, así como el papel de la gravedad de la obesidad, están insuficientemente caracterizados.

Objetivos

Explorar los patrones de inicio y ritmo de progresión de la pubertad en niños y adolescentes con obesidad, analizando su influencia sobre el crecimiento prepuberal y el estirón puberal.

Pacientes y métodos

Estudio prospectivo de 1300 niños y adolescentes con obesidad (IMC>+2 SDS, edad media 10,46 ± 3,48 años; IMC medio: 4,01 ± 0,49 SDS), 47,2% niñas y 53,3% prepuberales en su inclusión. Las etnias predominantes fueron la caucásica (n = 986, 75,8%) y la latina (n = 247, 19,0%). Se registraron la talla, IMC y estadio de Tanner en cada visita hasta un máximo de 7 años de seguimiento con tratamiento conservador; la edad ósea en la primera evaluación, la edad de inicio de pubertad y menarquia en niñas y la talla adulta en los pacientes en que se alcanzó.

Resultados

La edad media de inicio puberal [Tanner II (T-II)] fue 9,98 ± 1,12 en niñas y 12,05 ± 1,16 años en niños, con un 14,4 y 3,4% de niños comenzando el estadio T-II después de los 13 y 14 años, respectivamente. Todas las niñas iniciaron el T-II antes de los 13 años y la edad media de la menarquia (n = 315) fue 11,61 ± 1,14 años, sin diferencias inter-étnicas. En la primera evaluación, existía una aceleración de la edad ósea (+0,89 ± 1,10 años sobre la edad cronológica; p < 0,001), y la talla estandarizada excedía la talla genéticamente determinada en +1,32 ± 1,18 SDS (p < 0,001). Estos hallazgos eran más intensos y mostraban una correlación robusta entre sí (r = 0,61; p < 0,001) cuando el análisis se restringía exclusivamente a los pacientes en estadio T-II (n = 204), en

quienes además existía una correlación entre la aceleración de la maduración esquelética y la gravedad de la obesidad ($r = 0,25$; $p < 0,001$).

El seguimiento permitió evaluar el desarrollo puberal completo en 81 pacientes (45 niñas /36 niños), con una duración media de $3,23 \pm 1,16$ años y un tiempo medio desde el estadio T-II a la menarquia en niñas de $1,65 \pm 0,91$ años (sin diferencias interétnicas). La duración de la pubertad se correlacionó negativamente con el IMC-SDS en la primera evaluación ($r = -0,25$; $p < 0,05$). El crecimiento puberal medio en estos pacientes fue de $16,29 \pm 5,80$ cm, sin diferencias entre sexos y correlacionado negativamente con la gravedad de la obesidad (IMC-SDS; $r = -0,38$; $p < 0,01$). La talla adulta de los 308 pacientes que la alcanzaron superaba su talla genéticamente determinada en $0,29 \pm 0,94$ SDS ($+1,6 \pm 5,4$ cm; $p < 0,001$).

Conclusiones

1). La gravedad de la obesidad infantil determina el grado de incremento del crecimiento durante la etapa prepuberal y de disminución del crecimiento puberal, sin afectar a la adquisición de su talla genéticamente determinada. 2) La influencia de la obesidad sobre el inicio del desarrollo puberal depende del sexo del paciente y su gravedad influye sobre el ritmo del desarrollo puberal.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.825

02/d2-026 Misceláneas

EFECTO DE LA TERAPIA CON TRIPTORELINA Y ESTRADIOL EN CHICAS TRANSEXUALES. ¿DEBEMOS USAR SDS PARA SEXO ASIGNADO O PARA GÉNERO SENTIDO?

Rica Echevarría, I.; Sánchez Arlegui, A.; Peña Fuentes, A.; Grau Bolado, G.; Vela Desojo, A.; Guadilla, M.L.

Hospital de Cruces, Barakaldo, España.

Introducción

Las guías internacionales recomiendan bloqueo puberal con análogos de GnRH y asociación posterior de tratamiento estrogénico, en menores en situación de transexualidad (trans*) con género sentido femenino, que soliciten terapia médica. Se ha descrito que las chicas trans* tienen una densidad mineral ósea (DMO) en SDS para sexo asignado, inferior a la media ya en situación basal y potencialmente existe el riesgo de poder perjudicar el pico de masa ósea con la medicación. Un factor que dificulta la valoración del posible impacto de la terapia es la utilización de SDS para sexo asignado o para género sentido.

Objetivo

Estudiar la repercusión de la doble terapia en chicas trans* en datos antropométricos, DMO y metabóli-

mo fosfocálcico. Comparar la evolución del peso y la DMO, calculadas en SDS para sexo asignado o para género sentido.

Material y método

Estudio retrospectivo de 20 menores (45% Tanner II-III) que recibieron tratamiento con Triptorelina y posteriormente terapia estrogénica. Variables incluidas: edad, peso/talla (calculadas en SDS para edad y sexo asignado, según tablas de población de referencia), DMO (Densitómetro LUNAR, GE HealthCare; medición de g/cm², en L1L4 y cuerpo total excluyendo cabeza; cálculo de DMO en SDS, para edad y sexo asignado) y niveles de vitamina D. Las determinaciones se repitieron 1 año tras administración de Triptorelina (dosis media 60 µg/k/28 días) y 12 meses después de haber asociado estradiol transdérmico (dosis media 76 ± 23 µg/día). Hemos comparado los resultados de peso y DMO-SDS para sexo asignado con los correspondientes a SDS, para edad y género sentido. Análisis estadístico con programa SPSS V 25. Test no paramétrico de Wilcoxon para muestras relacionadas.

Resultados

Datos iniciales: edad $12,9 \pm 2,4$ años, Peso-SDS $-0,19 \pm 1,2$ y Talla-SDS $-0,06 \pm 1,7$. DMO L1L4 $0,92 \pm 0,19$ g/cm² (SDS $-0,34 \pm 0,9$), DMO Cuerpo total $0,99 \pm 0,11$ g/cm² (SDS $-0,1 \pm 1,0$) y vitamina D $21,5 \pm 8,5$ ng/mL. La tabla adjunta refleja los resultados.

La DMO g/cm² se incrementa durante el tratamiento. Los valores de DMO-SDS para sexo asignado son normales inicialmente en la mayoría de las niñas (L1L4 61% y Cuerpo 74%) pero empeoran a lo largo del tratamiento siendo la media al año tras terapia estrogénica inferior a la determinación basal. Si se valoran en SDS para género sentido no se objetiva dicho empeoramiento. De igual manera el peso en SDS para sexo asignado es inferior a la media en el momento inicial y disminuye durante la terapia, hecho que no acontece utilizando SDS para género sentido.

Conclusiones

En chicas trans* a lo largo de la doble terapia se objetiva un descenso del peso corporal y de la DMO-SDS para sexo asignado, pero no para género sentido.

Comentario: El cálculo de SDS para género sentido tanto para la DMO como para el peso, pueden adecuarse mejor a la biología de las menores trans* que reciben terapia con Triptorelina para frenar su pubertad y posterior tratamiento estrogénico de reafirmación de género.

Tabla I.

| | RESULTADOS SIN TRATAMIENTO | RESULTADOS CON TRIPTORELINA | RESULTADOS CON ESTRADIOL | p |
|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------------------|-------|
| Edad años | 12,9±2,4 | 14,2±1,2 | 15,1±1,1 | - |
| DMO L1L4 g/cm ² | 0,92±0,19* | 0,94±0,16 | 1,03±0,14* | 0,001 |
| DMO L1L4-SDS Sexo asignado | -0,34±0,9* | -0,79±1,0 | -0,97±1,0* | 0,001 |
| DMO Cuerpo g/cm ² | 0,99±0,11* | 1,03±0,11 | 1,07±0,11* | 0,01 |
| DMO Cuerpo-SDS Sexo asignado | -0,1±1,03* | -0,38±0,84 | -0,83±0,92* | 0,001 |
| Vitamina D ng/ml | 21,5±8,5 | 21,4±7,5 | 20,8±5,4 | ns |

| | RESULTADOS SIN TRATAMIENTO | RESULTADOS CON ESTRADIOL | p |
|-------------------------------|----------------------------|--------------------------|-------|
| Peso-SDS Sexo asignado | -0,19±1,2 | -0,56±1,3 | 0,04 |
| Peso-SDS Género sentido | 0,19±1,7 | 0,58±1,7 | ns |
| Talla-SDS Sexo asignado | -0,06±1,7 | -0,45±0,85 | 0,013 |
| DMO L1L4-SDS Sexo asignado | -0,34±0,9 | -0,97±1,0 | 0,001 |
| DMO L1L4-SDS Género sentido | -1±1,07 | -1,05±1,1 | ns |
| DMO Cuerpo-SDS Sexo asignado | -0,1±1,03 | -0,83±0,92 | 0,001 |
| DMO Cuerpo-SDS Género sentido | -0,2±1,1 | -0,43±1,3 | ns |

| | SEXO ASIGNADO | GÉNERO SENTIDO | p |
|-------------------------------|---------------|----------------|-------|
| Peso-SDS pretratamiento | -0,19±1,2 | 0,19±1,7 | 0,014 |
| Peso-SDS tras estradiol | -0,56±1,3 | 0,58±1,7 | 0,000 |
| DMO L1L4-SDS pretratamiento | -0,34±0,9 | -1±1,07 | 0,000 |
| DMO L1L4-SDS tras estradiol | -0,97±1,0 | -1,05±1,1 | ns |
| DMO Cuerpo-SDS pretratamiento | -0,1±1,03 | -0,2±1,1 | ns |
| DMO Cuerpo-SDS tras estradiol | -0,83±0,92 | -0,43±1,3 | 0,014 |

Test Wilcoxon; * comparación de medias estadísticamente significativa.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.820

02/d2-027 Metabolismo y nutrición SITUACIÓN ACTUAL DE JÓVENES ADULTOS TRANS CON TRATAMIENTO HORMONAL INICIA- DO EN LA INFANCIA Y/O ADOLESCENCIA

Mora Palma, C.; Ferreiro-Mazón, P.; Porter Almaraz, M.T.; Itza Martín, N.; Guerrero Fernández, J.; Ortiz Villalobos, A.; González Casado, I.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

El incremento de la prevalencia de menores transgénero ha conllevado a mejorar la asistencia médica de aquellos que reclaman tratamiento hormonal.

Como consecuencia, el seguimiento futuro de estos menores ha derivado en necesidades en la etapa adulta, tanto a nivel de terapias como de asistencia en unidades de referencia. Actualmente no existen estudios que recojan la experiencia de estos jóvenes adultos a largo plazo.

Objetivos

Evaluar la situación social y médica de los pacientes trans transferidos a unidades de adultos.

Material y métodos

Estudio retrospectivo descriptivo. Mediante encuesta anónima se plantean cuestiones a adultos jóvenes transgéneros seguidos durante la infancia/adolescencia en el servicio de Endocrinología Infantil de un hospital terciario (años 2015-2022), actualmente transferidos a servicios de adultos.

Resultados

Se obtiene una muestra de 57 pacientes. La participación es del 61.5% (n = 35 respuestas): 82.9% (n =

29) chicos trans y 17.1% (n = 6) chicas trans, rango edad 18-23 años.

En cuanto al tratamiento hormonal en la infancia/adolescencia, el 54.2% (n = 19) recibieron bloqueo puberal (BP) y posteriormente terapia hormonal cruzada (THC). El 22.8% (n = 8) inició BP con THC (estrógenos/testosterona) y el 22.8% (n = 8) comenzó con testosterona sin BP. La edad media de inicio de THC fue de 15.8 años. El 11.4% (n = 4) está conforme con la edad de inicio de THC, el resto (88.5%, n = 31) hubiese preferido antes.

Actualmente, el 76.5% (n = 26) continúa con el mismo tratamiento, entre ellos todas las chicas trans. El 27.5% (n = 8) de los chicos trans ha cambiado de terapia. La mayoría de los chicos trans (86.2%, n = 25) reciben testosterona sin BP. Las chicas trans reciben THC + BP, excepto una que suspendió BP tras intervención quirúrgica.

No hay detransiciones. El 94.3% (n = 33) no se arrepiente de recibir THC, únicamente un chico trans la ha suspendido.

En cuanto a los efectos esperados, una persona está insatisfecha con los cambios corporales obtenidos, el 62% (n = 8) de los chicos trans preferiría más talla final y una chica trans menos.

Como efectos secundarios, el 65.7% (n = 23) no los ha presentado. El más frecuente fue poliglobulia en el 20% (n = 6) de los chicos trans.

El 57% (n = 20) se ha sometido a algún procedimiento quirúrgico: el 33% (n = 2) de las chicas trans mamoplastia de aumento/vaginoplastia y el 62% (n = 18) de los chicos trans masculinización torácica, uno además faloplastia.

En relación al seguimiento actual, el 28.6% (n = 10) ha tenido dificultades en la transferencia a Endocrinología de adultos, 8.5% (n = 3) aún no valorados y 11.4% (n = 4) no realiza seguimiento. El 88.5% (n = 31) se somete a controles analíticos anuales/bianuales, el 8.5% (n = 3) se ha realizado densitometría ósea. El 55% (n = 16) de los chicos trans ha ido a Ginecología.

Durante la infancia, el 77% (n = 27) acudió a psiquiatría. Actualmente, el 25.7% (n = 9) realiza seguimiento psicológico y el 68.6% (n = 24) recibe/ha recibido tratamiento psiquiátrico. El 71.5% (n = 25) relaciona la THC con mejoría a nivel anímico y psicológico.

Ninguno de los encuestados/as considera que las personas trans están socialmente aceptadas, el 51.4% (n = 18) asocia la transexualidad con dificultades laborales y/o académicas.

Conclusiones

La mayoría de los jóvenes del estudio relaciona la THC con una elevada tasa de satisfacción, observándose secundariamente una disminución de la comorbilidad psicológica. De hecho, un gran porcentaje la hubiesen iniciado a una edad más precoz, siendo bien tolerada. El tratamiento quirúrgico es reclamado en más de la mitad.

El seguimiento clínico de estos adultos es fundamental, debiéndose ser de por vida y en unidades multidisciplinarias de referencia.

En nuestro estudio no existe ningún caso de detransición. Son necesarios estudios clínicos, analíticos y de persistencia a largo plazo que incluyan a jóvenes trans con tratamiento hormonal iniciado en infancia/adolescencia.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.821

O2/d2-028 Genética

VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS A LA OBESIDAD INFANTIL DE INICIO PRECOZ

Hernández Sierra, B.¹; López Sigüero, J.P.²; Martínez-Aedo Ollero, M.J.²; Bueno Lozano, G.³.

¹Hospital Poniente (Almería), El Ejido, España; ²Hospital Materno Infantil Málaga., Málaga, España; ³Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

Introducción

Las guías de práctica clínica, como la Pediatric Endocrine Society, recomiendan pruebas genéticas en niños con obesidad de inicio precoz (menores de 5 años) con hiperfagia y/o antecedentes familiares de obesidad extrema; presentamos un trabajo cuyos datos obtenidos justifican dicha recomendación.

Objetivos

Profundizar en estudio de las variantes genéticas asociadas a la obesidad grave de inicio precoz.

Material y métodos

Se analizan las muestras genéticas de DNA salival (hisopo bucal OCD-100) extraídas a 34 pacientes pediátricos con obesidad grave incluidos en el estudio Uncoring Rare Obesity® atendidos durante los meses de Febrero-Noviembre 2022 en consulta de Endocrinología Pediátrica especializada. Las pruebas de ADN son realizadas por PreventionGenetics e informadas por genetista (asesoramiento genético incluido) según los estándares del colegio americano de Genética Médica y Genómica (ACMG).

Se realiza secuenciación masiva de los genes que constan en tabla adjunta; estudio de 79 genes y de la región cromosómica 16p11.2.

Criterios de inclusión

Edad < 19 años con IMC \geq P97 para edad y sexo e hiperfagia. Antecedentes de obesidad severa en familiares de 1º grado. Sospecha de Síndrome de Bardet-Biedl y/o obesidad monogénica.

Análisis de los datos clínicos-epidemiológicos, antropométricos y analíticos de estos pacientes. Análisis estadístico mediante IBM SPSS Statistics versión 15.0.

Resultados

Edad media 9 años (rango de edad de los pacientes entre 1,5-17 años), distribución equilibrada entre sexos. IMC medio (curvas 1988) +5.73 DE (mediana 5,25 DE). El TDHA fue la comorbilidad más frecuentemente encontrada (13,79%).

Presentaron variantes genéticas 14 pacientes (41%); de las 20 encontradas, 4 (21%) son consideradas patogénicas (grado 1 ACMG) o probablemente patogénicas (grado 2 ACMG), el resto VOUS (significado incierto), aunque de estas últimas, los predictores bioinformáticos estimaron que el cambio tendría efecto patogénico en un 35,29% de las mismas, considerándose VOUS-SP (significado incierto con sospecha patogénica).

Se dividieron los pacientes en tres franjas de edad: \leq 5 años, 6-12 y \geq 13 años. En \leq 5 años se encontraron las variantes genéticas con mayor patogenicidad (24,1%) aunque sin significación estadística ni diferencias significativas por sexo. Se evidenciaron polimorfismos alélicos en un 33% de los casos. Se han encontrado variantes en la vía de termogénesis (SIM1 y UCP3) en un 19% de los casos, en las señales de transcripción de la vía MCP4 en un 42,9% (NRP2, KSR2, PCSK1 y PLXNA2-4) y un 23,8% (3 variantes en heterocigosis) en la vía de las ciliopatías, siendo las de mayor gravedad; BBD1 (grado 1), IFT74, RPGR1PL (grado 2), estas últimas de nueva descripción; RPGR1PL para cambio (230+1_231-1) por (882+1_883-1) en exón 4-7 del cromosoma el 16 y IFT74 para (587+1_588-1) por (1054+1_1055-1) en exón 9 del cromosoma 2. Las variantes en BBD1 y IFT74 están asociadas al síndrome de Bardet-Biedl.

Conclusiones

1. Existe un elevado número de variantes genéticas en nuestra muestra.
2. El porcentaje de variantes patogénicas-posiblemente patogénicas (21%) o VOUS con alta sospecha de patogenicidad (35,3%) según los biopredictores informáticos en nuestro estudio es notable.
3. Uno de cada tres casos fueron heterocigotos compuestos.
4. Las variantes más graves se asocian con ciliopatías.

5. El estudio permite la posibilidad de intervención farmacológica en 5 casos.
6. Se respalda la eficacia del cribado genético en pacientes con obesidad de inicio precoz y/o con antecedentes familiares de 1º grado con obesidad grave en nuestra muestra.

O2/d2-029 *Genética*

SÍNDROME DE PRADER-WILLI. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, SEGUIMIENTO Y DIFERENTES TRATAMIENTOS EN CONSULTA

Jiménez Moreno, B.S.; Álvarez Cabrerizo, A.; Pérez De La Fuente, R.; Lezana Rosales, J.M.; Lázaro Rodríguez, I.; Sánchez Del Pozo, J.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción

El síndrome de Prader-Willi es un trastorno genético secundario a la ausencia de expresión paterna de la región cromosómica 15q11.2-12. Las características clínicas de los pacientes varían con la edad. En el primer año de vida predominan la hipotonía y problemas de alimentación. Evolutivamente, las manifestaciones clínicas predominantes son: hiperfagia, obesidad, retraso del neurodesarrollo y alteraciones comportamentales. Por el momento no hay tratamientos eficaces, pero sí hay numerosos tratamientos prometedores.

Objetivos

El objetivo de nuestro estudio es describir las características clínicas de pacientes diagnosticados de síndrome de Prader-Willi, la evolución y comorbilidades y las diferentes pautas de tratamiento recibidas.

Materiales y métodos

Hemos realizado un estudio observacional retrospectivo de revisión de historias clínicas de 32 pacientes diagnosticados de síndrome de Prader-Willi entre 1986 y 2023. Recogiendo datos perinatales, características físicas, evolución antropométrica, desarrollo puberal y desarrollo neurológico, enfermedades asociadas y tratamiento recibido.

Resultados

El 53% de los pacientes fueron diagnosticados de síndrome de Prader-Willi por microdelección de cromosoma 15, el 47% restante por disomía uniparental. En antecedentes obstétricos, el 40,6% de las madres referían pocos movimientos fetales, el 22% fueron diagnosticados de CIR y el 22% de polihidramnios. Al nacimiento, todos los pacientes presentaban hipotonía. El 85,7% presentaron problemas de alimentación, necesitando el 70,3% alimentación por sonda nasogástrica.

En la evolución el 44,4% de los pacientes presentaron hiperfagia grave. En los dos primeros años de vida, sólo tres pacientes presentaron IMC mayor a 2

DE, sin embargo, un 27,8% presentó obesidad a los 4 años, un 40% a los 6 años y un 46% a los 10 años. El 58,3% presentaron comorbilidades siendo la más frecuente la dislipemia.

En cuanto al neurodesarrollo, la media de edad de adquisición del sostén cefálico fue a los 5,5 ± 1,59 meses, sedestación a los 10,6 ± 2,18 meses, deambulación autónoma a los 28,6 ± 14 meses, primeras palabras a los 16 ± 8 meses y frases a los 3,8 años (46,46 ± 2 3 meses). En edad escolar, el 60% acudieron a un colegio ordinario con apoyos y el 40% a educación especial. El 71,4% presentaron alteraciones conductuales y un 53,8% han precisado tratamiento con psicofármacos.

A nivel genital, el 66,7% de varones presentaron criptorquidia bilateral y 77,8% de mujeres hipoplasia de labios mayores. El 76,9% de los pacientes púberes presentaron alteraciones por hipogonadismo. A lo largo de estos años se han empleado distintos tratamientos: no tratamiento (2 pacientes), hormona de crecimiento (GH) a partir de los 2 años (15), GH antes de los dos años de edad (2), tratamiento precoz con GH y oxitocina como uso compasivo (8), un paciente únicamente oxitocina.

Respecto al tratamiento con oxitocina, se revisó la aparición de efectos adversos y se pasó un cuestionario de aceptabilidad y de resultados subjetivos por parte de los progenitores.

Conclusiones

La clínica y evolución de los pacientes de nuestra consulta son las descritas en la literatura. Conocer bien las características de estos pacientes permite mejorar nuestra práctica clínica y ofrecer un mejor seguimiento. Dado el escaso número de pacientes y otras limitaciones metodológicas, no podemos sacar conclusiones estadísticas respecto a los distintos tratamientos. Sin embargo, se intuye una mejoría en composición corporal, desarrollo motor y contacto social en pacientes tratados precozmente con hormona de crecimiento y oxitocina. Este estudio plantea la necesidad de futuros estudios prospectivos.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.826

O2/d2-030 *Gónadas-pubertad*

INFLUENCIA DE LA PANDEMIA DE COVID-19 EN LA INCIDENCIA DE PUBERTAD PRECOZ Y PUBERTAD ADELANTADA EN NIÑAS. ESTUDIO COLABORATIVO ENTRE DOS HOSPITALES DE TERCER Y SEGUNDO NIVEL

García González, M.¹; Castro Velado, A.²; Amaro Castro, R.²; Espinosa Pereiro, C.E.²; Rey Cordo, C.L.²; García Alonso, L.¹; Chamorro Martín, J.L.²; González Alonso, N.¹; Álvarez García, E.²; Concheiro Guisán, A.².

¹Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España; ²Complejo Hospitalario de Vigo, Vigo, España.

Introducción

En las consultas de endocrinología pediátrica tanto la pubertad precoz (PP) como la pubertad adelantada (PA), son motivo frecuente de derivación desde atención primaria. La PP se describe como la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en mujeres y 9 en varones. La PA es aquella que se inicia entre los 8 y los 9 años en niñas y entre los 9 y 10 en niños. En los últimos años se está observando un aumento en el número de estas derivaciones coincidiendo con la pandemia COVID-19.

Objetivos

Determinar si desde la pandemia COVID-19 ha habido un aumento en las derivaciones por sospecha de PP y PA a las consultas de endocrinología pediátrica de dos hospitales de distinto nivel (segundo y tercer nivel).

Materiales y métodos

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de las niñas menores de 9 años derivadas desde atención primaria en los últimos 4 años, por sospecha de PP o PA, a las consultas de endocrinología pediátrica de un hospital de tercer nivel y de un hospital de segundo nivel (estudio colaborativo). Se utilizaron como criterios de exclusión ser varón, así como los casos de pubertad periférica. Recogida de datos en historia clínica electrónica de las pacientes derivadas por esos motivos, dividiendo la muestra en dos grupos: "prepandemia" (marzo de 2019-marzo de 2020) y "postpandemia" (marzo de 2020-marzo de 2022). Se analizaron variables epidemiológicas, clínicas y analíticas en ambos grupos mediante el programa SPSS (versión 28.0.1.1).

Resultados

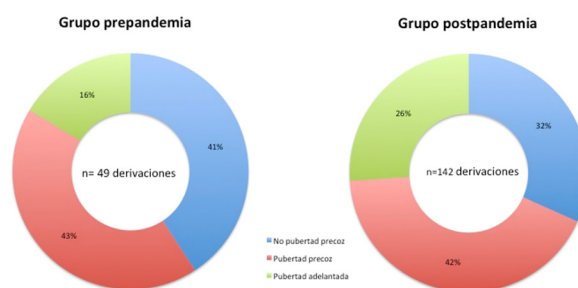
Se recogieron un total de 191 derivaciones: 49 pacientes en el grupo prepandemia y 142 pacientes en el grupo postpandemia. La edad media en la primera consulta fue similar en ambos grupos: en el grupo prepandemia 6,37 años (IC 95%: 5,71-7,04 años) y en el grupo postpandemia 6,42 años (IC 95%: 5,97-6,88 años). El motivo de derivación más frecuente en ambos grupos fue la telarquia: 65,30% (IC 95%: 46,77-83,82%) en prepandemia y 69,00% (IC 95%: 57,90-79,74%) en postpandemia.

Tras el estudio completo en consulta, en el grupo prepandemia 20 niñas fueron diagnosticadas de PP y 8 niñas de PA (40,7% y 16,3% respectivamente, de la muestra prepandemia), mientras que en grupo postpandemia fueron diagnosticadas 45 niñas de PP y 36 niñas de PA (31,6% y 25,3% respectivamente, de la muestra postpandemia).

Conclusiones

Respaldando nuestra teoría, y de acuerdo con otros estudios publicados en distintos países de nuestro entorno, observamos un aumento en los casos de inicio puberal prematuro, con un incremento de derivaciones y de casos confirmados de pubertad precoz y adelantada. No se han observado cambios en la edad media ni en el motivo de sospecha clínica para derivación de estas pacientes.

El confinamiento, el cierre de colegios y el distanciamiento social condujeron a menos ejercicio, alimentación menos saludable y periodos más largos en casa y frente pantallas así como un aumento del estrés y ansiedad en los niños. Esto podría haber afectado por distintos mecanismos al desarrollo puberal. Se necesitan más estudios multicéntricos para confirmar este fenómeno a mayor escala y para correlacionar este aumento con factores patogénicos específicos.



DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.825

O2/d2-031 Misceláneas

EVALUACIÓN INICIAL DE LA CREACIÓN Y PUESTA EN MARCHA DE UNA CONSULTA MULTIDISCIPLINAR DE GINECOLOGÍA DE LA ADOLESCENCIA

Royo Gómez, M.¹; Martínez-Villanueva Fernández, J.¹; Martín Oliva, V.¹; Pujol Sánchez, A.²; Gallego Calvo, B.³; Romo Rosado, M.¹.

¹Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, Madrid, España; ²Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, Madrid, España; ³Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro Madrid, España.

Introducción

La adolescencia es el periodo que transcurre desde la pubertad hasta la edad adulta. Se acompaña de intensos cambios físicos, psicológicos, emocionales y sociales.

Es una etapa de grandes riesgos donde aparecen la mayoría de los problemas de salud que persistirán en la edad adulta.

Objetivo

Describir las características clínicas, antropométricas, prácticas de riesgo, patología ginecológica

y tratamiento más frecuentemente utilizado en pacientes adolescentes.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo de 173 pacientes, con edad media de $14,93 \pm 1,59$ años (mínimo 10 y máximo 19) valoradas en consulta de ginecología del adolescente, desarrollada conjuntamente por ginecólogos y pediatras de un hospital de primer nivel. Variables consideradas: edad en primera consulta, antropometría (Carrascosa 2017), edad de menarquia, motivo de consulta (MC), relaciones sexuales, clínica de hiperandrogenismo, alteraciones analíticas, diagnóstico, posibilidades y elección terapéuticas y manejo adecuado de la dismenorrea con analgesia.

Los motivos de consulta (MC) se clasificaron en sangrado uterino anómalo (SUA), que engloba irregularidad menstrual, sangrado abundante y amenorrea secundaria; dismenorrea; SUA más dismenorrea; amenorrea primaria; anticoncepción; hiperandrogenismo y otros (masa anexial, alteración mamaria, alteración vulvovaginal, etc.).

Los datos fueron analizados estadísticamente mediante el programa informático SPSS®.

Resultados

En 73 pacientes se realizó antropometría con IMC medio $22,4 \pm 4,48$ kg/m² ($p61 \pm 30,5$). El 17% presentaba obesidad y el 8,6%, sobrepeso.

La edad media de menarquia fue $11,78 \pm 1,29$ años. El MC más frecuente fue SUA (47,4%), seguido de SUA más dismenorrea (14,5%), dismenorrea (12,1%), anticoncepción (5,2%), hiperandrogenismo (2,3%) y otros (15,6%). En las pacientes con SUA se diagnosticó disfunción ovárica (50,5%), síndrome de ovario poliquístico (SOP) (26,2%), enfermedad de Von Willebrand (4,7%) y disfunción ovárica secundaria a trastorno de conducta alimentaria (4,7%).

El 23,7% presentaba signos cutáneos de hiperandrogenismo, combinando en el 11 % acné e hirsutismo.

Se observó de forma significativa ($p < 0,05$) mayor IMC en pacientes con SOP/hiperandrogenismo ($24,52 \pm 5,7$ kg/m²) y con dismenorrea ($25,06 \pm 3,4$ kg/m²).

De la muestra, el 22,4% referían relaciones sexuales (RS), teniendo éstas una edad significativamente ($p < 0,001$) mayor ($15,79 \pm 1,16$ vs. $14,65 \pm 1,64$ años).

De las pacientes que referían dismenorrea ($n = 49$), el 81,8% no utilizaba de forma óptima la analgesia. Se pautó tratamiento no hormonal (ácido tranexámico, analgesia y/o hábitos de vida saludables) en el

30,6% de las pacientes, progesterona en el 15,1% y anticonceptivo oral (ACO) en el 22%; mientras que el 26% no necesitó tratamiento. Ante varias posibilidades terapéuticas, las pacientes que eligieron tratamiento con ACO tenían mayor edad ($15,93 \pm 1,13$ vs. $14,65 \pm 1,60$ años; $p < 0,001$), habiendo mantenido relaciones sexuales el 63,9%.

Conclusiones

El diagnóstico más frecuente fue la disfunción ovárica por inmadurez, no precisando tratamiento hormonal, sino recomendaciones sobre hábitos de vida saludable y/o analgesia y/o ácido tranexámico.

La edad de la paciente, su actividad sexual y el motivo de consulta condicionan de forma significativa la elección final del tratamiento por parte de médico y paciente.

Debido a que la adolescencia es una etapa en la que se consolidan la mayoría de los hábitos de salud, es necesaria la creación de una consulta de ginecología específica para adolescentes, llevada a cabo de forma multidisciplinar por ginecólogos y pediatras, donde se les facilite información sobre sexualidad saludable, anticoncepción y prevención de una manera clara, en un ambiente relajado, de confianza y respetando su privacidad.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.821

O2/d2-032 Genética

VARIANTES GENÉTICAS RELACIONADAS CON LA OBESIDAD EN UNA COHORTE DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON OBESIDAD EXTREMA

Bobé Pol, A.; Mogas Viñals, E.; González Llorens, N.; Campos Martorell, A.; Clemente León, M.; Yeste Fernández, D.

Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España.

Introducción

La obesidad es una enfermedad compleja y multifactorial que, en términos generales, es producto de la interacción de múltiples genes con el ambiente. No obstante, se estima que el 5-10% de los pacientes obesos presentan variantes genéticas en genes concretos implicados en la codificación de péptidos transmisores de las señales de hambre y saciedad de la vía leptina-melancortina y en la regulación del gasto energético, entre otros, y que son causa de obesidad monogénica. Clínicamente se caracterizan por la severidad del grado de obesidad y por su inicio precoz en la infancia.

Objetivos

Describir las características clínicas y moleculares de una cohorte de niños y adolescentes con obesidad extrema. Caracterizar los pacientes con varian-

tes patológicas conocidas, probablemente patogénicas o de significado incierto (VUS).

Pacientes y métodos

Estudio descriptivo y retrospectivo de 30 pacientes de edades comprendidas entre los 0 y 18 años con $IMC > 3,5$ DE (Carrascosa et al. 2017) en seguimiento a consultas de endocrinología pediátrica de un hospital de tercer nivel durante el año 2022. Se han analizado los 80 genes incluidos en el panel de secuenciación masiva del programa "Europe Uncovering Rare Obesity", de la compañía Unilabs® (Estudio ROAD).

Resultados

La edad media de los pacientes es de $11,8 \pm 5,4$ años (rango: 2,0 – 18,0). El 46,7% son varones y el 53,3% mujeres. Estadio puberal: prepuberal: 34,5%, puberal: 17,2%, adulto: 48,3% adulto. Origen étnico: 76,7% caucásicos, 20% latinoamericanos y 3,3% asiático. IMC: $34,1 \pm 8,7$ kg/m² (+7,9 DE) e IMT: $23,2 \pm 4,4$ kg/m³ (+6,7 DE). Las principales comorbilidades detectadas son la esteatosis hepática (63,6%), la apnea obstructiva del sueño (10,3%) y la intolerancia a la glucosa (6,7%). Un 10% presentan valores de triglicéridos plasmáticos superiores a 150 mg/dL y un 13,3% concentraciones plasmáticas de HDL inferiores a 40 mg/dL.

En el 50% de los pacientes no se han detectado variantes genéticas candidatas. De los pacientes con variantes genéticas (15/30) el 20% presentan variantes patogénicas en heterocigosis en la vía y el receptor hipotalámico 4 de la melanocortina (6,6% en *MC4R* y 13,3% en *PCSK1*). El 13,3% presentan variantes sospechosas de ser patogénicas (6,6% en *SEMA3E* y 6,6% en *PLXNA4*) y en un 66,6% se han detectado variantes de significado incierto en múltiples genes (*MC4R*, *UCP3*, *CREBBP*, *CEP290*, *SEMA3G*, *SH2B1*, *TBX3*, *MCA4R*, *GNAS*, *PLXNA1*, *PCNT* y *VaPCNT*). Un 26% de los pacientes presentan variantes en más de un gen.

Los pacientes con variantes patogénicas presentan un predominio de sexo femenino (66,7% vs 50,0%), un diagnóstico de obesidad más precoz (1,0 años vs 6,3 años), una talla más alta (+1,17 DE vs -0,22 DE), mayor prevalencia de antecedentes familiares de obesidad severa (33,3% vs 25,0%) y un peor perfil lipídico que los pacientes con estudio genético negativo (42,9% HDL < 40 mg/dL vs 0% ($p < 0,05$) y 28,6% de TG > 150 mg/dL vs 8,9%). En relación con el IMC e IMT no se han objetivado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Conclusiones

La proporción de variantes genéticas relacionadas con la obesidad detectadas en nuestra cohorte de niños y adolescentes con obesidad mórbida es del 50,0%. Los pacientes con variantes patogéni-

cas presentan una obesidad de inicio más precoz y peor perfil metabólico. Es preciso profundizar en el estudio de las variantes genéticas sospechosas de ser patogénicas o VUS mediante estudios de segregación familiar y estudios funcionales para una mejor caracterización fenotípica y metabólica de los pacientes

PÓSTERES. PREMIOS FSEEP

45 Congreso de la Sociedad Española
de Endocrinología Pediátrica

10 - 12 de mayo de 2023 - Palma

PP1/d1-001 Gónadas - Pubertad
CONCENTRACIONES CIRCULANTES DE FOLIESTATINA EN ADOLESCENTES CON SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO: EFECTOS OPUESTOS DE DOS TRATAMIENTOS ALEATORIZADOS
Díaz, M.¹; De Zegher, F.²; Ibáñez, L.¹.

¹Unidad de Endocrinología, Institut de Recerca Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, 08950 Esplugues, Barcelona, Spain, y Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España; ²Department of Development & Regeneration, University of Leuven, Leuven, Bélgica.

Introducción

La foliostatina es una glicoproteína represora de distintos miembros de la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), incluyendo la activina. Las concentraciones elevadas de foliostatina en suero se han asociado con el riesgo incrementado de diabetes tipo 2 y con síndrome del ovario poliquístico (SOP). En adolescentes con SOP sin obesidad, la sensibilización a la insulina conduce a un perfil endocrino-metabólico más saludable que la administración de anticonceptivos orales (ACO).

Objetivos

Evaluar si los efectos divergentes de las terapias de sensibilización a la insulina y de los ACO sobre la salud metabólica se acompañan de cambios en las concentraciones de foliostatina sérica.

Materiales y métodos

La población de estudio consistió en 72 adolescentes con SOP [edad, 16 años; índice de masa corporal (IMC), 23 Kg/m²]; que se aleatorizaron para recibir PioFluMet [pioglitazona (7.5 mg/día), metformina

(850 mg/día) y flutamida (62.5 mg/día, n = 17]; EE-CA [un ACO compuesto de 35 μ g de etinilestradiol (EE) y 2 mg de ciproterona acetato (CA), n = 17]; SPIOMET [espirolactona (50 mg/día), pioglitazona (7.5 mg/día) y metformina (850 mg/día, n = 18], o EE-LNG [un ACO compuesto de 20 μ g EE y 100 mg de levonorgestrel (LNG), n = 20].

Las muestras de suero se obtuvieron de sangre periférica en ayunas. La glucosa se midió por el método de glucosa oxidasa. La insulina, testosterona y proteína transportadora de las hormonas sexuales (SHBG) se midieron por inmunoquimioluminiscencia (DPC IMMULITE 2500, Siemens); la PCR y los lípidos mediante método enzimático (Architect c8000, Abbott). La resistencia a la insulina se estimó con el homeostatic model assessment (HOMA-IR). La adiponectina de alto peso molecular (adipo APM) y la foliostatina se cuantificaron mediante ELISA específicos (R&D systems, Minneapolis). La distribución de la grasa abdominal (subcutánea y visceral) se midió por RM (Signa LX Echo Speed Plus Excite, General Electric, Milwaukee, WI). Los niveles de foliostatina también se analizaron en 28 niñas sanas control de la misma edad e IMC.

Resultados

PioFluMet y SPIOMET normalizaron mucho más el perfil endocrino-metabólico y la adiposidad corporal total y abdominal que los ACO. Los niveles de foliostatina antes del tratamiento fueron similares en las pacientes con SOP y los controles. Los ACO aumentaron los niveles de foliostatina tras 6 meses de tratamiento (6.8-veces vs 2.5-veces para EE-CA y EE-LNG, respectivamente). Ni SPIOMET ni PioFluMet modificaron los niveles de foliostatina. La foliostatina correlacionó de manera inversa con la adipo-APM y positivamente con la concentración promedio de insulina durante el test de tolerancia oral a la glucosa al inicio, y con la grasa hepática tras 6 meses de tratamiento.

Conclusiones

En adolescentes con SOP, los niveles de foliestatina aumentan significativamente tras 6 meses de tratamiento con ACO y este incremento se asocia con un empeoramiento de los marcadores de resistencia a la insulina y con cambios desfavorables en la grasa hepática.

PP1/d1-002 Gónadas-pubertad EVOLUCIÓN DE LAS PACIENTES CON TELARQUIA PRECOZ CONTROLADAS EN NUESTRO CENTRO EN LOS ÚLTIMOS 15 AÑOS SEGÚN INTERVALOS ETARIOS

Sorolla Anglès, A.; Pérez Sánchez, J.; Sánchez Garvin, D.; Corripio Collado, R.

Corporació Sanitari Parc Taulí, Sabadell, España.

Introducción

La telarquia consiste en el inicio del desarrollo mamario. Se considera prematura si aparece antes de los 8 años. En los primeros dos años de vida se considera una entidad benigna ya que tiende a la regresión espontánea.

Pocos estudios estratifican por edad la prevalencia de pubertad precoz central (PPC) en pacientes que consultan por telarquia. Clásicamente se describe que un 15% de las pacientes con telarquia en menores de 8 años pueden desarrollar una PPC. La diferenciación entre telarquia prematura aislada y PPC se basa en la exploración física, la edad ósea, la velocidad de crecimiento y el test de estimulación con GnRH. Sin embargo, puede ser difícil distinguir en los estadios iniciales de estas entidades, por lo que se acostumbra a realizar seguimiento de estas pacientes hasta los 8 años.

Este estudio pretende describir la evolución de las pacientes que consultan por telarquia antes de los 8 años en nuestro centro, y la incidencia de PPC por intervalos etarios.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo de las historias clínicas de pacientes visitadas en los últimos 15 años que consultan por telarquia precoz antes de los 8 años en nuestro centro.

Resultados

Hemos analizado los datos de 1106 pacientes.

126 pacientes consultaron por telarquia precoz antes de los 3 años. Ninguna ha desarrollado PPC. En 88 se estableció el diagnóstico de telarquia prematura benigna aislada (69,84%). En 38 se realizó seguimiento hasta los 7,5-8 años (30,16%) por acompañar algún signo de alarma (velocidad de crecimiento, edad ósea adelantada...) con diagnóstico final de telarquia prematura aislada. De estas, 4

desarrollaron una pubertad adelantada (10,53%), 1 tenía sobrepeso (2,63%) y 5 tenían antecedente de RCIU (13,16%).

980 pacientes consultaron por telarquia entre los 3 y 8 años en las siguientes proporciones: 3-6 años: 7%, 6 años: 12%, 7 años: 21% y 8 años: 54%. De las menores de 6 años, ninguna ha desarrollado PPC. Las mayores de 6 años, han desarrollado PPC un 10,32%, 15,28% y 7,07% de las niñas de 6, 7 y 8 años, respectivamente.

Nuestro centro es área de referencia de aproximadamente 16.300 pacientes de 0 a 8 años de edad, de estas 6500 tienen de 0 a 3 años, estimándose pues una incidencia de telarquia precoz en nuestra población de 1,9 casos/1000 niñas menores de 3 años por año (1,9‰/año). Entre los 3 y 8 años, se estima una incidencia de telarquia precoz de 6,95 casos/1000 niñas por año (6,95‰/año) con una incidencia de PPC de 0,62 casos/1000 niñas por año (0,62‰/año).

Conclusiones

- La telarquia prematura aislada de aparición antes de los 3 años es una entidad benigna.
- Dicha entidad no requiere seguimiento ni estudios complementarios en niñas menores de 3 años.
- La frecuencia de PPC entre las pacientes con telarquia de los 3-8 años fue 0%, 10,32%, 15,28% y 7,07% de las niñas menores de 6 años, 6, 7 y 8 años respectivamente, siendo la frecuencia de PPC estratificada por edades parecida a la descrita en la literatura hasta el momento, exceptuando las pacientes menores de 6 años donde la frecuencia es menor.

PP1/d1-003 Diabetes/páncreas endocrino EFECTO DE LOS MODULADORES CFTR SOBRE EL METABOLISMO HIDROCARBONADO EN LOS PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA

Yesquen Salcedo, P.; Campos Martorell, A.; Mogas Viñals, E.; Yeste Fernandez, D.; Gartner, S.; Clemente León, M.

Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España.

Introducción

La terapia moduladora mejora/restaura la función de la proteína CFTR mejorando los síntomas ocasionados por su falta de función en pacientes con fibrosis quística (FQ).

Esta terapia ha demostrado mejorar la calidad de vida y la función pulmonar, sin embargo, los efectos sobre el metabolismo hidrocarbonado aún no están bien definidos.

El objetivo del presente trabajo es describir los efectos de la terapia moduladora sobre el metabolismo hidrocarbonado en pacientes con FQ.

Metodología

Estudio ambispectivo.

Criterios de inclusión: pacientes ≥ 8 años con diagnóstico genético de FQ, recibiendo terapia moduladora y que tengan estudio del metabolismo hidrocarbonado, TTOG y/o monitorización continua de glucosa (MCG), antes del inicio de la terapia y posteriormente (pruebas realizadas en condiciones basales, sin exacerbación de la enfermedad de fondo ni corticoterapia en el momento de la prueba ni 4 semanas previas).

TTOG: tolerancia normal (NTG), alterada (ATG/INDET) o diabetes (DRFQ).

MCG: Ipro-TM2-Medtronic o sensor-freestyle durante 6-14 días con ejercicio y dieta habitual; pacientes clasificados de acuerdo a datos publicados previos en NTG $< 4,5\%$ del tiempo de monitoreo de glucosa > 140 mg/dL, ATG $\geq 4,5\%$ del tiempo de monitoreo > 140 mg/dL o un pico de glucosa ≥ 200 mg/dL y DRFQ ≥ 2 picos de glucosa ≥ 200 mg/dL en días diferentes.

Resultados

Doce pacientes (4 femeninas), edad media 13,88 años, 6 pacientes con mutación en homocigosis F508del, 5 en heterocigosis F508del y uno otra mutación. Todos con HbA1c $< 6\%$ antes del inicio de la terapia y en el control; excepto el paciente 8 que presentó una HbA1c inicial de 7,9%.

Las MCG de control del paciente 10 presentan discreta mejoría en el tiempo: disminución del valor máximo de glucemia y del número de picos de glucosa postprandial > 200 mg/dL (11-6-2).

Tabla I.

| Nº F/M | Edad inicio (años) | IP | Estudio pre-tratamiento | | Modulador | Tiempo recibido (meses) | Estudio control | |
|--------|--------------------|----|-------------------------|------|-----------|-------------------------|-------------------|----------------------|
| | | | TTOG | MCG | | | pvalue | |
| 1.♀ | 8,33 | sí | INDET | | O | 17 30 | NTG ATG | DRFQ DRFQ |
| 2.♀ | 10,08 | sí | NTG | ATG | K | 7 12 | NTG ATG | DRFQ ATG |
| 3.♂ | 12,75 | sí | NTG | ATG | S K | 14 5 | NTG NTG | NTG ATG |
| 4.♀ | 12,83 | sí | ATG | DRFQ | K | 11 34 47 | NTG NTG NTG | NTG NTG NTG |
| 5.♂ | 13,9 | sí | INDET | DRFQ | K | 20 | INDET | ATG |
| 6.♂ | 14,17 | no | NTG | | S | 7 18 | NTG NTG | |
| 7.♂ | 14,17 | no | NTG | | S | 18 | NTG | NTG |
| 8.♂ | 15,1 | sí | ATG | DRFQ | K | 7 | NTG | NTG |
| 9.♂ | 15,42 | sí | DRFQ | | K | 19 | ATG | |
| 10.♀ | 15,50 | sí | NTG | | S K | 18 1 7 | NTG NTG | DRFQ DRFQ DRFQ |
| 11.♂ | 15,67 | sí | NTG | NTG | S | 13 | NTG | |
| 12.♂ | 18,7 | sí | NTG | DRFQ | K | 9 | | ATG |

IP: insuficiencia-pancreática

O: lumacaftor-ivacaftor. S: tezacaftor-ivacaftor. K: Ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor

Letras en rojo/azul: deterioro/mejoría de la prueba.

El paciente 8 recibía alimentación por SNG, insulina por DRFQ y era candidato a trasplante pulmonar antes del inicio de la triple terapia moduladora; actualmente no recibe alimentación por SNG, se suspendió la insulina a los 16 meses del inicio de la terapia y ya no es candidato a trasplante por mejoría de la función pulmonar.

En los pacientes 2,10 y 12 observamos que las MCG muestran excursiones glucémicas >200mg/dL teniendo al mismo tiempo un TTOG normal.

Conclusiones

- Los efectos de la terapia moduladora del CFTR sobre el metabolismo hidrocarbonado son aún inciertos. Se requieren estudios prospectivos más extensos.
- La MCG es más sensible que el TTOG en detectar cambios en el metabolismo hidrocarbonado en pacientes con FQ.

PP1/d1-004 Paratiroides-metabolismo óseo ADENOMAS PARATIROIDEOS EN EDAD PEDIÁTRICA: FORMAS DE PRESENTACIÓN Y ABORDAJE DIAGNÓSTICO TERAPÉUTICO DE UNA SERIE DE CASOS

Miñones Suarez, L.¹; Alcázar Villar, M.J.²; Marín Del Barrio, S.³; Grau Bolado, G.⁴; Rey Cordo, L.⁵; Mogas Viñals, E.⁶; Bahillo Curieses, P.⁷; De Arriba Muñoz, A.⁸; Corripio Collado, R.⁹; Cabanas Rodríguez, P.¹⁰; Martín Campagne, E.¹¹; De Sotto Esteban, D.¹²; Pérez de Nanclares, G.¹³; Chueca Guindulain, M.¹⁴; Riaño Galán, I.¹⁵.

¹Hospital Reina Sofía, Tudela, España; ²Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada, España; ³Hospital San Joan de Deu, Barcelona, España; ⁴Hospital de Cruces, Barakaldo, España; ⁵Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España; ⁶Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España; ⁷Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España; ⁸Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; ⁹Corporación Parc Taulí. Hospital de Sabadell, Sabadell, España; ¹⁰Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España; ¹¹Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real, España; ¹²Clínica Rotger, Palma de Mallorca, España; ¹³Laboratorio de (epi)Genética Molecular. Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba. Hospital Universitario Araba, Vitoria, España; ¹⁴Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España; ¹⁵Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Introducción

El hiperparatiroidismo primario (HPP) en edad pediátrica es una entidad infrecuente, por lo que puede suponer un reto diagnóstico y terapéutico. Los adenomas paratiroides aislados son la causa más frecuente de HPP fuera de la etapa neonatal, exis-

tiendo formas aisladas y familiares, estas últimas, en relación principal con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1).

Objetivos

Analizar las características clínicas, pruebas diagnósticas realizadas y tratamiento aplicado en una serie de pacientes que desarrollaron adenomas paratiroides.

Material y métodos

Estudio multicéntrico analítico retrospectivo que ha incluido pacientes menores de 16 años que desarrollaron adenomas paratiroides (formas familiares o aisladas) y que fueron tratados en centros terciarios durante el periodo 2007-2022.

Resultados

Se han incluido 18 pacientes, reclutados entre 12 centros de 10 provincias españolas. La edad media al diagnóstico fue de 12,26 (DE 1,53) años, siendo el 50% prepuberales. El 61% fueron de sexo femenino. El 82% presentaron adenomas paratiroides aislados, siendo los restantes (3 pacientes), formas familiares asociadas a mutaciones en el gen *MEN1*. El síntoma más frecuente al diagnóstico de pacientes con adenomas aislados fue la litiasis renal, que se constató en el 43% de casos. No encontramos correlación entre la calcemia al diagnóstico y la duración o la intensidad de las manifestaciones clínicas. Destaca que el dolor abdominal crónico e inespecífico fue una manifestación frecuente (presente en el 27% de pacientes) y que las deformidades óseas se presentaron sólo en un caso como síntoma guía. El tiempo medio de duración de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 5,74 (DE: 7,24) meses, siendo mayor en los casos que presentaban dolor abdominal como síntoma único. Los pacientes con formas familiares se diagnosticaron tras detectar hipercalcemia leve durante el seguimiento, sin que ninguno de ellos presentase sintomatología.

Los valores analíticos al diagnóstico fueron: calcemia 12,40 (DE: 1,69) mg/dL, PTHi: 238,72 (DE: 281,94) pg/mL, fósforo: 3,22 (DE: 0,77) mg/dL, fosfatasa alcalina: 425,90 (DE: 396,05) UI/L, vitamina D: 20,22 (DE: 9,79) ng/mL y calcio/creatinina en orina: 0,44 (DE: 0,23). Las formas familiares presentaron hipercalcemia e hipercalcemia más leve al diagnóstico. La ecografía paratiroidea orientó el diagnóstico en el 72% de los casos. La gammagrafía Tc99m-Sestamibi sugirió la presencia de un adenoma paratiroideo aislado en el 80% de los casos. El tratamiento fue quirúrgico en la totalidad de la serie. El manejo de la hipercalcemia previa a la cirugía precisó el empleo de bifosfonatos y/o calcitonina en el 38% de los casos sintomáticos. La anatomía patológica demostró adenoma en el 89% de casos, hiperplasia en 2 pacientes, mientras que un paciente con sospecha de adenoma está pendiente

de confirmación histológica definitiva. Tras la intervención quirúrgica, 3 pacientes presentaron hipocalcemia transitoria y uno de ellos elevación persistente de la hormona paratiroidea. En todos los pacientes se realizó estudio genético que incluyó el análisis de MEN1 y MEN2A, siendo éste negativo en las formas aisladas sin historia familiar previa.

Conclusiones

Las formas esporádicas de hiperparatiroidismo primario presentan nefrocalcinosis en un porcentaje elevado de casos. La sintomatología inicial de la hipercalcemia puede ser inespecífica, contribuyendo a demorar el diagnóstico y aumentar la morbilidad. La rentabilidad de las pruebas de imagen es variable y menor que en la edad adulta en nuestra serie. La realización de un estudio genético ampliado es relevante para obtener un diagnóstico definitivo y programar un seguimiento adecuado.

PP1/d1-005 Crecimiento

ESTUDIO DE UN PANEL GENÉTICO EN PACIENTES CON TALLA BAJA IDIOPÁTICA

Peñalba Vidal, B.¹; León Cariñena, S.²; De Mingo Alemany, C.²; Herrero García, A.²; Moreno Macián, F.².

¹Hospital de Sagunto, Puerto de Sagunto, España;

²Hospital Universitario La Fe, Valencia, España..

Introducción

El crecimiento es un proceso dinámico influenciado por factores genéticos y ambientales que permite alcanzar la talla adulta. Un desequilibrio entre éstos provoca una talla baja en el niño (<-2 desviaciones estándar (DE)). Se analiza un panel de genes relacionados con la talla aplicado a niños con talla baja idiopática (TBI) para detectar posibles mutaciones patogénicas de su baja talla y valorar posibles características fenotípicas.

Objetivos

Evaluar la rentabilidad diagnóstica de un panel genético de talla baja y estudiar las posibles diferencias de los pacientes con mutaciones patogénicas del resto.

Material y métodos

Se analiza un panel de genes aplicado en un hospital terciario a niños con talla baja idiopática. Se revisan las historias de marzo 2018 - marzo 2022, un total de 277 pacientes. Se obtienen 15 mutaciones patogénicas, 37 VOUS (variantes de significado incierto), 17 VOUSP (VOUS probablemente patogénicas) y se aleatorizan 20 pacientes de los 208 con resultados negativos (aleatorización 1/10 pacientes). Se estudian la auxología (en DE para su población de referencia) al nacimiento, en la primera visita en consulta y al solicitar el panel; antecedentes familiares, pruebas complementarias (IGF1 en DE, edad

ósea, test de hormona de crecimiento) y tratamiento con rhGH (hormona de crecimiento recombinante humana) aplicados.

Resultados

Se obtienen 15 (5,4%) mutaciones patogénicas, 37 (13,3%) VOUS, 17 (6,1%) VOUSP y 75,1% negativos. No existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en la auxología prenatal ni postnatal, en las pruebas complementarias ni en los antecedentes familiares entre los pacientes con mutaciones patogénicas y los otros grupos. Sin ser estadísticamente significativos, el grupo de patogénicas tiene una somatometría al nacimiento y al momento de solicitar el panel más baja que el resto y el grupo de negativos es el que menos se diferencia de su talla diana. Mediante el panel se consiguen diagnosticar algunos síndromes pasados desapercibidos por su poca expresividad: acrodisostosis, 3M, hipocondroplasia, displasia de Kimberley, craneosinostosis tipo 3 y displasia cleidocraneal. Se inician tratamiento con rhGH 24 pacientes (entre todos los grupos) por alteraciones en el eje GH-IGF1 con buena respuesta. Además, se realiza el estudio de segregación de los pacientes encontrando mutaciones patogénicas en algunos progenitores. Entre los VOUS hay 4 progenitores (genes LHX4, ACAN, PRKAR1A y GLI2) y 1 progenitora en los VOUSP (gen IGF1R) con talla baja y con la misma mutación que sus hijos.

Discusión

A pesar de no haber diferencias estadísticamente significativas, el panel permite diagnosticar varios síndromes genéticos con leve expresividad y conocer la causa genética de la talla baja de otros niños. Tiene una rentabilidad diagnóstica de un 11,5% (patogénicas + VOUSP). Además, permite iniciar tratamiento en algunos pacientes que no habían sido candidatos a éste. También se realiza el estudio de segregación familiar permitiendo encontrar mutaciones en los progenitores, incluso algunas VOUS y VOUSP que podrían ser patogénicas.

Conclusiones:

- Un porcentaje de pacientes con TBI tiene mutaciones patogénicas explicativas de su baja talla.
- Los pacientes con mutaciones patogénicas no tienen diferencias significativas en auxología, antecedentes familiares ni de pruebas complementarias del resto de pacientes.
- El panel ha permitido diagnosticar algunos síndromes con leve expresividad fenotípica.
- Se han encontrado mutaciones en progenitores con talla baja que podrían ser patogénicas.
- El panel es una herramienta útil que permite aumentar el diagnóstico de pacientes con TBI y el conocimiento científico.

Tabla I.

| Tabla 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON MUTACIÓN PATOGENÉTICA | | | |
|---|------------------|--|---|
| GEN | TALLA DIANA (DE) | TALLA AL DIAGNÓSTICO (DE) | TALLA DE PADRES (DE) |
| GHRH | -2,01 | -2,8 | Padre: -2,1 Madre: -1,99 |
| SHOX | -0,97 | -2,24 | Padre: -1,63 Madre: -0,49 |
| SHOX | -1,05 | -1,57 (12 años y pérdida de seguimiento) | Padre: -0,38 Madre: -1,78 |
| HESX1 | -1,44 | -2,78 | Padre: -2,02 Madre: -0,77 |
| OTX2 | -1,87 | -3,95 | Padre: -2,26 Madre: -1,52 (misma mutación) |
| IGFR1 | -1,56 | -2,45 | Padre: -3,2 Madre: 0,23 |
| PDE4D (acrodiosostosis tipo2) | | -2,83 | Padre: -1,95 |
| CUL7 (síndrome 3M) | -1,75 | -4,88 | Padre: -2,96 Madre: -0,52 |
| NPR2 | -1,47 | -2,5 | Padre: -1,79 Madre: -1,17 |
| NPR2 | -0,71 | -2,68 | Padre: 1,96 Madre: -0,52 |
| FGFR3 (hipocondroplasia) | -3,03 | -1,53 | Padre: -3,98 (misma mutación) Madre: -1,86 |
| ACAN (displasia de Kimberley) | -1,37 | -2,35 | Padre: -3,51 (misma mutación) Madre: 0,94 |
| ACAN | -2,05 | -3,95 | Padre: 0,85 (misma mutación) |

PP1/d1-006 Hipotálamo-Hipófisis
EVOLUCIÓN CLÍNICO-RADIOLÓGICA DE LESIONES HIPOFISARIAS MENORES DE 10 MM COMPATIBLES CON MICROADENOMAS O QUISTES DE LA BOLSA DE RATHKE EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Guerrero-Fernández, J.; Martínez Rodríguez, E.E.; Itza Martín, N.; Collar Serecigni, P.; Ibarra Solís, S.; González Casado, I.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

El hallazgo de incidentalomas o pequeñas lesiones hipofisarias es cada vez más frecuente con el uso de técnicas de imagen de mayor resolución. Los microadenomas y los quistes de la bolsa de Rathke, son las lesiones milimétricas hipofisarias más frecuentes. La resonancia magnética permite la diferenciación de estas entidades, aunque hay que considerar que en muchas ocasiones pueden confundirse entre sí. Actualmente no existe un consenso acerca de las recomendaciones de seguimiento de estas lesiones en la edad pediátrica.

Objetivo

El objetivo es describir la evolución clínico-radiológica de las lesiones hipofisarias en pacientes pediátricos durante un periodo de 10 años, con el fin de aportar información que ayude a llegar un consenso sobre el seguimiento.

Materiales y métodos

Se realiza un estudio descriptivo observacional y retrospectivo. Se recogieron los datos de una muestra de pacientes en seguimiento en la consulta de endocrinología pediátrica de un hospital de tercer nivel. Como criterios de inclusión se usaron: la edad menor de 18 años, el tener una lesión hipofisaria (ya fuera microadenoma o quiste) no funcionantes menores de 10 mm de tamaño, el que se hubieran visto en la consulta entre enero de 2013 y diciembre de 2022, inclusive, y finalmente el que por lo menos tuvieran dos resonancias magnéticas (RM) que permitieran comparar la evolución radiológica de las lesiones.

Resultados

Se obtuvieron en total 52 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. El 72,7% eran mujeres y el 27,3% eran varones. El motivo de solicitud de la RM inicial fue en orden de frecuencia la pubertad precoz central (58,2%), seguido de estudio de cefaleas (12,7%), hipotiroidismo central (10,9%), talla baja asociada a déficit de GH (5,5%) y otros (12,7%). La media de edad al diagnóstico fue de 9,7 años (DE \pm 3,2). El 56,6% de las lesiones fueron consideradas microadenomas al diagnóstico, y el 37,7% quistes de la bolsa de Rathke o de la pars intermedia. El tamaño medio inicial de las lesiones fue de 4,0 mm (DE \pm 2,1).

Se realizaron controles radiológicos con una media de 15,3 meses (DE \pm 10,8). Se realizó seguimiento de los pacientes durante una media de 2,5 años con un promedio de 3 (DE \pm 1,3) pruebas de imagen por paciente.

Solo el 12,7% (7/55) de las lesiones aumentaron de tamaño significativamente (considerándose como significativo aumento $>$ 1 mm, comprando el primer y último control), el 41,8% permanecieron estables, el 23,7% disminuyeron de tamaño y el 21,8% desaparecieron en los últimos controles realizados. El 26,7% de las lesiones inicialmente diagnosticadas como microadenoma, se consideraron lesiones quísticas en las últimas pruebas de imagen y el 33,3% de estas mismas desapareció en el último control.

Conclusión

El aumento de tamaño de todas las lesiones en seguimiento fue mínimo, y la mayoría de las que inicialmente se diagnosticaron de microadenoma durante el seguimiento desaparecieron o se cambió el

diagnóstico por lesiones quísticas. Los pacientes presentaron una adecuada evolución clínica, sin complicaciones asociadas a las lesiones. Estos datos hacen pensar que posiblemente se pueda considerar espaciar los controles radiológicos necesarios en estos pacientes.

PP1/d1-007 *Tiroides*

IDENTIFICACIÓN DE PREDICTORES PRECOCES DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO PERMANENTE Y TRANSITORIO

Navarro Moreno, C.; Fernández Fuentes, C.; Gómez Gila, A.L.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Introducción

El hipotiroidismo congénito (HC) se clasifica como permanente (HCP) si el tratamiento con levotiroxina (LT4) es necesario de por vida, o como transitorio (HCT) si tras interrumpir la LT4 la función tiroidea permanece normal. Clásicamente la reevaluación del HC se postponía hasta los 3 años. Las nuevas guías proponen adelantarla a los 6 meses en caso de no disponer de diagnóstico definitivo de HCP, la glándula se localice *in situ* (GIS) y la dosis de LT4 a los 6 meses sea $< 3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

Objetivos

Identificar predictores clínicos que permitan diagnosticar precozmente HCP y HCT.

Materiales

Estudio retrospectivo monocéntrico en el que se incluyen pacientes ≥ 3 años diagnosticados de HC desde 1993 hasta 2022.

Criterios de exclusión: edad gestacional ≤ 32 semanas y/o peso al nacimiento ≤ 1500 g.

Se diagnostica HCP ante elevación de TSH tras suspender la LT4, o imagen tiroidea compatible (atireo-sis o glándula ectópica).

Resultados

De los 114 pacientes que se incluyen 92 (80.7%) presentan HCP, siendo el tiroides ectópico la imagen más frecuente (47.13%), seguida de la glándula aparentemente hipoplásica o aplásica (27.59%), GIS (18.39%) y tiroides hiperplásico (6.9%). Respecto a los 22 (19.3%) pacientes con HCT predominantemente presentan GIS (68.7%), siendo el tiroides hiperplásico (18.75%) y la glándula aparentemente hipoplásica o aplásica (12.5%) menos frecuentes.

El estudio estadístico muestra predictores muy precoces de HCT: menores niveles de TSH en la prueba del talón ($p < 0.001$) y de TSH plasmática inicial ($p < 0.001$); mayores valores de T4 libre (T4L) inicial

($p < 0.001$); necesidad de dosis inferiores de LT4 al comienzo del tratamiento ($p < 0.001$); y la morfología tiroidea ($p < 0.001$). Durante el seguimiento el HCT se asocia a dosis inferiores de LT4 a los 6, 12, 18, 24 y 36 meses ($p < 0.001$). La edad gestacional, el peso al nacimiento, y los valores de TSH y LT4 a los 6, 12, 18 y 24 meses no permiten distinguir entre HCP y HCT.

La curva ROC muestra como predictores más potentes de HCT la dosis de LT4 a los 12 meses (área ROC 0.92), 18 meses (área ROC 0.92), 24 meses (área ROC 0.93) y 36 meses (área ROC 0.91). Y establece como punto de corte para diagnosticar HCT una dosis $< 3.15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (sensibilidad 86.42%, especificidad 84.21%) a los 12 meses; $< 2.98 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (sensibilidad 88.57%, especificidad 84.62%) a los 18 meses; $< 3.13 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (sensibilidad 83.33%, especificidad 92.31%) a los 24 meses; y $< 2.42 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (sensibilidad 89.19%, especificidad 90.48%) a los 36 meses.

Son predictores menos potentes de HCT la TSH en la prueba del talón (área ROC 0.83), la TSH plasmática inicial (área ROC 0.82) y la dosis de LT4 a los 6 meses (área ROC 0.83), con un punto de corte de $< 3.74 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (sensibilidad 76.92%, especificidad 80%).

Conclusiones

Se identifican predictores clínicos precoces de HCT que permitirían suspender el tratamiento con LT4 antes de los 3 años. El predictor más potente es la dosis de LT4 a los 24 meses, existiendo otras variables aún más precoces que ofrecen adecuada sensibilidad y especificidad diagnósticas.

En cuanto a la dosis de LT4 a los 6 meses propuesta por las guías clínicas para identificar HCT, es más elevada en este estudio aunque con mayor sensibilidad y especificidad que las descritas en la literatura para la dosis clásica de $< 3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (71% y 79% respectivamente), de modo que aunque más conservadora la rentabilidad diagnóstica es mayor.

PP1/d1-008 *Crecimiento*

ESTUDIO MEDIANTE EXOMA A UNA COHORTE DE PACIENTES PEG

Arroyo Ruiz, R.¹; Mosquera Fraile, M.²; De Arriba Muñoz, A.³; Bajo Martín, A.F.²; Martín Alonso, M.²; García Berrocal, M.B.²; Prieto Matos, P.².

¹Centro de Salud Periurbana Norte Salamanca, Salamanca, España; ²Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España; ³Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción

Los avances en las técnicas genéticas ha cambiado el diagnóstico de las causas de talla baja de los

pacientes PEG. Pero a pesar de la identificación de nuevos factores genéticos y epigenéticos, la etiología de la baja talla desde este punto de vista, sigue sin estar clara en una proporción significativa de niños nacidos PEG.

Objetivos

Caracterizar desde el punto de vista genético mediante exoma completo y otras pruebas genéticas a un grupo de pacientes PEG en tratamiento con hormona de crecimiento.

Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo con una parte prospectiva. Se recogen datos de los niños con diagnóstico de PEG que, sin crecimiento recuperador hayan iniciado tratamiento con hormona de crecimiento, entre 2005 hasta marzo de 2022. Se selecciona mediante criterios auxológicos, radiológicos y fenotípicos a los pacientes candidatos a la realización de exoma y se analiza el crecimiento de dichos pacientes. Previamente a la realización del exoma se realizó cariotipo y estudio de la región SHOX/PAR1

Resultados

De los 49 pacientes incluidos, se realizó estudio de exoma en 15 pacientes, de los cuales solo en 10 se ha obtenido el resultado positivo. De estos 10 pacientes, en un 30% hemos encontrado variantes patogénicas, un 50% con variantes de significado incierto y en un 10% variables probablemente patogénicas. Las variantes encontradas se muestran de forma más extendida en la tabla 1. Desde el punto de vista auxológico estos pacientes presentaban una talla media al inicio del tratamiento de -3.84 (0.39) DE, obteniendo aquellos que habían finalizado el tratamiento una talla media de -2.36 (1.03) DE.

Conclusiones

En los pacientes seleccionados en nuestro estudio, mediante criterios auxológicos y fenotípicos, obtenemos una rentabilidad diagnóstica del 80%, destacando la presencia de variantes en el gen *ACAN*. Una mayor afectación de la talla, junto con tallas diana más bajas y un fenotipo particular, aumenta la probabilidad de encontrar hallazgos en los estudios genéticos.

Tabla I.

| Método de detección | Gen | Cambio en el DNA | Cambios en la proteína | Clasificación | Enfermedad relacionada con el gen | |
|---------------------|----------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------------------------|--|
| PEG 1 | Exoma | <i>ACAN</i> | c.2764delG | p.Ap922Metfs | PV | Baja talla y edad ósea avanzada, con o sin osteoartritis de inicio temprano y/u osteocondritis disecante |
| PEG 2 | Exoma | <i>ACAN</i> | c.2764delG | p.Ap922Metfs | PV | Baja talla y edad ósea avanzada, con o sin osteoartritis de inicio temprano y/u osteocondritis disecante |
| PEG 3 | Exoma | <i>TRRAP</i> | c.3484G>A | p.Val1162Met | VUS | Retraso en el desarrollo con o sin facies dismórfica y autismo |
| PEG 4 | Exoma | <i>IHH</i> | c.229C>A | p.Arg77Ser | VUS | Displasia acrocapitofemoral, braquidactilia tipo A1 |
| PEG 5 | Exoma | <i>FGFR3</i> | c.2318C>T | p.Ser773Phe | VUS | Acondroplasia, Hipocondroplasia, Braquicefalia, Síndrome de Crouzon y de Saethre-Chotzen |
| PEG 6 | Exoma | <i>GHR</i> | c.409G>A | p.Asp137Asn | VUS | Síndrome de Laron y Talla baja por deficiencia parcial de GHR |
| PEG 7 | Exoma | <i>GHR</i> <i>ACAN</i> | c.182G>A c.1948G>A | p.Arg61Gln p.Val650Met | VUS LPV | Síndrome de Laron y Talla baja por deficiencia parcial de GHR |
| PEG 8 | Exoma + arrays | <i>IGF1R</i> | 15q26.2-q26.3del | - | PV | Chromosome 15q26 deletion syndrome |

PÓSTERES

45 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

10 - 12 de mayo de 2023 - Palma

SP2/d1-009 *Crecimiento***MEJORÍA EN LA TALLA A LOS 2 AÑOS EN NIÑOS PREMATUROS EN LAS DOS ÚLTIMAS DÉCADAS**González García, L.G.¹; Mantecón Fernández, L.²; Suárez Rodríguez, M.²; Fernández Colomer, B.²; Solís Sánchez, G.².¹Hospital Vital Álvarez Buylla, Asturias, España; ²Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.*Introducción*

El crecimiento de los niños prematuros de muy bajo peso al nacer (MBPN) (<1500g) está condicionado por la restricción de crecimiento extrauterino (RCEU) que experimentan en el periodo postnatal inmediato, en relación con la morbilidad neonatal y las dificultades de lograr una nutrición adecuada. La RCEU se asocia además a dificultades de crecimiento a largo plazo. Representa un indicador de calidad asistencial, siendo esperable que a medida que mejora la atención neonatal, se observe una mejora en el crecimiento de los prematuros.

Objetivos

Determinar si ha habido un descenso en la prevalencia de RCEU y una mejora en la talla a los 2 años en niños MBPN en las últimas dos décadas.

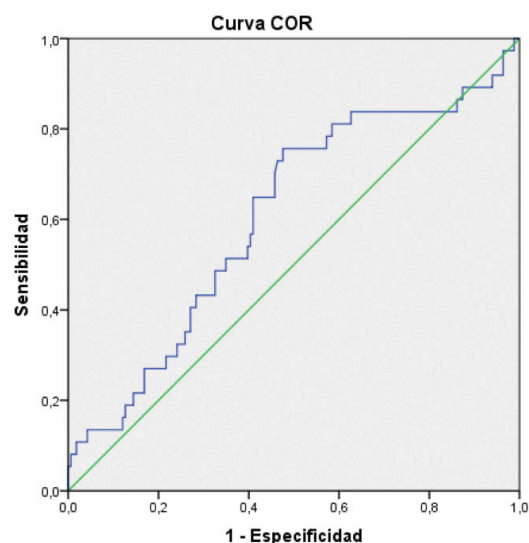
Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo comparativo de dos cohortes (2002-06 y 2013-17) de niños prematuros con MBPN. Se excluyeron aquellos niños con bajo peso para la edad gestacional, cromosomopatías o infección congénita por citomegalovirus. Se calcularon las desviaciones estándar para la somatometría al nacimiento, a los 28 días de vida y al alta hospitalaria (referencias INTERGROWTH-21st) y a los dos años de edad corregida (gráficas de la OMS). Se definió RCEU como la pérdida de más de 1 desviación estándar en el peso entre el nacimiento y el alta hospitalaria. Se calculó la velocidad de ga-

nancia de peso en los primeros 28 días (g/kg/día). Resultados. Se analizaron 112 pacientes en la cohorte 2002-06 y 92 en la cohorte 2013-17. En el segundo quinquenio se observó una disminución de la prevalencia de RCEU (42% vs 15,2%, $p < 0,0001$), un aumento en la velocidad de crecimiento en los primeros 28 días ($5,22 \pm 4,63$ vs $11,038 \pm 7,2$ g/kg/día, $p < 0,0001$) y un aumento del z-score de talla a los 2 años ($-1,12 \pm 1,12$ vs $-0,74 \pm 1,21$, $p < 0,023$) siendo esta mejora de la talla a los 2 años superior en mujeres. La probabilidad de talla baja a los 2 años estuvo directamente relacionada con la menor velocidad de ganancia diaria de peso en los primeros 28 días (AUC=0,606 (IC 95% 0,503-0,708, $p = 0,0045$).

Conclusiones

El crecimiento en el período neonatal y a los 2 años en prematuros de MBPN ha mejorado al comparar dos quinquenios separados en las últimas dos décadas, siendo determinante el crecimiento en los primeros 28 días de vida.



SP2/d1-010 *Crecimiento* RESPUESTA AL PRIMER AÑO DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN NIÑOS CON SÍNDROME DE NOONAN

Herrero García, A.; Mingo Alemany, C.; León Cariñena, S.; Moreno Macián, F.

Hospital Universitario La Fe, Valencia, España.

Introducción

Los niños con síndrome de Noonan (SN) desarrollan clásicamente un hipocrecimiento postnatal proporcionado, lo que condiciona que hasta el 70% de ellos presenten talla baja. La aprobación del uso de hormona de crecimiento (GH) en estos pacientes, ha supuesto una oportunidad para mejorar su talla. Aunque los estudios publicados muestran resultados heterogéneos, la mayoría postulan que el inicio temprano y la larga duración del tratamiento se asocian a un mejor pronóstico de talla adulta.

Objetivo

Revisar la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento en los pacientes con síndrome de Noonan (SN) en un hospital terciario.

Material y métodos

Estudio observacional de cohortes retrospectivo. Se revisan las historias clínicas de pacientes con SN tratados con hormona de crecimiento (GH) en nuestro hospital desde la aprobación como indicación terapéutica en estos pacientes, con al menos un año de seguimiento. Las variables continuas normales se describen como media y desviación estándar (DE).

Resultados

En nuestro centro, se ha indicado tratamiento con GH en 11 pacientes con SN, de los cuales 7 llevan por lo menos un año de tratamiento. La tabla resume las características clínicas de estos pacientes, 4 mujeres y 3 varones. La mutación PTPN11 está presente en 5 pacientes y la mutación BRAF en 2 pacientes. Además del fenotipo característico del SN, presentaban comorbilidades que no suponen contraindicación al tratamiento con GH. La edad media al comienzo del tratamiento es de 10.2 años (4.12 DE). Al inicio del tratamiento los pacientes 1, 3, 4 y 5 están en estadio prepuberal, la paciente 2 presenta Tanner II y los pacientes 6 y 7 presentan Tanner IV. El Z score de talla al inicio del tratamiento tiene una media de -2.69 (0.26 DE). La dosis media de GH es de $33 \pm 1 \mu\text{g/kg/día}$. Tras 1 año de tratamiento con GH la media de Z score de talla es de -2.16 (0.3 DE). La ganancia media de Z score de talla de nuestros pacientes es de 0.53 (0.2 DE). La media de velocidad de crecimiento (VC) el año previo al tratamiento es de $3.87 \pm 1.1 \text{ cm/año}$, mientras que tras un año de tratamiento es de $6.8 \pm 2.3 \text{ cm/año}$. La edad ósea se ha mantenido acorde respecto a la edad cronológica durante el primer año de tratamiento.

No se ha observado ningún efecto secundario asociado al mismo. Los únicos pacientes que han alcanzado talla final comenzaron el tratamiento con GH en estadio de Tanner avanzado, lo que se asocia a peor pronóstico de talla.

Conclusiones

El tratamiento con hormona de crecimiento es seguro y efectivo en los pacientes con Síndrome de Noonan tratados en nuestro centro. La ganancia media de Z score de talla de nuestros pacientes es de 0.53 (0.2 DE) tras un año de tratamiento, dato que coincide con lo descrito en la literatura. La velocidad de crecimiento mejora significativamente tras el inicio de tratamiento con hormona de crecimiento en estos niños. A falta de completar el seguimiento hasta alcanzar talla adulta, el inicio precoz del tratamiento con GH en pacientes con SN parece relacionarse con mayor ganancia de talla.

Tabla I.

| Nº | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|----------------------------|--|-------------------------|-----------------------|----------|---|-------------------------|
| Sexo | ♂ | ♀ | ♀ | ♂ | ♂ | ♂ | ♀ |
| Mutación gen | PTPN11 | PTPN11 | BRAF | BRAF | PTPN11 | PTPN11 | PTPN11 |
| Tanner | I | II | I | I | I | IV | IV |
| Edad (años) | 4.8 | 13.7 | 7.2 | 8.8 | 7.7 | 15.2 | 14.5 |
| Comorbilidad | Trastorno espectro autista | Foramen oval permeable, Linfopenia, TDAH | Estenosis pulmonar leve | Criptorquidia derecha | - | Comunicación interventricular, Trombopatía, Criptorquidia bilateral | Estenosis pulmonar leve |
| Dosis GH ($\mu\text{g/kg/día}$) | 33 | 30 | 33 | 34 | 32 | 33 | 34 |
| Zscore talla diana | -1.87 | -0.44 | +0.32 | -1.59 | ovodon | -1.3 | -0.8 |
| Zscore talla inicio GH | -2.61 | -3.18 | -2.5 | -2.6 | -2.52 | -2.53 | -2.95 |
| Zscore talla tras 1 año de GH | -1.98 | -2.65 | -1.58 | -2.1 | -2.15 | -2.08 | -2.64 |
| Ganancia de Zscore de talla tras 1 año | +0.63 | +0.53 | +0.92 | +0.5 | +0.37 | +0.45 | +0.31 |
| VC previa a GH (cm/año) | 3.4 | 3.3 | 4.3 | 4.5 | 5.2 | 4.6 | 1.8 |
| VC tras 1 año de GH (cm/año) | 8.5 | 6.9 | 9.8 | 8 | 6 | 5.7 | 2.7 |
| Zscore talla final | No datos | No datos | No datos | No datos | No datos | -2.09 | -2.59 |

SP2/d1-011 *Crecimiento*

¿PUEDE UNA SOLUCIÓN DIGITAL MEJORAR LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO MODIFICANDO EL ESTADO EMOCIONAL DE LOS PADRES/CUIDADORES?

Arriba Muñoz, A.¹; Fernández Luque, L.²; García Castellanos, T.¹; Vara Callau, M.¹; Ferrer Lozano, M.¹; Labarta Aizpún, J.I.¹.

¹Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; ²Adhera Health, Zaragoza, Estados Unidos.

Introducción

La necesidad de tener que administrar un tratamiento inyectable por parte de los padres/cuidadores genera frecuentemente problemas emocionales como estrés o ansiedad, que puede afectar a la adherencia de los tratamientos crónicos.

Objetivos

Evaluar el estado emocional de padres/cuidadores de niños tratados con hormona de crecimiento

(GH) que presentan una baja adherencia. Analizar el efecto de una intervención digital (Adhera® Caring Digital Program) sobre la adherencia y el bienestar emocional.

Material y métodos

Se trata de un estudio prospectivo realizado sobre madres/cuidadores encargados de la administración de tratamiento con hormona del crecimiento (GH) mediante un dispositivo automático, a sus hijos afectos de talla baja, que presentan una adherencia <85% en los 6 meses previos (Registro en Clinical Trial:NCT04812665). El programa digital Adhera® Caring Digital Program se adaptó al contexto del tratamiento de GH, incluyendo aspectos diseñados para reducir el estrés de los cuidadores y aumentar la confianza en el manejo del tratamiento (por ejemplo, técnicas de comunicación intrafamiliar, contenidos psico-educacionales, apoyo conductual) a los que los usuarios accedían mediante sus teléfonos móviles. Dicho programa se personaliza automáticamente a las necesidades de los usuarios usando el sistema de personalización Adhera® Health Recommender System. Los participantes firmaron consentimiento informado y realizaron los siguientes cuestionarios: afectividad PANAS, ansiedad-depresión-estrés DASS-21, bienestar general MHC-SF, autoeficacia GSE, calidad de vida relacionada con la salud (KIDSCREEN-10 y QoLISSY) al inicio de la intervención de tres meses. Transcurridos los tres meses se vuelve a valorar la adherencia al tratamiento farmacológico y se repitieron las mismas encuestas iniciales. Se han realizado test de normalidad para poder aplicar los test estadísticos adecuados; se ha considerado significación estadística con $p < 0.05$. El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética.

Resultados

Se han seleccionado 56 padres/cuidadores (51% de los pacientes varones, 48% mujeres y de los participantes 32% varones y 68% mujeres). La edad de los pacientes en el momento del reclutamiento fue de 7.96 ± 3.04 años (rango 1-14 años) (52% DGH, 48% PEG) con un tiempo de 35.32 ± 27.5 meses desde el inicio de GH. La edad media de los cuidadores que respondieron el cuestionario fue de $41,68 \pm 7,34$ años. La adherencia inicial fue de $80 \pm 4.9\%$. En los cuestionarios iniciales se detectó la presencia de estrés en un 23.21% (en grado leve-moderado-severo), ansiedad en un 23.21% (grado leve-moderado-severo) y depresión en un 21.43% (grado leve-moderado-extremadamente severo). Tras la intervención con la solución móvil, se objetiva una mejoría en la adherencia al $88.8 \pm 10.02\%$ ($p = 0.00$), con disminución de los porcentajes de estrés (7.15%), ansiedad (10.72%) y depresión (1.79%) ($p < 0.05$). Además, presentan mejoría de forma significativa en los resultados obtenidos en las encuestas de afectividad, bienestar general, autoeficacia y ca-

lidad de vida relacionada con la salud. Se ha objetivado una gran satisfacción y facilidad de uso de la solución móvil y de sus contenidos.

Conclusiones

Los pacientes pediátricos afectos de enfermedades crónicas dependen de sus padres/cuidadores para la administración de sus tratamientos, por lo que es importante evaluar los problemas relacionados con su salud que pudieran repercutir en los niños. Un tratamiento crónico inyectado con GH puede suponer un estrés en el día a día de sus padres/cuidadores ocasionando una adherencia menor a la deseada y una disminución de efectividad del tratamiento. Por ello, intervenciones mediante soluciones móviles podrían resultar de utilidad para su detección y mejoría tanto de sus síntomas, como de la adherencia al tratamiento de los pacientes pediátricos.

SP2/d1-012 Crecimiento

TALLA BAJA ASOCIADA A SÍNDROME OLIVER-MCFARLANE, UN RETO DIAGNÓSTICO

Royo Gómez, M.; Ghandour Fabre, D.; Swafiri, S.T.; Martínez-Villanueva Fernández, J.; Romo Rosado, M.; De La Orden Izquierdo, E.

Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, Madrid, España.

Introducción

El síndrome Oliver-McFarlane es un trastorno congénito raro, caracterizado por tricomegalia y otros trastornos capilares, atrofia coriorretiniana severa, hipopituitarismo y discapacidad intelectual.

Las deficiencias hipofisarias descritas son déficit de hormona de crecimiento, déficit de TSH y, en la mitad de los casos, hipogonadismo hipogonadotrópico. Desde el primer caso descrito en 1965 se han publicado 7 casos más de éste síndrome.

Descripción del caso

Adolescente de 12 años, seguimiento en consulta de endocrinología por talla baja.

Padres no consanguíneos, sin patología de interés y talla genética 162 cm (-0.35 DE). Hermana melliza con crecimiento normal.

Antecedentes perinatales: embarazo gemelar, cesárea a las 35+6 sem, PRN 1600 g y LRN 42 cm, -2.32 y -2.18 DE respectivamente según Carrasco 2010 (según graficas embarazo gemelar - 1.33 y -1.17 DE).

Además, seguimiento en neuropediatría por discapacidad intelectual y TDHA, tratamiento con metilfenidato.

Desde que inició seguimiento, ha mantenido talla entre -2 y -2.5 DE con VC constante y normal para la edad. Edad ósea retrasada máximo 1 año. A los 8 años presenta estancamiento de la VC con IGF1 baja para la edad, por lo que se realiza test de clonidina con pico de GH 9.6 (normal). Cariotipo 46 XX y gen *SHOX* normal.

A los 11 años y 8 meses presenta nuevo estancamiento ponderoestatural de un año de evolución, con EF: Peso 22 Kg (-2.4 DE), Talla 130.6 cm (-3 DE), IMC 12.9 (-1.97 DE), VC 1 cm/año (-5.4 DE). Fenotipo destaca, tricomegalia, sinofridia, hipertriosis y cabello escaso. Tanner 1. Ante los signos clínicos de talla baja idiopática (TBI), ausencia de desarrollo puberal, fenotipo llamativo y discapacidad intelectual se remite para valoración por genetista, quien solicita estudio molecular de secuenciación masiva para estudio de 846 genes implicados en retraso general del desarrollo y discapacidad intelectual. Obteniendo resultado heterocigosis para las variantes p. Val323Glyfs*71 y p. Met 272Leu en los exones 12 y 11 del gen *PNPLA6*. Dicha variante se asocia a un espectro fenotípico compatible con el Sd Oliver-McFarlane y acorde con el fenotipo de nuestra paciente.

Ante el diagnóstico genético se realiza valoración oftalmológica normal.

En la última revisión se observa inicio de telarquia y mejor VC (5 cm/año). Además, estudio hormonal del eje hipotálamo-hipofisario normal.

Conclusión

Ante la talla baja idiopática, fenotipo peculiar y retraso intelectual de nuestra paciente sospechamos posible causa genética que se confirma con la alteración molecular compatible con Sd de Oliver-McFarlane. Aunque por el momento no presenta patología retiniana.

La asociación de enfermedades raras con talla baja es altamente frecuente, sobre todo la asociada a discapacidad intelectual. Su diagnóstico es un reto habitual en endocrinología pediátrica por los grandes avances de genética molecular y la posibilidad de tratamiento en algunas de ellas. Es importante tener un alto índice de sospecha ya que implica un abordaje multidisciplinario por la asociación frecuente de patología y a su vez, ofrece la posibilidad de realizar consejo genético.

SP2/d1-013 Crecimiento

¿INFLUYE EL ESTADO EMOCIONAL DE LOS PADRES/CUIDADORES EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO?

Sanz Aznar, P.¹; García Duran, A.¹; Fernández Luque, L.²; De Arriba Muñoz, A.¹; Ferrer Lozano, M.¹; Labarta Aizpún, J.I.¹.

¹Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; ²Adhera Health Inc, Palo Alto, Estados Unidos.

Introducción

La administración de tratamientos inyectables de forma diaria por parte de los padres/cuidadores genera situaciones de estrés o ansiedad, que puede afectar a la adherencia al tratamiento y, por tanto, a su respuesta.

Objetivo

Evaluar si el estado emocional de los padres/cuidadores influye en la evolución clínica de los niños tratados con hormona del crecimiento (GH).

Material y métodos

Se trata de un estudio mixto con parte prospectiva y retrospectiva, en el que se han seleccionado 56 pacientes pediátricos en tratamiento con GH, administrado por sus padres/cuidadores, y que presentaban una adherencia inferior al 85%. Tras la firma de consentimiento informado, los padres/cuidadores han rellenado cuestionarios relacionados con su estado emocional (afectividad PANAS, ansiedad-depresión-estrés DASS-21, bienestar general MHC-SF y autoeficacia GSE) tanto al inicio del estudio como 3 meses después del uso de una herramienta digital diseñada para ayudarles en la gestión de las emociones. Se han recogido variables antropométricas (peso, talla y velocidad de crecimiento, todos ellos en valores absolutos y desviaciones estándar) 6 meses previos al inicio de GH, al inicio del tratamiento, al incluirlos en el estudio y 6 meses después. Además, se ha recogido el porcentaje de adherencia al tratamiento al inicio del estudio y a los 6 meses. Se ha analizado la relación entre las respuestas de los padres/cuidadores en los cuestionarios y el crecimiento de los niños.

Se ha realizado estudio estadístico descriptivo e inferencial y el estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética.

Resultados

De los 56 pacientes seleccionados el 50% se corresponde con varones, siendo el 68% de los cuidadores de sexo femenino. La edad media de los niños en el momento del reclutamiento fue de 7.96 ± 3.04 años (rango 1-14 años) (52% DGH, 48% PEG) con un tiempo de 35.32 ± 27.5 meses desde el inicio de GH. La edad media de los cuidadores que respondieron el cuestionario fue de 41.68 ± 7.34 años. La adherencia media al tratamiento al inicio del estudio fue del 80%, mientras que a los 3 meses aumentó hasta un 88,75%. Se ha obtenido una correlación positiva entre la puntuación en la escala PANAS de afecto positivo al inicio del estudio con la edad del menor en el momento del inicio del estudio ($r = 0.270$, $p = 0.044$) y con la talla en este momento ($r = 0.272$, $p = 0.043$); por el contrario, se ha observado

que una puntuación más alta en la escala PANAS de afecto negativo se relaciona con menor velocidad de crecimiento ($r = -0.275$, $p = 0.042$) y con una menor ganancia en talla desde 6 meses antes del inicio del tratamiento hasta el momento de la inclusión en el estudio ($r = -0.312$, $p = 0.019$). Es importante reseñar que la duración del tratamiento con GH no ha influido en las puntuaciones obtenidas en las diferentes escalas.

Conclusiones

El estado de ánimo de los padres/cuidadores de niños tratados con GH parece influir en la respuesta al tratamiento; así, un estado de ánimo positivo se asocia con un mayor incremento de talla de su hijo, mientras que un estado de ánimo negativo podría relacionarse con una peor respuesta.

SP2/d1-014 Crecimiento

TALLA BAJA SECUNDARIA A UNA NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN PAPP2. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO GENÉTICO EN PACIENTES CON TALLA BAJA Y NIVELES NORMALES/ALTOS DE IGF1

Nso Roca, A.P.¹; Sánchez Ferrer, F.¹; Ferrández Mengual, D.²; Cortés Ruiz, A.¹; Herrero Sellés, A.¹.

¹Hospital Universitario San Juan de Alicante, San Juan de Alicante, España; ²Hospital de Villajoyosa, Villajoyosa, España.

Introducción

Una causa poco frecuente de talla baja es la baja biodisponibilidad de la IGF1. La GH estimula la producción de IGF, IGFBP y ALS en el hígado, siendo IGF1 libre el principal factor estimulante del crecimiento lineal. Para liberar IGF1 del complejo ternario que forma junto con IGFBP y la proteína ALS, PAPP2 escinde las IGFBP. Las mutaciones en el gen PAPP2 se han relacionado recientemente con talla baja e IGF1 total elevada, pero bajos niveles de IGF1 libre. Aportamos un caso de talla baja secundaria a mutación en el gen PAPP2 no descrita previamente.

Descripción del caso

Se trata de una niña de 10 años y 5 meses que es remitida a consultas de Endocrinología Infantil por talla baja. Es la segunda hija de padres no consanguíneos de origen español. La talla diana es 155 cm (-1.21 SDS) con una talla materna de 149 cm (-2.53 SDS) y paterna de 173 cm (-0.7 SDS). La somatometría al nacimiento fue en el límite bajo de la normalidad. A las 39 semanas de edad gestacional, peso de 2460 g (-1.95 SDS); talla 46.5 cm (-1.77 SDS); perímetro cefálico 32.5 cm (-1.21 SDS). A la exploración física, se objetiva talla de 129.5 cm (-1.97 SDS); peso 20.8 kg (-2.12 SDS); IMC 11.9 (-1.98 SDS); índice de Waterlow 67% y velocidad de crecimiento de 7 cm/a (1 SDS). Fenotípicamen-

te, se objetiva un aspecto microsómico, retrognatia y dedos finos y largos. Se solicita cariotipo y estudio del gen SHOX que resultan normales. El estudio analítico revela función tiroidea normal, anticuerpos antitransglutaminasa negativos e IGF1 de 332 ng/mL (0.96 SDS para sexo y edad). La edad ósea era acorde. Se realiza test de generación de GH que resulta normal. Dada la normalidad de las pruebas y el antecedente de talla baja familiar, se decide seguimiento, presentando buena velocidad de crecimiento inicial. Dejan de acudir a las revisiones hasta los 15 años en que presenta un fenotipo similar, con talla de 145 cm (-2.6 SDS); peso 31.7 kg (-2.25 SDS); IMC 15 (-1.68 SDS), por lo que se solicita estudio genético que objetiva la variante heterocigota c.2772C>A; p.(Cys924) en el gen PAPP2, no descrita con anterioridad en las bases de datos. La densitometría lumbar detecta un Z score -2.1 SDS. Dada la edad ósea avanzada en ese momento, se decidió no iniciar ningún tratamiento.

Conclusiones

El gen PAPP2 codifica un miembro de la familia de las metaloproteinasas de metcincina, la papalisina. Esta proteína es un regulador local de la disponibilidad de IGF1 y alteraciones a este nivel se asocian con talla baja tipo Dauber-Argente, de patrón autosómico recesivo. Se caracteriza por un retraso progresivo del crecimiento postnatal, microcefalia moderada, huesos largos delgados y una disminución leve de la densidad ósea, como en el caso de nuestra paciente. Los pacientes tienen niveles circulantes normales o elevados de IGF1 total, aunque, la IGF1 libre sea baja. Los avances en nuestra comprensión de la talla baja enfatizan la importancia de realizar estudios genéticos en más pacientes, no sólo en tallas bajas graves. La deficiencia de PAPP2 está probablemente infradiagnosticada y es una entidad a tener en cuenta en pacientes con talla baja e IGF1 total normal o elevada ya que son pacientes que podrían beneficiarse de tratamiento con IGF1 recombinante.

SP2/d1-015 Crecimiento

DÉFICIT DE SUBUNIDAD ÁCIDO-LÁBIL. ¿CUÁNDO SOSPECHARLO?

Bravo Matilla, V.; Fenoy Rodríguez, A.; Momblán De Cabo, J.; Machí Castañer, I.; Gómez Llorente, J.L.; García Escobar, I.

Hospital Torrecárdenas, Almería, España.

Introducción

La deficiencia de la subunidad ácido-lábil se caracteriza por concentraciones séricas severamente reducidas del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-1). La fisiopatología se debe a mutaciones que inactivan el gen que codifica el ALS (IGFALS; 16p13.3) y es de herencia autosómica recesiva. La

prevalencia de esta enfermedad es $<1/1000000$. Se han descrito 21 casos con 16 diferentes mutaciones que afectan el *IGFALS*. La importancia de conocer esta enfermedad radica en que debido a su baja prevalencia se necesita una alta sospecha diagnóstica y conocer los hallazgos analíticos que presenta para poder llegar a un diagnóstico, el cual se obtiene mediante estudio genético. Desafortunadamente a día de hoy no hay tratamiento posible para estos pacientes.

Descripción del caso/evolución

Nuestro paciente, de origen marroquí, tenía como antecedentes familiares talla baja de padre ($<p1$) y de madre ($p7$), ambos primos hermanos, y hermanos de talla normal. Al nacimiento (a término) tenía un peso y una longitud por debajo del percentil 1. Se perdió el seguimiento del niño sano y fue derivado a la consulta de endocrinología infantil a los 9 años y 6 meses al detectar persistencia de talla en $<p1$ con -3.35 DE (117 cm) y velocidad de crecimiento $<p20$. Aportaba un test de ejercicio que era normal, no siendo sugerente de déficit de hormona del crecimiento (GH). La edad ósea tenía un retraso de 2 años. Destacaban niveles bajos reiterados de IGF-1 (20.6 ng/mL) y de proteína 3 fijadora del factor de crecimiento insulinoide (IGFBP3) con cifras $<0.5\mu\text{g/mL}$. En cuanto al estadio sexual se encontraba pre-púber.

Se confirmó un cariotipo normal 46XY y se solicitó estudio genético. En este se obtuvo una variante presumiblemente patológica p.Tyr500Ter en el gen *IGFALS* en homocigosis, las alteraciones del cual se relacionan con déficit de la subunidad ácido-lábil. Actualmente tiene 11 años y tiene una talla de 122.8 cm ($p < 1$, -3.56 DE). Está en seguimiento por nuestra especialidad sin tratamiento.

Conclusiones

El déficit de ALS es una enfermedad poco frecuente que cursa con talla baja muy patológica con niveles de IGF-1 e IGFBP3 anormalmente bajos y respuesta de estímulo a GH normal. Se suele heredar de forma homocigota, aunque a veces se presenta en heterocigosis por mutaciones que anulan el ALS por completo; por ello hay que tener más sospecha diagnóstica en casos de consanguinidad familiar como nuestro paciente. Suele asociar pubertad retrasada, hiperinsulinemia e insulinoresistencia. No existe tratamiento eficaz por el momento y son necesarios más estudios para evaluar la eficacia de la GH humana recombinante e IGF-1 recombinante humana. Se debería establecer como finalidad tratar de evitar las consecuencias metabólicas, óseas y sobre el desarrollo sexual para mejorar la calidad de vida y evitar los tratamientos inefectivos.

SP2/d1-016 Crecimiento

PERCEPCIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA DE NIÑOS AFECTOS DE TALLA BAJA POR PARTE DE SUS PADRES/CUIDADORES Y SU RELACIÓN CON LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO

García Durán, A.M.¹; Sanz Aznar, P.¹; Fernández Luque, L.²; Vara Callau, M.¹; Labarta Aizpún, J.I.¹; De Arriba Muñoz, A.¹.

¹Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; ²Adhera Health, Inc, Palo Alto, CA, Estados Unidos.

Introducción

El tratamiento con hormona de crecimiento (GH) en niños supone una carga para sus padres o cuidadores al ser los responsables de su administración, pudiendo afectarles en la percepción de la calidad de vida de sus hijos, influyendo en la adherencia al tratamiento y por tanto en la respuesta al mismo.

Objetivos

Evaluar si la percepción de los padres/cuidadores de niños tratados con GH influye la adherencia y la respuesta al tratamiento y analizar si los cambios que se puedan producir en dicha percepción podría modificarlos.

Material y métodos

Estudio mixto con parte prospectiva y retrospectiva realizado en una muestra de 56 pacientes en edad pediátrica tratados con GH con una adherencia $<85\%$. Tras la entrega del consentimiento informado, los padres/cuidadores rellenaron unas encuestas relacionadas con la calidad de vida de los pacientes (Kidscreen-10 y QoLissy), repitiéndola 3 meses después, tras el uso de una herramienta digital diseñada para ayudarles en la gestión de los problemas y emociones relacionados con el tratamiento. Además, se recogieron datos antropométricos de peso, talla y velocidad de crecimiento 6 meses antes del inicio de GH, al inicio del tratamiento, al inicio del estudio y 6 meses después, así como el porcentaje de adherencia en el reclutamiento y a los 6 meses. Se ha realizado un estudio estadístico, considerando significación estadística cuando $p < 0.05$. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética.

Resultados

Se reclutó a una muestra de 56 pacientes, (50% sexo femenino), con una edad media de $7,96 \pm 3,04$ años (rango 2,5-14,8). Los padres/cuidadores que respondieron la encuesta tienen $41,68 \pm 7,34$ años y fueron en su mayoría mujeres (68%). El tiempo de tratamiento al inicio del estudio era de $37,7 \pm 27,8$ meses y la adherencia del $80,09 \pm 4,86\%$. Existe una tendencia a disminuir la adherencia con la duración del tratamiento ($r = -0.23$ $p = 0.088$). Al inicio del estudio, los cuidadores de pacientes que presentaban una mejor respuesta (valorada como ma-

por velocidad de crecimiento y mayor ganancia de talla desde el inicio del tratamiento) gestionan mejor todo lo relacionado con la carga diaria del tratamiento ($r = 0.288$ $p = 0.033$; $r = 0.337$ $p = 0.011$, respectivamente). Además, la mayor ganancia de talla desde el inicio del tratamiento hace que perciban una mejor calidad de vida de forma general ($r = 0.334$ $p = 0.043$) y mejor afrontamiento de los problemas secundarios a la talla baja ($r = 0.279$ $p = 0.039$). Por otro lado, destaca que a menor edad de los pacientes los padres se muestran más afectados por la carga del tratamiento ($r = -0.316$ $p = 0.018$). En la segunda visita a los 3 meses, tras el uso del dispositivo digital, mejora la adherencia ($88,75 \pm 10,03\%$, $p = 0.00$) y no se observan cambios significativos en la percepción de calidad de vida.

El aumento de adherencia entre los dos momentos de estudio no se acompaña de modificación de las variables de crecimiento.

Conclusiones

Una mejor respuesta al tratamiento con GH se asocia con una mejor calidad de vida percibida por los padres/cuidadores de los niños tratados. Las áreas con mejores resultados son las relacionadas con la gestión diaria del tratamiento y con el afrontamiento de los problemas surgidos por el hecho de tener una talla baja.

SP2/d1-017 Crecimiento

ANÁLISIS DE LA RESPUESTA EL PRIMER AÑO DE TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO EN PACIENTES PREPUBERALES CON TALLA BAJA IDIOPÁTICA

Mesas Aróstegui Aróstegui, M.A.¹; Martínez-Aedo Ollero, M.J.²; López Siguero, J.P.².

¹Hospital de Alta Resolución de Guadix, Guadix, España; ²Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España.

Introducción

Se considera talla baja idiopática (TBI) aquella en 2 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media para edad, sexo y población, sin evidenciar anomalías sistémicas, endocrinas, nutricionales o cromosómicas. En nuestro país, el tratamiento con hormona de crecimiento (rhGH) en TBI se hace como uso compasivo en casos seleccionados. Se han sugerido como predictores de respuesta, el mayor déficit de talla con respecto a talla diana, tratamiento precoz (niños <10 años, niñas <9 años), y el mayor aumento de IGF-1.

Objetivo

Caracterización clínica y analítica de una cohorte de pacientes prepuberales tratados de forma compasiva con rhGH.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo de carácter retrospectivo que analiza la respuesta el primer año de tratamiento con rhGH en pacientes prepuberales con TBI en un hospital de tercer nivel.

Se recogen 30 pacientes según criterios de inclusión (TB patológica (> -2.5 DE), velocidad de crecimiento disminuida, respuesta normal en test de estímulo de GH, cariotipo normal en mujeres, gen *SHOX* negativo, edad ósea retrasada), excluyendo tratados en pubertad y pacientes con falta de seguimiento. Para los datos antropométricos se han utilizado los estándares de crecimiento del Estudio Español de crecimiento 2.010, la IGF-1 se expresa en DE y la edad ósea se valora mediante método de Greulich y Pyle. Para evaluar diferencias entre grupos se ha empleado la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney. El análisis estadístico se hizo con software IBM SPSS 26.

Resultados

De los 30 pacientes, se seleccionaron 25, 68% varones (n 17) y 32% mujeres (n 8), 3 pacientes se descartaron por iniciar pubertad durante el primer año de tratamiento, un paciente no llegó a iniciarlo y otro debutó con DM tipo 1 tras pocas semanas. La edad de inicio del tratamiento fue de $9,25 \pm 1,62$ años, ($9,20 \pm 1,85$ varones, $9,34 \pm 1,05$ mujeres), la media en el pronóstico de talla genética estaba en $-1,20 \pm 0,84$ DE. Todos recibieron dosis de rhGH entre $0,33-0,40$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, 25 de ellos durante un año, 18 durante un segundo año y 12 han completado 3 años.

La talla inicial estaba en $-3,14 \pm 0,36$ DE, ($-3,10 \pm 0,39$ varones, $-3,23 \pm 0,30$ mujeres), mejorado a $-2,60 \pm 0,42$ el primer año, a $-2,41 \pm 0,41$ el 2º año, y a $-2,18 \pm 0,52$ el 3º año, y a pesar de la variabilidad individual, la respuesta grupal presenta aumento significativo en la ganancia de talla. Sólo se retiró el tratamiento en un paciente por falta de respuesta.

La velocidad de crecimiento pasó de $-1,58 \pm 0,91$, a $1,74 \pm 1,91$ y aunque el tamaño muestral no permite establecer diferencias estadísticas significativas por sexo, fue mejor en varones ($1,85 \pm 2,13$), que en mujeres ($1,49 \pm 1,52$) (Tabla 1).

Los niveles de IGF-1 aumentaron de $0,06 \pm 0,53$ DE a $1,99 \pm 0,84$ y la progresión de edad ósea fue variable, sin encontrar significación estadística (de $6,64 \pm 1,53$ años a $8,42 \pm 1,88$). Salvo el paciente que debutó con DM, no se observaron efectos secundarios.

Conclusiones

El tratamiento con rhGH en TBI se plantea de forma excepcional y la respuesta es variable. La cohorte

analizada en este estudio presenta mejoría en la talla desde el primer año de tratamiento, considerando que partían de talla muy patológica, por lo que es importante seleccionar los pacientes que puedan beneficiarse de tratamiento.

SP2/d1-018 Crecimiento SÍNDROME KBG: SERIE DE CASOS

Porter Almaraz, M.T.; Mora Palma, C.; Escudero Reina, L.; Barreda Bonis, A.C.; Itza Martín, N.; González Casado, I.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

El síndrome KBG es una enfermedad rara (prevalencia $1 < 1000000$) de herencia autosómica dominante que debuta en la infancia y se caracteriza por rasgos faciales particulares (cara triangular, cejas anchas, hipertelorismo, orejas y puente nasal prominentes, filtrum largo plano y labio superior delgado), macrodoncia de los incisivos centrales superiores permanentes, anomalías esqueléticas (costales, vertebrales, braquidactilia y clinodactilia del quinto dedo de la mano) y retraso en el desarrollo o discapacidad intelectual con alteraciones de la conducta. También pueden asociar talla baja, hipoacusia, anomalías palatinas, pubertad precoz, malformaciones del sistema nervioso central y cardiopatía.

Está causado por variantes de pérdida de función del gen *ANKRD11*, situado en el cromosoma 16 (16q24.3), que juega un papel fundamental en la regulación de la cromatina, controlando la expresión génica durante el desarrollo neural.

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos y en la confirmación genético-molecular.

Objetivos

Describir las características clínicas, analíticas y genéticas de los pacientes pediátricos con síndrome KBG que realizan seguimiento en el servicio de Endocrinología de un hospital terciario.

Materiales y métodos

Estudio observacional retrospectivo descriptivo en el que se incluyen 6 pacientes diagnosticados de síndrome KBG entre 2016 y 2022.

Resultados

Presentamos seis pacientes (rango de edad actual 2-15 años) con síndrome de KGB, 50% mujeres y 50% varones. Ninguno con familiares afectados. La mediana del peso al nacimiento fue de 2400 g (RIQ 700 g) y la mediana de la talla al nacimiento 47 cm (RIQ 2,75), siendo 2/6 (33%) pequeños para la edad gestacional. Durante el seguimiento, 5/6 (83%) presentaron talla baja (rango talla 0.96 a -3.9 DE)

en algún momento, que se recuperó a lo largo de la evolución en tres de ellos. Aún no han alcanzado talla final. Se realizó estudio de edad ósea en 5/6 (83%), encontrándose retrasada en todos, con una mediana de retraso de 2 años y 3 meses (RIQ 10 meses) con respecto a la edad cronológica. Se encontraron alterados los factores de crecimiento en el 50% (2/6 presentaban IGF1 inferior a -2 DE, 1/6 IGFBP3 inferior a -2 DE y 3/6 un cociente IGF-1/IGFBP3 inferior -2 DE), ninguno recibió tratamiento con hormona de crecimiento.

Todos presentaban el fenotipo característico del síndrome. Un 67% (4/6) tenían anomalías esqueléticas (escoliosis, craneosinostosis, braquidactilia, campodactilia o displasia de cadera). Todos presentaban discapacidad intelectual o retraso global del desarrollo y el 67% (4/6) asociaban dificultades en la lectoescritura, el 33% (2/6) trastorno por déficit de atención e hiperactividad, ninguno se diagnosticó de trastorno del espectro autista. Se realizó resonancia magnética cerebral en el 50%, sin hallazgos relevantes.

Ningún varón presentó criptorquidia; se objetivaron anomalías renales en 2/6 (33%). Dos desarrollaron otitis media aguda de repetición y uno asociaba hipoacusia. Dos precisaron seguimiento por oftalmología por déficits visuales (hipermetropía, ambliopía, estrabismo).

En todos se dispone de confirmación genético-molecular, identificándose una variante patogénica en el gen *ANKRD11* compatible con síndrome KBG. Uno de ellos, asociaba además una deleción en la región 22q11, el cual también presentó insuficiencia velopalatina con alteraciones en la fonación y deglución, y alteraciones gastrointestinales, neurológicas y cardiológicas.

Conclusiones

El síndrome KBG es una entidad muy rara, con escasas series de casos publicados en la literatura. El espectro clínico es amplio y variable, siendo necesario un manejo multidisciplinar.

SP2/d1-019 Crecimiento SÍNDROME DE PRADER-WILLI: EVOLUCIÓN CON TRATAMIENTO DE HORMONA DEL CRECIMIENTO

Moreno De Guerra Beato, M.T.¹; Salamanca Fresno, L.¹; De Cos Igartua, M.²; Mora Palma, C.¹; Barreda Bonis, A.C.¹; González Casado, I.¹.

¹Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ²Hospital Infanta Cristina, Parla, España.

Introducción

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es una disfunción hipotálamo-hipofisaria con interés endocrinológico

Tabla I.

| Estadísticos descriptivos | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|----|----------|----------------|----------------------------|----|----------|----------------|-----------------------------|----|----------|----------------|-----------------------------|----|----------|----------------|
| | N | Media | Desv. estándar | | N | Media | Desv. estándar | | N | Media | Desv. estándar | | N | Media | Desv. estándar |
| Talla previo tto | 20 | -2,4580 | 1,59488 | Talla 1 año tto | 20 | -1,5015 | 1,10818 | Talla 3 años tto | 14 | -0,8393 | 1,07991 | Talla última vis | 14 | -0,4429 | 1,09311 |
| IMC previo tto | 20 | 0,4845 | 1,98888 | IMC 1 año tto | 20 | 0,6205 | 1,51403 | IMC 3 años tto | 14 | 0,8507 | 1,59845 | IMC última vis | 14 | 1,1593 | 1,83244 |
| DMO grasa previo tto | 15 | 40,9533 | 5,63533 | DMO 1 año tto | 18 | 34,0722 | 11,89843 | DMO 3 años tto | 10 | 38,7400 | 8,59033 | DMO última vis | 10 | 40,0700 | 7,38678 |
| HOMA previo tto | 18 | 0,4744 | 0,36971 | HOMA 1 año tto | 15 | 1,0240 | 0,65810 | HOMA 3 años tto | 10 | 1,4480 | 1,21493 | HOMA última vis | 14 | 2,2157 | 1,94978 |
| HbA1c previo tto | 18 | 5,1111 | 0,23235 | HbA1c 1 año tto | 15 | 5,1887 | 0,25598 | HbA1c 3 años tto | 9 | 5,2333 | 0,19385 | HbA1c última vis | 10 | 5,4800 | 0,18135 |
| Colesterol total previo tto | 19 | 170,3158 | 27,87084 | Colesterol total 1 año tto | 19 | 182,1053 | 35,03791 | Colesterol total 3 años tto | 10 | 164,8000 | 28,77422 | Colesterol total última vis | 13 | 180,1538 | 30,77295 |
| LDL previo tto | 17 | 110,4118 | 27,98227 | LDL 1 año tto | 17 | 123,8235 | 38,32829 | LDL 3 años tto | 9 | 108,2222 | 22,43757 | LDL última vis | 13 | 118,3077 | 32,71183 |
| Triglicéridos previo tto | 17 | 68,0000 | 19,40381 | Triglicéridos 1 año tto | 17 | 71,1785 | 15,63344 | Triglicéridos 3 años tto | 9 | 65,5556 | 18,51426 | Triglicéridos última vis | 12 | 80,5000 | 35,11928 |
| IGF1 previo tto | 17 | -1,6741 | 2,56808 | IGF1 1 año tto | 20 | 1,2030 | 1,11166 | IGF1 3 años tto | 10 | 1,7610 | 0,64755 | IGF1 última vis | 13 | 0,9708 | 0,92644 |
| BP3 previo tto | 19 | 0,5311 | 0,73339 | BP3 1 año tto | 20 | 1,6830 | 0,58839 | BP3 3 años tto | 10 | 1,5890 | 0,37828 | BP3 última vis | 13 | 1,2831 | 1,19297 |
| TSH previo tto | 20 | 2,1130 | 1,33819 | TSH 1 año tto | 20 | 1,8475 | 0,94972 | TSH 3 años tto | 10 | 1,5310 | 0,98077 | TSH última vis | 13 | 1,4208 | 0,75353 |
| T4 previo tto | 20 | 1,0435 | 0,13248 | T4 1 año tto | 20 | 1,0270 | 0,11680 | T4 3 años tto | 10 | 1,1680 | 0,22722 | T4 última vis | 13 | 1,0646 | 0,08452 |

debido a su frecuente asociación en la edad pediátrica con obesidad severa, talla baja, hipogonadismo e hipotiroidismo entre otros. El manejo incluye principalmente medidas dietéticas y de ejercicio físico así como terapia con hormona de crecimiento (GH) dada la alta prevalencia de déficit en estos pacientes junto con un potencial beneficio asociado en la composición corporal grasa.

Objetivos

Evaluar el beneficio del tratamiento con GH sobre diferentes parámetros antropométricos, analíticos y radiológicos.

Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo que recoge 20 pacientes (7 varones y 13 mujeres) con SPW confirmado genéticamente y sospecha por criterios de Holl. Se administró tratamiento con GH en todos los pacientes evaluando su efecto sobre diferentes parámetros en 1 y 3 años tras el inicio de la misma, así como en su última revisión hospitalaria. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 29.0 utilizando el test de Wilcoxon para las variables cuantitativas y la prueba de Mc Nemar para las variables cualitativas. Se han recogido a su vez posibles comorbilidades.

Resultados

Los principales datos obtenidos se recogen en la tabla adjunta expresados en media y desviación estándar. El 47 % presentaban delección paterna en 15q11-q13 y el 53 % un patrón de disomía uniparental materna. La dosis media de GH al inicio del tratamiento fue de 0,82 mg/m2/día y la edad media de inicio fueron 3.51 años. Un 10% de los pacientes precisaron amigdalectomía, un 15% adenoidecto-

mía y un 10% ambas. La polisomnografía al inicio del tratamiento era normal en 8 pacientes (40%), 2 presentaban SAHOS leve, 2 moderado y 1 grave. Se observan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en el incremento de talla e IGF1 al año, 3 años y revisión final, así como en la mejoría en el % de masa grasa al año y a los 3 años del inicio (no en la revisión final). Se encuentran también diferencias estadísticamente significativas en el incremento de HbA1c ($p = 0.016$ primer año; $p = 0.042$ tercer año; $p = 0.003$ última visita), y el incremento de HOMA ($p = 0.017$; $p = 0.017$; $p = 0.002$, respectivamente). No se encuentran diferencias significativas en el perfil lipídico. En cuanto a las variables cualitativas (SOG alterado, tratamiento con levotiroxina al inicio en 6 pacientes y aparición de escoliosis) no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, salvo por la escoliosis en la última visita. Ningún paciente presentaba escoliosis al inicio, mientras que 7 pacientes lo sufrían al final con una diferencia significativa ($p = 0.031$).

Discusión

- Tal y como se describe en la literatura, en nuestro estudio a pesar de que los datos presentan una amplia dispersión, se observa una mejoría en la talla en los pacientes con síndrome de Prader Willi con el tratamiento con GH. Además, mejoran inicialmente el porcentaje de masa grasa.
- Deben monitorizarse estrechamente los niveles de IGF1, glucemia, escoliosis y SAOS entre otros datos durante el seguimiento.

SP2/d1-020 Crecimiento
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS Y MOLECULARES DE PACIENTES CON VARIANTES EN HETEROCIGOSIS EN ACAN: AMPLIACIÓN DE LA PRIMERA COHORTE ESPAÑOLA Y DESCRIPCIÓN DE CUATRO PACIENTES CON DELECCIONES EN EL GEN

Sentchordi Montané, L.¹; Modamio Høybjør, S.²; Díaz González, F.²; Barreda Bonis, A.C.³; Prieto Matos, P.⁴; Domínguez Riscart, J.⁵; Carcavilla Urquí, A.³; Bezanilla López, C.⁶; Alcón Saez, J.J.⁷; Cancela Muñiz, V.⁸; Romero Moreno, L.¹; Corredor Andrés, B.⁹; Lechuga Sancho, A.¹⁰; Barcia Ramírez, A.¹¹; Sánchez Garre, M.C.¹²; Murillo Vallés, M.¹²; Gómez Vida, J.M.¹³; Lázaro Rodríguez, I.¹⁴; González Jimeno, A.¹⁵; Gómez Vergaz, A.¹⁶; Quílez Simón, C.³; Nevado Blanco, J.²; Parrón Pajares, M.³; Riaño Galán, I.¹⁷; González Casado, I.³; Heath, K.E.².

¹Hospital Infanta Leonor, Madrid, España; ²INGEMM, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ³Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ⁴Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España; ⁵Hospital del S.A.S. Punta de Europa, Algeciras, España; ⁶Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, España; ⁷Consortio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España; ⁸Hospital Universitario Donostia, Donostia, España; ⁹Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España; ¹⁰Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España; ¹¹Hospital Virgen de Valme, Sevilla, España; ¹²Hospital de Terrasa, Barcelona, España; ¹³Hospital San Cecilio, Granada, España; ¹⁴Hospital Doce de Octubre, Madrid, España; ¹⁵Hospital la Mancha Centro, Alcázar de San Juan, España; ¹⁶Hospital severo Ochoa, Leganés, España; ¹⁷Hospital Central de Asturias, Oviedo, España.

Introducción

La generalización de los estudios moleculares permite en la última década la descripción de variantes en genes implicados en la condrogénesis como parte de la etiología de la talla baja en multitud de pacientes. Las variantes en heterocigosis en ACAN ocupan el segundo lugar en frecuencia por detrás de SHOX. En el presente trabajo ampliamos la cohorte de pacientes con variantes en heterocigosis en ACAN diagnosticados en el INGEMM publicada con anterioridad.

Objetivos

1. Caracterización clínica, radiológica y molecular de pacientes con variantes en heterocigosis en ACAN.
2. Descripción de cuatro pacientes con talla baja y anomalías esqueléticas y delecciones en ACAN.

Material y métodos

Se envió un formulario de recogida de datos clínicos y radiológicos a los facultativos responsables de

pacientes con variantes en heterocigosis en ACAN diagnosticados en el INGEMM entre 2014 y 2022. Dichos pacientes habían sido remitidos por talla baja y anomalías esqueléticas. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSSv22.

Resultados

Se analizaron los datos clínicos, radiológicos y moleculares de 38 pacientes (60.5% mujeres, 39.5% hombres). Las variantes presentes fueron clasificadas como patogénicas (P) o probablemente patogénicas (LP) en el 50% de los casos (n = 19) y variantes de significado incierto (VUS) en el 50% restante (n = 19). Se comprobó que las variantes fueron heredadas de un progenitor en 94% de los casos (n = 32; 43% materna y 57% paterna) mientras que en dos casos fueron variantes de novo. Las características clínicas y radiológicas de la cohorte se resumen en la tabla anexa. Se recogieron datos de 40 familiares de 33 probandos (47.5% varones y 52.5% mujeres), cuya media \pm desviación estándar (DE) de talla fue -3.58 DE ± 1.1 ($-5.93/-1.79$) en varones y -2.79 ± 1.67 ($-5.38/0.15$) en mujeres. Entre ellos 38.5% padecen osteoartritis precoz, 16.7% han precisado artroplastia y 32% presentan discopatía vertebral.

En cuatro pacientes se detectaron delecciones del gen (completa en tres casos e intragénica en otro). El fenotipo encontrado en los adultos destaca por talla baja moderada/severa en adultos ($-5.5/-3$ DE), dolores osteoarticulares progresivos y/o artropatía precoz en 3 de 4 familias. Los niños afectados de la delección presentan talla baja de gravedad variable sin desproporción corporal ni anomalías esqueléticas en la serie ósea.

Conclusiones

1. La maduración esquelética adelantada no es constante en los pacientes con variantes en heterocigosis en ACAN; sin embargo los pacientes con variantes patogénicas no presentan retraso en la edad ósea en la cohorte estudiada.
2. La braquidactilia y la frente abombada son los rasgos clínicos más frecuentes en los pacientes con variantes en heterocigosis en ACAN.
3. No hemos encontrado osteocondritis disecante en pacientes con variantes de significado incierto en ACAN.
4. La edad de la menarquia en mujeres con variantes en heterocigosis en ACAN no está adelantada en la cohorte estudiada.
5. Las familias con delecciones en ACAN presentan con un fenotipo más grave y homogéneo.

Tabla I. Características clínicas y radiológicas de la cohorte de pacientes con variantes en heterocigosis en ACAN.

| MEDIA ± DE MEDIANA RANGO | COHORTE (n=38) | VARIANTES P/LP (n=19) | VUS (n=19) |
|--|--|--|--|
| Edad (años) | 7 ± 8.58 4.1 (46/0.4) | 6.3 ± 6.8 3.6 (25/4) | 7.6 ± 10.1 4.6 (46/9) |
| Longitud recién nacido (DE) | -1.67 ± 1 -1.7 (-3.24/0.7) | -1.9 ± 0.7 -1.85 (-0.5/-3.2) | -1.4 ± 1.1 -1.4 (0.7/-3.1) |
| Talla diana (DE) | -1.87 ± 1.32 -1.99 (-4.3/2.57) | -2.2 ± 0.8 -2.2 (-3.42/-0.35) | -1.6 ± 1.6 -1.9 (-4.3/2.57) |
| Talla (DE) | -3.09 ± 0.86 -2.88 (-5.94/-1.72) | -3.19 ± 0.73 -3.18 (-4.4/-1.9) | -2.98 ± 0.98 -2.84 (-5.94/-1.72) |
| Edad ósea | Retrasada 19% Acorde 49% Adelantada 32% | Acorde 58% Adelantada 42% | Retrasada 39% Acorde 39% Adelantada 22% |
| Diferencia edad ósea-edad cronológica (años) | -0.1 ± 1.3 -0.1 (-2.6/2.4) | 0.5 ± 1 0.3 (-1.3/2.4) | -0.1 ± 1.4 -0.1 (-2.6/1.9) |
| Estadio Tanner (1-5) | 79% Tanner 1 3% Tanner 2 5% Tanner 3 13% Tanner 5 | 73% Tanner 1 5% Tanner 2 5% Tanner 3 17% Tanner 5 | 85% Tanner 1 0% Tanner 2 5% Tanner 3 10% Tanner 5 |
| Edad de menarquia (años) n=10 | 12.7 ± 0.95 12.9 (11/14) | 12.7 ± 1 12.7 (12/13) | 12.7 ± 1 12.9 (11/14) |
| Frente abombada | 18/22 60.6% | 11/7 61% | 9/15 60% |
| Raíz nasal plana | 13/33 39% | 5/18 28% | 8/15 53% |
| Hipoplasia malar | 6/33 18% | 3/15 17% | 3/15 20% |
| Braquidactilia | 20/37 45% | 9/19 47% | 11/18 44% |
| Osteocondritis disecante | 2/32 6% | 2/18 11% | 0/14 0% |
| Otras anomalías esqueléticas | 17/38 44% | 9/19 49% | 8/19 42% |

SP2/d1-021 Crecimiento**HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO FAMILIAR SECUNDARIO A MUTACIONES EN FGFR1**

Salamanca Fresno, L.¹; Guerrero Fernández, J.¹; García-Quijada Gómez-Roso, M.²; Romo Rosado, M.³; Campos Barros, Á.⁴; González Casado, I.¹.

¹Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ²Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España; ³Hospital Infanta Elena, Valdemoro, España; ⁴Ángel Campos Barros, INGEMM, IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz y CIBERER (U753), ISCIII, Madrid, Madrid, España.

Introducción

El hipogonadismo hipogonadotropo congénito idiopático (HHI) se caracteriza por la ausencia o la incompleta maduración sexual a los 18 años de edad. Presenta disminución de gonadotropinas circulantes y de testosterona o estradiol sin afectación de otros ejes hipotalámicos. Pueden asociar o no anosmia, denominándose cuando se presenta, Síndrome de Kallman. En ocasiones puede asociar anomalías de línea media o agenesias dentales. En el aparato genitourinario se puede objetivar micropene y criptorquidia en varones y amenorrea primaria en mujeres. A nivel óseo puede haber osteopenia, ectrodactilia de manos y pies, fusión de cuarto y quinto metacarpo o clinodactilia.

Las mutaciones en el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1) suponen una causa de HHI, siendo su herencia habitualmente autosómica recesiva con penetrancia incompleta.

Caso clínico

Niño de 11 años y 8 meses que consulta por talla baja. Como antecedentes personales presenta una criptorquidia bilateral intervenida, micropene en tratamiento con testosterona entre los 6 meses y los 2 años 4 meses e hipospadias intervenido a los 4 años de edad. Niegan anosmia asociada.

Como antecedentes familiares, la madre estuvo en seguimiento por hipogonadismo hipogonadotropo diagnosticado en su país de origen en tratamiento con estradiol y norgestrel, con menarquia a los 16 años.

El paciente presenta una antropometría con talla en p2 (-2.2 DE), con velocidad de crecimiento de 5,5 cm/año (p54 +0,11 DE).

En la exploración física destacan agenesia de varias piezas dentales y braquidactilia generalizada en manos y tercera y cuarta falanges del pie. Se encuentra en un estadio de desarrollo puberal de Tanner I, con micropene (longitud en -2,5DE), y testes en bolsa < 0,5 mm, no signos de adrenarquia.

La madre presenta la misma afección en pies, así como braquidactilia de 5ª falange de ambas manos. Se realiza una radiografía de muñeca donde se objetiva una edad ósea de 10 años para 11 años y 8 meses de edad cronológica. Se describe una braquidactilia de última falange del dedo índice y discreta braquimetacarpia generalizada sobre todo de 3,4 y 5º dedos.

Se había realizado una resonancia magnética cerebral sin hallazgos relevantes y una ecografía testicular con testes próximos a bolsas de tamaño prepuberal.

Evolución

Ante estos hallazgos en la exploración y radiografía de la mano, similares a la madre, se decide solicitar estudio genético que encuentra variante de cambio de sentido NM_023110.3(FGFR1):c.1861C>A, p.(His621Asn), en el exón 14 de FGFR1 en heterocigosis en el alelo de origen materno, clasificada como probablemente patogénica según criterios de ACMG. Este estudio es compatible con hipogonadismo hipogonadotropo 2 con/sin anosmia (MIM#147950; AD), causado por variantes patogénicas de FGFR1.

Actualmente está pendiente de iniciar el tratamiento de inducción de la pubertad.

Conclusiones

Ante antecedente familiar de hipogonadismo hipogonadotropo con alteraciones en el aparato genitourinario, malformaciones dentarias y en la región distal de extremidades debemos sospechar una alteración en gen *FGFR1*. Será necesario la inducción de la pubertad de manera farmacológica en estos pacientes.

SP2/d1-022 Crecimiento

EVOLUCIÓN A TALLA ADULTA EN PACIENTES PEG EN TRATAMIENTO CON GH: ANÁLISIS AUXOLÓGICO Y COMPARACIÓN CON PACIENTES CON DÉFICIT DE GH

Arroyo Ruiz, R.¹; Alonso Díez, C.²; De Arriba Muñoz, A.³; Bajo Martín, A.F.²; Martín Alonso, M.²; Prieto Matos, P.².

¹Centro de Salud Periurbana Norte Salamanca, Salamanca, España; ²Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España; ³Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción

En el año 2003 se aprueba en Europa la indicación de tratamiento con rhGH a los niños PEG que no habían realizado crecimiento recuperador. Su efectividad ha sido bien documentada existiendo múltiples estudios posteriores que comparan la talla final de pacientes PEG tratados. Estos estudios, no obstante, al no haber transcurrido el tiempo suficiente desde la aprobación del tratamiento con rhGH, no incluyen en su mayoría un gran número de pacientes que hayan alcanzado su talla adulta.

Objetivos

Estudiar la respuesta y la seguridad del tratamiento en los pacientes PEG y las variables que condicionan una buena respuesta al tratamiento y comparar la respuesta al tratamiento con rhGH de los pacientes PEG respecto al paciente con déficit de hormona de crecimiento.

Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo. Se recogen datos de los niños con diagnóstico de PEG que, sin crecimiento recuperador, hayan iniciado tratamiento con hormona de crecimiento, entre 2005 hasta marzo de 2022 y aquellos pacientes diagnosticados de déficit de hormona de crecimiento en las mismas fechas. Se registran datos clínicos, auxológicos y bioquímicos.

Resultados

Los PEG iniciaron la hormona de crecimiento a una edad de 6,4 (2,49) DE años y con una talla de -3,3 (0,64) DE. Los pacientes PEG iniciaron la pubertad a una edad media adecuada tanto para la edad como para el sexo, 10,48 (1,16) en el caso de los varones

y 9,94 (0,8) en el caso de las mujeres, sin realizar ningún paciente pubertad precoz. La ganancia de talla durante la pubertad fue de 24,12 (5,2) cm en varones y de 14,7 (4,3) cm en mujeres. La talla adulta en varones fue -1,2 (1,03) DE mientras que en mujeres fue -1,8 (1,16) DE, con normalización de la talla en el 76,3% de los pacientes. Los pacientes con déficit de hormona de crecimiento presentaron una ganancia de talla de 1,91 (1,03) DE sin diferencias con los pequeños para la edad gestacional 1,69 (0,88) DE $p = (0.059)$. No hubo efectos adversos significativos, exceptuando la presencia de una hipertensión intracraneal derivada de un error farmacológico y una enfermedad de Perthes en una niña PEG que precisó cirugía.

Conclusiones

El tratamiento con rhGH en los pacientes PEG es un tratamiento eficaz, que consigue una buena ganancia de talla y aproximación a la talla diana con un excelente perfil de seguridad. Los pacientes PEG tienen una edad de inicio de la pubertad normal, sin embargo, la ganancia puberal es menor que en la población de referencia, condicionando una disminución de la talla adulta. La respuesta al tratamiento con rhGH, valorada como ganancia de talla entre los PEG y los pacientes diagnosticados de déficit de GH, fue similar.

Tabla I.

| Variables auxológicas iniciales | | | |
|--|--------------|--------------|-------------------------------|
| Características | N | Media | DE |
| Longitud al nacimiento (DE) | 44 | -2,89 | 0,66 |
| Talla al inicio del tratamiento (DE) | 44 | -3,3 | 0,64 |
| Edad al inicio del tratamiento (DE) | 44 | 6,4 | 2,49 |
| Comparaciones variables puberales por sexo | | | |
| Características | Varones | Mujeres | P (significación estadística) |
| Edad de inicio de la pubertad (años) | 10,48 (1,16) | 9,94 (0,8) | 0,36 |
| Talla al inicio de la pubertad (DE) | -0,99 (0,84) | -1,68 (0,99) | 0,33 |
| Ganancia puberal total/GPT (cm) | 24,14 (5,2) | 14,73 (4,3) | 0,000 |
| Variables adultas | | | |
| Características | Media | DE | |
| Talla adulta (DE) | -1,59 | 1,12 | |
| Ganancia de talla total (DE) | 1,69 | 0,88 | |

SP2/d1-023 Crecimiento
DISEÑO DE UN PROTOCOLO DE EJERCICIO CON EL VIDEOJUEGO ACTIVO RING FIT ADVENTURES DE NINTENDO WII COMO PRUEBA DE CRIBADO PARA DETECTAR EL DÉFICIT DE HORMONA DEL CRECIMIENTO

Comeras Chueca, C.¹; Casajús Mallén, J.A.²; Llorente Cereza, T.³; Marín Puyalto, J.²; Mallén Alastuey, M.V.³; Bueno Lozano, G.³.

¹Zaragoza, España; ²Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España; ³Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

Introducción

La deficiencia de la hormona del crecimiento (DHC) es un trastorno endocrino tratable que puede causar talla baja en la infancia. El diagnóstico de la DHC se basa en diversas pruebas de estimulación farmacológica que conllevan el riesgo de efectos secundarios y el elevado coste económico. El ejercicio físico estimula la secreción de la hormona del crecimiento (HC) y podría ser un test fisiológico prometedor para el diagnóstico de DHC. Todavía no se han determinado las características del ejercicio para una prueba de HC, pero parece que se necesita una intensidad alta para inducir una respuesta adecuada de HC en niños/as, y esta intensidad es difícil de conseguir con una prueba de ejercicio convencional en estas edades. Por lo tanto, nuestro objetivo es investigar la viabilidad del ejercicio utilizando Ring Fit Adventures (RFA) como prueba de cribado para detectar DHC y comparar los resultados con los obtenidos en la prueba de clonidina.

Material y Método

53 niños/as con estatura inferior al percentil 3 o -2 desviaciones estándar y/o velocidad de crecimiento inferior al percentil 25 según edad y sexo realizaron una prueba de ejercicio con el RFA. Para la prueba, se utilizó una pantalla de 46 pulgadas, una Nintendo Switch, el videojuego RFA, una banda de frecuencia cardíaca polar H10 y una Tablet con la app polar beat. Este protocolo se implementa en la consulta de pediatría del Hospital Clínico de Zaragoza, habilitando un espacio en la sala de espera. Los sujetos llegan en ayunas para realizar la primera extracción sanguínea, para posteriormente familiarizarse con el juego mientras calientan durante 3 minutos. Realizan 3 niveles con un incremento progresivo de la intensidad y la vuelta a la calma. El RFA requiere movimiento de todo el cuerpo, incluyendo ejercicios como *skipping*, sentadillas, saltos... y con un aro de resistencia con el que se realizarán presiones y tracciones. Durante la prueba, se comprueba la frecuencia cardíaca y se anima al participante. La frecuencia cardíaca se recoge continuamente para posteriormente valorar la intensidad alcanzada y los minutos en cada intensidad.

Resultados

Del total de los 53 niños, 24 fueron clasificados como niños con DHC a través de la prueba de ejercicio físico con el RFA. De los 23 niños y niñas con prueba de ejercicio y prueba de clonidina, 13 resultados coincidieron entre ambas pruebas, observando 7 coincidencias en detección de DHC y 6 coincidencias en descarte de HCD. En cuanto a la especificidad, la prueba de ejercicio físico detectó 7 de los 12 niños a los que se les detectó DHC mediante la prueba de clonidina (58,3%). La especificidad mostró peores resultados, identificando a 6 de los 11 niños sin HCD clasificados con la prueba de clonidina (54.5%). Además, los valores de HC se correlacionaron de forma positiva y significativa entre la prueba de clonidina y la prueba de esfuerzo RFA ($r = 0.618$, $p = 0.002$).

Conclusiones

Una prueba de ejercicio físico con un protocolo de intensidad incremental que alcance altas intensidades a través del RFA podría ser una herramienta de cribado interesante previo a realizar las pruebas de clonidina necesarias. Debería investigarse un protocolo de ejercicio con una intensidad y duración adecuadas para producir una respuesta a la HC.

SP2/d1-024 Crecimiento
TALLA BAJA: LA CAUSA NO SIEMPRE ES ENDOCRINOLÓGICA

Poses Veiga, S.; García González, M.; Jiménez Crespo, M.B.; Romero Pérez, M.D.M.; Bermúdez De La Vega, J.A.

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

Introducción

La talla baja (TB) es uno de los motivos de consulta más frecuentes en la consulta de Endocrinología Pediátrica. Cuando, además, de la talla se afecta el peso, debemos estar alerta sobre la posibilidad de causas digestivas, nutricionales o sistémicas subyacentes.

Caso clínico

Niña de 12 años y medio en seguimiento desde los 10 años de edad por estancamiento pondoestatural, partiendo previamente de tallas y pesos en percentiles normales (en torno a p10).

- Talla diana en p70. Sin antecedentes familiares de interés.
- Antropometría al nacimiento normal.
- Seguida previamente por Gastroenterología por dolor abdominal no filiado. Clínica abdominal insidiosa, con sensación nauseosa y molestias digestivas. Deposiciones normales. Llegó a ser valorada por Unidad de Salud Mental para des-

cartar posibilidad de trastorno de la conducta alimentaria.

Exploración física

Talla 133 cm ($p < 1$, -3.35 DE), peso 23 kg (p_2 , -2.25 DE). IMC (Quetelet): 13.06 % (p_5 , -1.73 DE). Índice Nutricional (Shukla): 55.4%. Tanner I. Resto sin interés.

Pruebas complementarias

- Perfil analítico inicial normal, salvo por niveles descendidos de IgA con autoinmunidad celiaca negativa. Perfil gonadal prepuberal.
- Edad ósea retrasada en torno a 1 año y medio con respecto a edad cronológica.
- Cariotipo femenino normal.
- IGF1 e IGFB3 disminuidos, se realiza test de clonidina con respuesta normal.
- RMN de silla turca sin anomalías.
- Ecografía abdomino pélvica normal prepuberal.

Evolución

En los controles analíticos comienzan a apreciarse datos sugestivos de inflamación (trombocitosis, PCR > 50 mg/l, VSG 5 mm/h, ferritina elevada). Continúa con clínica abdominal insidiosa, deposiciones normales. Se repite ecografía abdominal en la que destacan múltiples adenopatías mesentéricas no evidenciadas previamente. Se realiza endoscopia digestiva alta y colonoscopia que muestra datos de hiperplasia duodenal linfóide con importante granularidad. En proteinograma se detecta hipogammaglobulinemia, por lo que se inicia estudio de inmunidad por parte del Servicio de Inmunodeficiencias. De este modo es diagnosticada de inmunodeficiencia común variable (IDCV) (IgA indetectable con IgE total e IgG disminuidas), subtipo asociado a desarrollo de granulomas en tubo digestivo y esplenomegalia. Tras iniciar tratamiento con azatioprina, gammaglobulinas e infliximab, evolución marcadamente favorable, con progresión puberal y ganancia ponderal (peso p_5 (-1.75 DE), talla p_4 (-1.8 DE) a los 5 meses de haber iniciado tratamiento). Además, tras inicio de tratamiento se produce normalización de IGF1/IFBP3 en controles analíticos.

Conclusión

En los casos de TB secundaria a enfermedad sistémica, el tratamiento de la enfermedad de base constituirá también el tratamiento de TB. La IDCV es un trastorno de la inmunidad humoral que puede originar hiperplasia nodular linfóide del tubo digestivo con su consecuente malabsorción, como en el caso de nuestra paciente, siendo la causa de estancamiento ponderal. Muchas enfermedades inflamatorias en la infancia originan una clínica larvada, a diferencia de los adultos, por lo que debemos tener un alto índice de sospecha. Aunque la talla de un paciente sea inicialmente normal, una caída mantenida en el tiempo de los percentiles debe po-

neros sobre alerta de la posibilidad de patología subyacente.

SP2/d1-025 Crecimiento

SÍNDROME DE CROMOSOMA 15 EN ANILLO. DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE DOS PACIENTES CON TALLA BAJA GRAVE. RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO

Espinoza Lira, M.E.; Sayol Torres, L.; Clemente León, M.; Yeste Fernández, D.

Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España.

Introducción

El síndrome de cromosoma 15 en anillo [r(15)] es una anomalía cromosómica estructural poco frecuente, determinada por deleción y fusión de los telómeros que causa la pérdida o ganancia de material genético. Clínicamente caracterizado por retraso del crecimiento pre/postnatal, discapacidad intelectual de grado variable, talla baja severa y rasgos dismórficos.

Descripción clínica

Paciente 1: Varón remitido a la edad de 21 meses para estudio de retardo de crecimiento y microcefalia. Prematuro de 35+1SG, PN: 1530 g (-2.7DE), L: 40.5 cm (-3.1 DE) y PC: 28 cm (-2.2 DE).

Auxología en primera visita: P: 11 kg (-1.2 DE), L: 76.1 cm (-3.5 DE) y PC: 43 cm (-4.8 DE). Padres no consanguíneos, TP: 181 cm y TM: 157 cm. Perfil bioquímico normal. IGF1: 121 ng/mL. 2 Tests de estímulo de GH con respuesta deficitaria. RM cerebral normal. A la edad de 3.5 años, talla 86 cm (-3.5 DE) inicia tratamiento con rhGH. A los 7.2 años la talla es de 113 cm (-2.2 DE), efectuando ventana terapéutica. Se evidencia disminución del Z-score a -2.7 DE a los 8 años, justificando el reinicio de rhGH. Presenta como manifestaciones asociadas: retraso madurativo, presencia de máculas hipo/hiperpigmentadas y braquidactilia, motivo por el que se indica estudio cromosómico que muestra cariotipo 46XY r(15). Estudio de Array-CGH: deleción en 15q26 que incluye al gen *IGF1R*. Análisis genético de los progenitores es normal. A la edad de 11 años inicia espontáneamente la pubertad con una talla de 132 cm (-2.2 DE) y se efectúa segunda ventana terapéutica. Disminuye el Z-score a -2.9 DE a la edad de 13 años y se decide reiniciar tratamiento con rhGH. Actualmente, tiene 16 años y alcanza talla cuasi final de 158 cm (-2.1 DE) con edad ósea concordante con la edad cronológica finaliza tratamiento.

Paciente 2: Mujer remitida a la edad de 3 meses por retraso de crecimiento. Gestación de 37 + 5 SG. PN: 2270 g (-1.7 DE), L: 40 cm (-4.8 DE).

Auxología en primera visita: P: 4500 g (-1.6 DE), L: 51.5 cm (-2.9 DE), PC: 37 cm (-2.8 DE). Facies trian-

gular con frente prominente e hipertelorismo y clinodactilia, segmentos corporales normales. Padres no consanguíneos TP: 183 cm y TM: 162 cm. Perfil bioquímico normal, IGF1: 41 ng/mL y 2 tests de estímulo de GH con respuesta deficitaria. RM cerebral normal. Con 18 meses y talla de 65.5 cm (-4.8 DE), inicia tratamiento con rhGH. A la edad de 4.9 años presenta recuperación parcial de talla (93 cm, -3.5 DE) y se realiza ventana terapéutica. Se observa disminución del Z-score a -4.1 DE a la edad de 6.1 años, reiniciando tratamiento con rhGH. Destaca aparición de máculas hipo/acrómicas y retraso madurativo motivando estudio cromosómico que determina un cariotipo 46XX r(15). Array-CGH: deleción en 15q26.3 que no incluye el gen *IGF1R*. Análisis genético de los progenitores es normal. A la edad de 9 años la talla es de 116 cm (-3.0 DE) y se efectúa segunda ventana terapéutica. Inicio espontáneo de la pubertad a la edad de 10 años con talla de 120 cm (-4.3 DE), se reinicia rhGH. Menarquia a los 13 años con talla cuasi final de 132.9 cm (-3.9 DE) y edad ósea de 12 años.

Conclusión

Las características clínicas de los pacientes que presentan un cromosoma 15 en anillo son muy variables y están estrechamente relacionadas con la cantidad de material genético deleciónado y con la pérdida de funcionalidad de los genes incluidos en la región específica. Es preciso efectuar técnicas de array-CGH para definir el tamaño de la pérdida y la existencia de deleciones en la región 15q26 que incluye el *IGF1R*. La haploinsuficiencia de este gen puede justificar el retraso del crecimiento pre y postnatal de uno de los pacientes. La respuesta al tratamiento con rhGH determina ganancia estatural, aunque no consigue normalizar la talla final.

SP2/d1-026 Crecimiento

¿EXISTEN DIFERENCIAS EN EL SEXO ENTRE PACIENTES A LOS QUE SE SOLICITA UN TEST DE GH TRAS ESTÍMULO CON CLONIDINA DENTRO DEL ESTUDIO DE TALLA BAJA?

Vela Desojo, A.; García Vega, M.; Izquierdo Coca, J.; Ugedo Alzaga, A.; Grau Bolado, G.; Rica Echeverría, I.

Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, España.

Introducción

Cuando en el estudio de talla baja y/o retraso de crecimiento se sospecha un déficit de Hormona de Crecimiento (GH) se realizan test de estímulos de GH. Aunque "la prueba de oro" es la hipoglucemia insulínica, el estímulo más empleado en pediatría es la Clonidina. Hay artículos que concluyen que los niños son más frecuentemente diagnosticados y tratados de déficit de GH.

Objetivo

Conocer la proporción de niños y las posibles diferencias antropométricas en pacientes que acudieron

a nuestras consultas por talla baja, y a los que se realizó una prueba de estímulo con Clonidina durante tres años consecutivos.

Pacientes y Métodos

Estudio retrospectivo de los pacientes que acudieron a las consultas de un Hospital terciario por talla baja y/o retraso de crecimiento y se les realizó test de estímulos con Clonidina desde 2015-2017. Se excluyeron aquellos pacientes con enfermedades crónicas, síndromes y pacientes diagnosticado y tratados previamente de una enfermedad oncológica. El test de estímulo con Clonidina se realizó en Hospital de Día, en ayunas, a primera hora de la mañana, tras reposo y se administró la dosis según el peso (menos de 8 kg: 0.04 mg; 8-15 kg: 0.075 mg; 15-25 kg: 0.1 mg; > 25 kg: 0.150 mg). Tras la administración de la Clonidina se midieron los niveles de GH en los minutos 0, 60, 90 y 120. La determinación de GH se realizó usando el Ensayo inmunométrico quimioluminiscente con el analizador Inmulite 2000 (Siemens). Todos los datos antropométricos fueron obtenidos en nuestra consulta y para la conversión a desviaciones estándar se usaron las gráficas locales de crecimiento del estudio transversal Orbegozo año 2010. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS V25.

Resultados

Se incluyeron 108 pacientes (39% niñas), con una media de edad de 10,7 años. El 65% de los pacientes estaban prepuberales. Se valoró la edad de la primera consulta, la edad al realizar el test, la talla-SDS, el IMC-SDS en el momento del test y la talla diana-SDS. Las características clínicas del momento en el que se realiza el test de estímulo se recogen en la tabla.

Sólo 8 pacientes tenían obesidad o sobrepeso de los cuales 7 no respondieron al estímulo y más del 75% presentaban peso bajo. Salvo dos pacientes todos estaban por debajo de su talla diana.

A pesar de que hubo pico de respuesta en todos los tiempos, casi el 90 % se dio en los 60 y 90 minutos (52% en el 60' y 33% en el 90').

Evolutivamente, el 30% fueron finalmente diagnosticados y tratados de déficit de GH (el 30% de las niñas y el 29% de los niños).

No hubo diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas en cuanto al sexo.

Conclusiones

1. En nuestra serie los niños no se benefician del diagnóstico y tratamiento de déficit de GH.
2. En esta muestra, la mayoría de los pacientes sometidos a la realización de un test de Clonidina presentan peso bajo, factor que puede influir en el mal ritmo de crecimiento.

Tabla I.

| | Edad 1º consulta (años) | Edad Test de Clonidina (años) | Talla (SDS) | IMC (SDS) | TD-talla (SDS) |
|--------------|-------------------------|-------------------------------|-------------|--------------|----------------|
| Todos | 9.2 ± 2.9 | 10.7 ± 2.6 | -2.4 ± 0.61 | -0.29 ± 1.1 | 1.7 ± 1.05 |
| Niños | 9.4 ± 3.1 | 11.22 ± 2.7 | -2.3 ± 0.53 | -0.41 ± 1.13 | 1.4 ± 1.05 |
| Niñas | 8.7 ± 2.7 | 9.8 ± 2.4 | -2,6 ± 0.68 | -0.12 ± 1.08 | 2.1 ± 0.93 |

SP2/d1-027 Crecimiento HIPOCONDROPLASIA Y TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO: A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Edo Alegre, L.; Del Castillo Villaescusa, C.; Pons Ellam, E.

Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España.

Introducción

La hipocondroplasia es una displasia esquelética caracterizada por talla baja disarmónica y alteraciones fenotípicas. La mayoría de los casos se heredan de forma autosómica dominante, aunque se detectan numerosos casos esporádicos, siendo el gen afecto el *FGFR3*.

El diagnóstico requiere una anamnesis y exploración física exhaustivas y una valoración auxológica completa. Resultan fundamentales las radiografías esqueléticas y en algunas ocasiones los estudios moleculares pueden ser la prueba de confirmación, no siendo necesarios para el diagnóstico.

Las displasias esqueléticas suponen un reto diagnóstico y terapéutico. El tratamiento con hormona de crecimiento se considera experimental y controvertido, únicamente existe evidencia en la deficiencia del gen *SHOX*. El futuro terapéutico se basa en dianas frente al gen afecto.

Descripción de los casos

El primer caso, se trata de un preescolar varón de 5 años remitido a consulta de Endocrinología para estudio de talla baja. Como antecedentes destacables, fue un PEG por longitud (46 cm, SDS -2.29) y se constató una talla baja familiar por parte paterna (talla padre 154 cm, SDS -3.66).

A la exploración física, destacaba aspecto de hipertrofia muscular y cuarto metacarpiano corto. La antropometría reflejó una talla baja (96.6 cm, SDS -3.19). Se realizó una valoración clínica y antropométrica en la que se evidenciaron factores predictivos de deficiencia del gen *SHOX*, por lo que se solicitó secuenciación del mismo que fue negativa. Ante talla baja muy patológica, se realizó estudio del eje GH que fue normal y estudio genético que

mostró una mutación en heterocigosis en exón 10 del gen *FGFR3*, probablemente patológica, hallada también en el padre, compatible con variante de hipocondroplasia. Se aprobó inicio de tratamiento con GH como uso especial.

El segundo caso, se trata de una preescolar mujer de 5 años remitida a consulta de Endocrinología para estudio de talla baja disarmónica con alteraciones fenotípicas asociadas. Como antecedentes destacables, la somatometría al nacimiento fue adecuada y la madre presentaba una talla baja (142.5 cm, SDS -3.62) con facies tosca y acortamiento rizomélico.

A la exploración física, presentaba acortamiento mesomélico en miembros y macrocefalia con prominencia frontal. La antropometría evidenció una talla baja (97 cm, SDS -2.88) desproporcionada, por lo que se inició estudio de displasia ósea. Las radiografías realizadas mostraron acortamiento de huesos largos, leve reducción de la distancia interpedicular lumbar, alas ilíacas cuadradas y escotaduras ciáticas pequeñas. Se realizó la secuenciación completa del gen *FGFR3*, hallándose una variante en heterocigosis [c.786>A (p.Asn262Lys)] de significado clínico incierto y se objetivó ausencia de respuesta en test de estímulo de GH. Tanto los hallazgos clínicos como radiológicos se consideran característicos de hipocondroplasia. Finalmente, se autorizó tratamiento con GH.

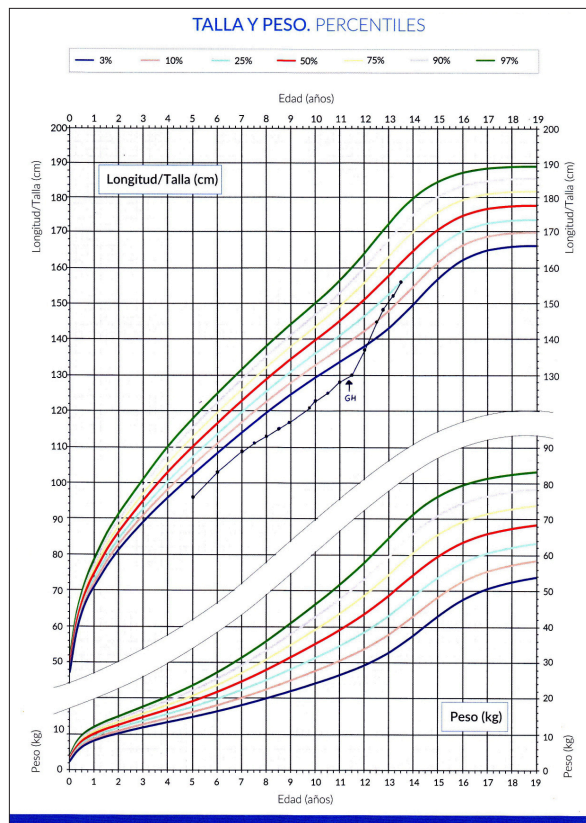
Evolución

En el primer caso, el tratamiento con GH lleva en la actualidad un total de 2 años y 3 meses con una respuesta muy favorable (talla actual 156 cm, SDS -0.63; figura). En el segundo caso, el tratamiento se inició hace 4 meses, por lo que todavía no ha sido posible evaluar su eficacia.

Conclusiones

Resulta fundamental considerar las displasias óseas en el diagnóstico diferencial de la talla baja disarmónica o con alteraciones fenotípicas. El tratamiento con GH no es una indicación estandarizada en el momento actual, no obstante, se han obtenido resultados satisfactorios en algunas series de casos como el nuestro, por lo que debería considerarse su uso de forma individualizada.

Tabla I.



SP2/d1-028 Crecimiento RESISTENCIA A IGF1. A PROPÓSITO DE DOS NUEVOS CASOS

Corral, C.; Montero, M.D.R.; Bermejo, M.R.; Vidal, M.D.C.

Fundación Hospital Son Llàtzer, Son Ferriol, España.

Introducción

El retraso en el crecimiento por resistencia al factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (IGF-1) se caracteriza por un retraso variable en el crecimiento intrauterino y postnatal, y por niveles elevados de IGF-1 en suero.

Otros signos asociados a esta patología son: retraso global del desarrollo, discapacidad intelectual variable, microcefalia, sordera neurosensorial e insulino-resistencia.

La resistencia a IGF-1 puede deberse a diferentes anomalías que implican al gen *IGF1R* en cromosoma 15. Los casos descritos en la literatura son pocos y la prevalencia es desconocida.

Desarrollo

CASO 1

Niño de 2 años y 9 meses, derivado a la consulta de Endocrinología por talla baja en contexto de síndrome de delección de 15q26 que afecta al gen *IGFR1*.

En seguimiento en Neurología por hipotonía axial y desarrollo psicomotriz en límite bajo.

Antecedentes personales (AP): Edad gestacional (EG) 38/4 semanas, detección prenatal de CIR tipo I. Somatometría al nacimiento: Peso 2265gr (-2,43 DS); Talla 45.5 cm (-2,5 4DS); PC: 34,5 cm (0,15 DS).

Antecedentes familiares (AF): Madre talla :170,3 cm (+1,04 DS); Padre talla: 195 cm (+2,74 DS).

Talla diana (TD): 189,15 (+1,83 DS) Genética de los padres con resultado normal.

Exploración física: Peso: 11.15 kg (-1.98 DE). Talla: 87 cm (-2.28 DE). V. crec.: -2.02 DE. Fenotipo con pabellones auriculares de implantación baja y nariz antevertida.

Exploraciones complementarias: IGF-1: 104,1 ng/mL (0 DSD), RX carpo: Edad ósea (EO): 2 a 6 meses. Edad cronológica (EC): 3 años y 10 meses.

Inicio de tratamiento con hormona del crecimiento a los 3 años y 11 meses con adecuada respuesta inicial.

CASO 2

Niña de 3 años y 9 meses derivada por su Pediatra por talla baja.

AP: EG 38/4 semanas, detectado CIR tipo I en tercer trimestre. Somatometría al nacimiento: Peso: 2210 g (-2.38 DE), talla: 44 cm (-3.07 DS), PC 32 cm (-1.43 DS). Desarrollo psicomotor normal.

AF: Madre: talla 159 cm (-0,85 DS); Padre: talla 160 cm (-2,73 DS). TD: 153 cm (-1,86 DS).

Dos hermanos con talla en percentiles normales. Talla baja en familia paterna.

Exploración física: Peso: 11.8 kg (-1.91 DS). Talla: 89.3 cm (-3.03 DS). Fenotipo normal.

Exploraciones complementarias: IGF1 81,50 ng/mL (+0,38DS), RX carpo: EO: 18 meses; EC: 2 años y 3 meses. Arrays CGH: delección 15q26.3 que afecta al gen *IGFR1*. Pendiente estudio genético familiar.

Inicia tratamiento a los 4 años y 6 meses con talla -3,21 DS y VC -1.24 DS, con adecuada respuesta. A los 6m de iniciado tratamiento: Talla: -2,93 DS, VC: +1,41 DS; Control IGF1 tras iniciar tratamiento: 227,60 ng/mL (3 DS). Se desciende la dosis con normalización posterior.

Conclusiones

- La resistencia a IGF1 se asocia a una respuesta variable al tratamiento con GH. Aunque en

nuestros pacientes la respuesta es positiva de momento, el tiempo de tratamiento es corto por lo que no podemos sacar conclusiones todavía.

- En esta patología la IGF1 puede ser normal, si bien es frecuente encontrarla elevada; en nuestros casos, los niveles de IGF1 fueron normales, presentando uno de ellos elevación por encima de límites de normalidad tras el inicio del tratamiento. Por ello, se aconseja la monitorización estricta de niveles IGF1.
- En todo paciente derivado por talla baja y antecedentes de pequeño para la edad gestacional, aunque la patología intrauterina sea lo más frecuente, hay que pensar en la posibilidad de patología genética

**SP2/d1-029 Crecimiento
HIPERCRECIMIENTO Y FENOTIPO PECULIAR
CON COCIENTE INTELECTUAL NORMAL**

García Durán, A.M.; Sanz Aznar, P.; Ferrer Lozano, M.; Martínez Jiménez, A.L.; García Castellanos, M.T.; Labarta Aizpún, J.I.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción

La presentación clínica del síndrome de Sotos consiste en hipercrecimiento pre y postnatal, fenotipo característico con macrocefalia y retraso en el desarrollo psicomotor en grado variable. El diagnóstico de certeza se obtiene mediante el estudio genético dirigido al gen *NSD1*, que sigue un patrón de herencia autosómico dominante, aunque en un 95% se trata de mutaciones de *novo*.

Descripción del caso

Un paciente de 13 años y 9 meses ingresado por sospecha de sacroileítis es valorado por el servicio de Endocrinología Pediátrica al presentar talla alta y fenotipo peculiar. Como antecedentes personales, un peso de recién nacido de 4360 gr (+ 2.99 DE), una longitud de 51 cm (+ 0.91 DE) y un perímetro cefálico de 39 cm (+3.27 DE). Como antecedentes familiares, talla materna de 159 cm (-0.85 DE) con menarquia a los 16 años y talla paterna de 198 cm (+3.21 DE), así como rasgos físicos paternos similares a los del paciente. La talla genética que se sitúa en 185 cm (+1.4 DE). Refieren rendimiento escolar normal. A la exploración física, el paciente presenta un fenotipo tosco con macrocefalia con leve dolicocefalia, prognatismo, hipertelorismo con oblicuidad antimongoloide, orejas de implantación baja, fisuras palpebrales hendidas, manos y pies grandes y estadio puberal adulto. A ello se asocia la talla alta de 187.6 cm (+ 3.28 DE), el perímetro cefálico de 64.7 cm (+ 5.81 DE) y el IMC: 22.5 % (+ 0.51 DE). La edad ósea es acorde a la edad cronológica. Ante la

sospecha clínica de síndrome de Sotos se solicita el estudio genético con hallazgo de mutación en *NSD1* c.6454C>T;p. (Arg2152*): variante patogénica autosómica dominante, por lo que se solicita el estudio genético en los progenitores, que es negativo, tratándose, por tanto, de una mutación de *novo*. Se completa el estudio con la evaluación psicológica del cociente intelectual (test WISC) con un CI total de 93 (-1.3 DE) y el despistaje de cardiopatías, tumores o alteraciones renales, que no muestra alteraciones.

Conclusiones

La talla alta es un motivo poco frecuente de consulta, siendo en la mayoría de los casos correspondientes a talla alta familiar. Si se asocia a malformaciones, rasgos dismórficos y/o retraso intelectual, está indicado el estudio genético. En este caso, a pesar de referir un desarrollo psicomotor normal, la macrocefalia y los rasgos fenotípicos orientaron a síndrome de Sotos. La confirmación diagnóstica permite la detección precoz de comorbilidades asociadas al síndrome y el asesoramiento genético en el futuro.

**SP2/d1-030 Crecimiento
BENEFICIO DEL TRATAMIENTO CON HORMONA
DE CRECIMIENTO EN UN PACIENTE CON SÍNDROME DE SILVER-RUSSELL**

Gómez Cano, M.Á.; Manso Pérez, A.

Hospital San Rafael, Madrid, Madrid, España.

Introducción

El síndrome de Silver-Russell (SRS) es un trastorno de impronta genómica caracterizado por hipocrecimiento de inicio prenatal asociado a rasgos faciales característicos, entre otros. Su incidencia se estima de 1 en cada 30.000-100.000 nacimientos, siendo una entidad posiblemente infradiagnosticada. Varios estudios han demostrado la eficacia del tratamiento con hormona de crecimiento (rhGH) en niños con SRS, no estando incluida en la actualidad entre las indicaciones financiadas por el Sistema Nacional de Salud (SNS).

Descripción del caso

Presentamos el caso de un varón de 14 años con SRS por UPD7 y su respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (rhGH).

Menor de dos hijos de padres no consanguíneos, ambos con tallas normales, destacando padre fallecido a los 44 años por linfoma no Hodgkin y madre con trasplante hepático por hemangioma epiteloide. Fruto de una gestación natural, detectándose en el segundo trimestre *situs inversus* completo. Nacido a término (39 semanas), mediante cesárea, con antropometría al nacimiento en percentiles bajos

(peso p7 y longitud p4). Confirmación al nacimiento de *situs inversus* con comunicación interventricular y foramen oval permeable, cerrados de manera espontánea al año de vida. Dificultades de alimentación desde período de lactante con escasa ingesta y ganancia ponderal lenta. Desarrollo psicomotor normal.

Valorado inicialmente en consultas de Endocrinología Infantil a los 8 años y 6 meses, presentando talla en -2.8 DE, muy alejada de su talla genética diana (p76, +0.71 DE) y peso en p4 (-1.81 DE), destacando a la exploración física hábito delgado con hiperlaxitud articular, macrocefalia relativa con frente prominente, cara triangular, micrognatia y clinodactilia del 5º dedo de ambas manos. Ante la sospecha clínica de SRS (4/6 criterios del score Netchine-Harbinson, NH-CSS) se solicita estudio de metilación de la región 11p15 y estudio de disomía uniparental de los cromosomas 7 y 14, confirmando la UPD7.

A los 9 años y medio se inicia tratamiento con rhGH (0.04 mg/Kg/día) presentando talla en -2.61 DE con edad ósea acorde a su edad cronológica y pronóstico de talla adulta 159.3 ± 5 cm, muy inferior a su talla genética diana (181.5 ± 5 cm). Buena adherencia al tratamiento en su evolución, sin efectos adversos. Mejoría progresiva del percentil de talla sin adelanto madurativo óseo, presentando a los 14 años y medio una talla de 164.9 cm (p43, -0.18 DE), encontrándose en Tanner IV-V.

Conclusiones

Varios estudios han demostrado mejoría en la talla final en pacientes con SRS tratados con rhGH, proponiéndose un mayor beneficio cuanto antes se inicie el tratamiento. Además, se han observado otros beneficios en relación con la composición corporal y el desarrollo psicomotor. Los pacientes con SRS por UPD7 tienen un mayor beneficio sobre la talla que aquéllos con alteraciones de la metilación en la región 11p15.5. Nuestro paciente ilustra los beneficios derivados del tratamiento con rhGH en los pacientes con SRS.

SP2/d1-031 Misceláneas

BARRERAS EN LA COMUNICACIÓN ENTRE ADOLESCENTES QUE VIVEN CON OBESIDAD, CUIDADORES Y PROFESIONALES SANITARIOS: DATOS DEL ESTUDIO DE ENCUESTA ACTION TEENS ESPAÑA

Fernández Aranda, F.¹; Ramon Krauel, M.²; Pérez López, G.³; Buiza Fernández, M.V.⁴; Assaf Balut, C.⁵; López Sigüero, J.P.⁶.

¹Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL y CIBEROBN, Barcelona, España;

²Departamento de Endocrinología Pediátrica, Institu-

to de Investigación Sant Joan de Déu, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España; ³Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España; ⁴Asociación Bariátrica Hispalis, ABHispalis, Santander, Cantabria, España; ⁵Departamento Médico, Novo Nordisk Spain, Madrid, España; ⁶Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Regional Universitario, Málaga, España.

Introducción

El estudio ACTION Teens (NCT05013359) tuvo como objetivo identificar comportamientos, percepciones, actitudes y barreras en adolescentes que viven con obesidad (AcO), cuidadores (Cs) y profesionales sanitarios (PS) para el cuidado efectivo de la obesidad. Se realizó en 10 países, entre ellos España, en 2021.

Objetivos

Informar de los resultados de la cohorte de ACTION Teens España con respecto a las conversaciones sobre el peso.

Materiales y métodos

ACTION Teens fue un estudio de encuesta transversal en línea. En España se encuestó a 648 AcO (edad 12-18 años), 644 Cs y 251 PS que tratan a AcO.

Resultados

La mayoría de los AcO (64 %) creen que ellos son los responsables de iniciar las conversaciones sobre el peso, mientras que los Cs indican con mayor frecuencia que debería ser el PS (42 %). Solo el 29 % de los PS creen que son los responsables; sin embargo, el 58 % de los PS indicaron que ellos iniciaron conversaciones sobre el peso.

De entre los AcO (n = 488) y Cs (n = 419) que habían hablado sobre el peso del AcO con un PS en el último año, el 18 % de AcO indicó que normalmente iniciaba la conversación, mientras que el 45 % de los Cs indicó que son ellos quien lo hacen. El 40 % de AcO y el 71 % de los Cs indicaron que se sienten cómodos hablando del peso del AcO; y el 63 % de AcO y el 83 % de los Cs reportaron haber tenido sentimientos positivos después de su conversación más reciente con un PS.

Entre AcO (n = 160) y Cs (n = 225) que no habían hablado sobre el peso del AcO con un PS, el 44 % de AcO y el 55 % de los Cs se sentirían cómodos hablandolo. La mayoría de los AcO (70 %) y los Cs (68 %) confiarían en los consejos de un PS sobre el control del peso y la mayoría de los AcO (61 %) y los Cs (63 %) creían que un PS escucharía atentamente lo que tienen que decir sobre el peso del AcO.

Además, entre los AcO cuyo PS no había abordado el tema del peso (n = 562), al 65 % le gustaría que lo hiciera.

De los PS encuestados, el 24 % y el 23 % indicaron que no se sentían muy cómodos hablando sobre el peso con AcO o Cs, respectivamente. Las razones más comunes por las que los PS podrían no hablar sobre el peso con AcO fueron la falta de tiempo durante las visitas (31 %), creer que el paciente no está motivado para perder peso (22 %) y el tener problemas de salud más importantes que discutir (22 %).

Conclusiones

- Estos resultados indican que muchos AcO están dispuestos a hablar sobre el peso con su PS, tienen sentimientos positivos hacia estas conversaciones y confían en los consejos de su PS sobre el control del peso.
- Sin embargo, pocos PS sienten que iniciar conversaciones sobre el peso es su responsabilidad y algunos no se sienten cómodos haciéndolo.
- Estos resultados resaltan las barreras para el manejo efectivo de la obesidad de AcO y pueden proporcionar información para futuras estrategias dirigidas a mejorar la atención de AcO.

SP2/d1-032 *Misceláneas*

COPEPTINA: ¿UN MARCADOR DE UTILIDAD EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE POLIDIPSIA Y DIABETES INSÍPIDA?

Franco Koehrlen, C.A.¹; Amat Bou, M.¹; Benito, S.¹; Rey Cordo, L.²; Ramon Krauel, M.¹; Marín Del Barrio, S.¹.

¹Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España; ²Hospital Álvaro Cunqueiro, VIGO, España.

Introducción

Ante un cuadro de polidipsia-poliuria, el test de restricción hídrica se ha utilizado tradicionalmente para el diagnóstico diferencial entre diabetes insípida (DI) y polidipsia primaria (PP). Su interpretación puede resultar compleja debido a la baja expresión de acuaporina en el riñón en casos de PP de larga evolución. Debido a las limitaciones que presenta la determinación de hormona antidiurética (ADH), se ha propuesto la copeptina como biomarcador en este diagnóstico diferencial. La copeptina deriva del mismo precursor proteico que la ADH y se segrega de forma equimolar. Presentamos un caso clínico de un niño con polidipsia y poliuria con realización de test de restricción hídrica y determinación de ADH y copeptina.

Descripción del caso clínico

Varón de 1 año 10 meses de edad, con historia de crisis comiciales secundarias a proceso expansivo en lóbulo temporal izquierdo. Ingresó en nuestro hospital para resección de tumor cerebral, la cual se realizó con éxito (tumor glioneuronal de bajo grado). A las 48 horas de la cirugía, presenta polidipsia y poliuria (máximo 20 mL/kg/hora). La analítica muestra glucemia normal, sodio plasmático 147 mmol/L,

osmolaridad plasmática 308 mOsm/kg y osmolaridad urinaria 139 mOsm/kg. Se orienta como posible diabetes insípida. Tras la administración de desmopresina endovenosa presenta hiponatremia 129 mmol/L y crisis convulsiva. Se realiza corrección de hiponatremia y TC cerebral que reporta cambios postquirúrgicos sin datos de complicación.

Tras la normalización de la natremia persiste con poliuria en 20 mL/kg/hora y polidipsia (8 litros de agua/día). A pesar de mantener natremia y osmolaridad plasmática normal, dado la franca poliuria y polidipsia, se administra una dosis de desmopresina 50 mcg vía oral. Presenta hiponatremia de 121 mmol/L y crisis convulsiva.

Tras interconsulta a nuestro servicio, dada la dificultad para establecer el diagnóstico diferencial entre PP y DI, se realiza de test de restricción hídrica (12 horas) bajo monitorización estrecha en UCI-P. A las 6h: Nap 139 mmol/L, Osm_p 288 mOsm/Kg, Osm_u 376 mOsm/kg. A las 12h: Nap 140 mmol/L, Osm_p 285 mOsm/Kg, Osm_u 863 mOsm/kg, ADH <1.9 ng/L (valor normal < 7.6 ng/L) y Copeptina 4.8 pmol/L, momento en el que se suspende la prueba. Dado la adecuada concentración de orina, con natremia y osmolaridad plasmática normal, se orienta como polidipsia. Se inicia restricción hídrica progresiva. A la semana del alta, el paciente presenta una ingesta hídrica y diuresis normal, con una concentración de orina correcta.

La adecuada concentración de orina durante el test permitió un diagnóstico claro de PP. El valor aislado de la ADH no apoyaba el diagnóstico. Valores de copeptina superiores a 5 pmol/L orientan hacia una PP. Ante valores entre 2.2 y 5 pmol/L, se sugiere valorar la osmolaridad plasmática y urinaria después del test. El valor de copeptina de nuestro paciente próximo a 5 y la osmolaridad en plasma y orina, apoyaron el diagnóstico de PP.

Conclusiones

La determinación de copeptina tras un test de restricción hídrica resulta de mayor utilidad que la ADH en el diagnóstico diferencial de PP y DI central parcial. Una copeptina basal <2.6 pmol/L o <3.6 pmol/L, según diferentes autores, serían diagnósticos de una DI central completa y mayores a 20 pmol/L de DI nefrogénica. La confirmación de valores extremos de copeptina basal podría evitar la realización de un test de privación hídrica en estos casos.

SP2/d1-033 *Misceláneas*

EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS EN NIÑOS Y SU IMPACTO EN EL PESO Y EN LAS ALTERACIONES METABÓLICAS

Nso Roca, A.P.¹; Delgado Saborit, J.M.²; Pastor Fajardo, M.T.³; Sánchez Ferrer, F.¹; Ibáñez Martínez, M.⁴; Campos Mañas, M.C.⁴.

¹Hospital Universitario San Juan de Alicante, San Juan de Alicante, España; ²Laboratorio de Salud Medioambiental. Universidad Jaume I, Castellón, España; ³Hospital General de Elche, Elche, España; ⁴Universidad Jaume I, Castellón, España.

Introducción

El exposoma es uno de los nuevos factores que se ha relacionado con el desarrollo de determinadas patologías metabólicas como la obesidad, pero sus mecanismos de acción son múltiples y complejos. Representa la exposición agregada a factores ambientales (contaminantes atmosféricos, plásticos, cosméticos, pesticidas) que parece activar vías químicas xenobióticas, genes relacionados con el microbioma, enzimas y metabolitos implicados en la biotransformación de xenobióticos, produciendo un impacto en la salud del huésped.

Resulta fundamental conocer la relación entre el exposoma y las alteraciones en el peso, composición corporal y metabolismo ya desde la infancia. Además, investigar esta interacción abre un campo de posibilidades terapéuticas para una enfermedad con importantes repercusiones a medio y largo plazo.

Objetivos

Evaluar la asociación entre la exposición a plaguicidas en población infantil y la composición corporal y explorar la posible repercusión en el estado metabólico.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio multicéntrico, de cohortes, prospectivo. Los sujetos del estudio fueron niños y niñas de entre 3 y 15 años. Se analizaron variables clínicas y bioquímicas y 37 compuestos químicos en orina. Además, se incluyeron datos de composición corporal obtenidos mediante bioimpedancia eléctrica. Por otro lado, para evaluar la exposición a factores ambientales, se entregaron cuestionarios con más de 100 variables relacionadas con exposición a contaminantes.

Se planteó un análisis descriptivo según la categorización de los participantes en no obesos, obesos metabólicamente sanos (OMS) y obesos metabólicamente enfermos (OME). Todos los análisis fueron llevados a cabo en el entorno estadístico R (R Core Team, 2023).

Resultados

Se incluyeron 70 participantes (35 niños y 35 niñas) con edad media de 10.8 años (5.4-15.8 años). 26 participantes eran normopeso, 20 eran OMS y 24 OME. Los niveles de insulina, HOMA, ácido úrico y GGT fueron significativamente mayores en el grupo OME. En lo que se refiere a marcadores inflamatorios, el porcentaje de grasa perivisceral por bioimpedanciometría fue significativamente mayor en OME que en sanos y OMS ($p < 0.001$).

Se detectó presencia de plaguicida en orina en 8 pacientes (11.4%). Todas las detecciones de plaguicida fueron de Propamocarb, una sustancia fungicida. La desviación estándar de IMC en pacientes con fungicida en orina era de +2.8 SDS frente a +2.1 SDS de IMC en pacientes sin fungicida en orina ($p = 0.3$). Así mismo, la presión arterial sistólica fue significativamente mayor en pacientes con plaguicida ($p = 0.032$), con algún familiar agricultor ($p = 0.003$) y con problemas de sueño ($p = 0.035$).

Conclusiones

La presencia de Propamocarb en orina se relaciona con un mayor IMC, mayor presión arterial sistólica y problemas de sueño en niños. Este fungicida tiene un efecto activador del receptor de estrógenos, por lo que tiene efecto disruptor endocrino. Pero, no hay datos sobre sus efectos metabólicos en niños, por lo que nuestros hallazgos resultan de gran interés en ese sentido.

Nuestros hallazgos sirven como punto de partida para futuros estudios con más tamaño muestral que profundicen en las fuentes de exposición y la repercusión clínica del contacto con Propamocarb y otros químicos durante la infancia.

SP2/d1-034 Misceláneas

COOCURRENCIA DE TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA E INCONGRUENCIA DE GÉNERO: ¿INFLUYEN UNO EN EL OTRO?

Martínez Del Río, C.; Gaitero Pérez, A.; Pérez Rodríguez, O.; Rodríguez Hermida, D.; García Ron, A.; López De Lara, D.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

Introducción

Diversos estudios recientes muestran la existencia de un vínculo entre el Trastorno del Espectro Autista (TEA) y la Incongruencia de género (IG), mostrando las personas con IG mayor prevalencia de TEA, si bien es cierto que existe todavía poca investigación al respecto y muchos estudios no cuentan con grupo control.

Objetivos

Valorar la diferencia de prevalencia de rasgos del espectro autista y la empatía en pacientes con IG frente a grupo control cisgénero.

Valorar la utilidad del Cociente del Espectro Autista y el Cociente de empatía en la valoración de pacientes con IG.

Valorar los antecedentes de salud mental y otras enfermedades en ambos grupos.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio de casos y controles, siendo los participantes 19 individuos con IG reclutados en

la consulta de endocrinología de un hospital terciario y los controles 49 individuos de la misma edad cisgénero reclutados en institutos/universidades locales.

Se compara la presencia de rasgos del espectro autista mediante dos cuestionarios:

- Cociente de Espectro Autista (SCORE test AQ): cuantifica los rasgos autistas, estando los ítems divididos en varias áreas como habilidades sociales y de comunicación, imaginación, atención a los detalles y tolerancia al cambio. Con un rango de puntuaciones de 0-50, una puntuación mayor de 32 puntos es altamente sugestiva de TEA.
- Cociente de Empatía (SCORE test EQ): la empatía es fundamental para la interacción entre individuos, asociándose la falta de esta al TEA. Con un rango de puntuaciones de 0-80, se considera "bajo" un resultado por debajo de 32 puntos siendo esto altamente sugestivo de TEA.

Resultados

En el SCORE AQ solo un paciente con IG puntuó "altamente sugestivo de TEA". Sin embargo, la puntuación media fue más alta en los individuos con IG (22.21 puntos) que en los controles cisgénero (14.29 puntos) de manera estadísticamente significativa. Además, se objetiva que en pacientes con IG la puntuación era más alta en las subescalas de habilidades de comunicación y tolerancia al cambio, sin encontrarse diferencias significativas para las subescalas de imaginación y atención al detalle.

En la valoración del cuestionario EQ se encontró que los pacientes con IG presentaban una puntuación media inferior a los cisgénero. Además, el 15.8% presentaba puntuación correspondiente a "baja empatía" que se considera altamente sugestivo de TEA frente al 4.2% de los controles, siendo todos estos datos estadísticamente significativos.

En cuanto a antecedentes personales el 52.63% del grupo IG reportaba problemas de salud mental, siendo la depresión (36.84%) el más prevalente, porcentaje que disminuye al 2.08% en individuos cisgénero. El 73.68% del grupo IG refería haber sufrido acoso escolar frente al 16.66% del grupo control.

Conclusiones

Es importante recordar que, aunque el cociente AQ es un instrumento útil para identificar rasgos autistas en individuos con cociente intelectual normal, no nos da un diagnóstico formal, por lo que son necesarios más estudios para evaluar si este aumento de puntuación se asocia a mayor incidencia de diagnóstico confirmado de TEA.

Aunque no podamos determinar una mayor prevalencia de TEA en individuos con IG sí que hemos

encontrado diferencias significativas en cuanto a la comparación de los resultados de los SCORE AQ y EQ entre grupos, presentando el grupo con IG una mayor puntuación de rasgos autistas y una menor puntuación de empatía al compararlo con individuos cisgénero.

SP2/d1-035 *Misceláneas*

CRECIMIENTO Y TALLA ADULTA EN CHICAS TRANS

Carcavilla Urquí, A.; Martínez Rodríguez, E.E.; Moreno De Guerra Beato, M.T.; Guerrero-Fernandez, J.; Mora Palma, C.; González Casado, I.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

Se desconoce el impacto en el crecimiento y la talla adulta de los tratamientos empleados en chicas trans, a pesar de que la talla es un aspecto de su experiencia que puede influir en el grado de disforia de género y en su satisfacción con el proceso de transición.

Objetivos

Evaluar el impacto del tratamiento farmacológico en el crecimiento y talla adulta de chicas trans.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio longitudinal retrospectivo con una muestra de pacientes trans seguidos en una Unidad multidisciplinar de identidad de género. Se consideró cohorte de inicio precoz (CIP) a aquellas pacientes que iniciaron tratamiento frenador en estadios II o III de Tanner, y de inicio tardío (CIT) a aquellas que lo iniciaron en estadios IV o V. Las variables recogidas incluyeron la talla genética, talla y estadio de Tanner al inicio de tratamiento, edad ósea al inicio del tratamiento frenador calculada mediante el método de Greulich y Pile para el sexo natal y sexo sentido y la predicción de talla adulta mediante el método de Bayley-Pinneau para el sexo natal y sexo sentido.

Resultados

Se recogieron datos de 48 chicas trans, 29 de CIP, y 19 de CIT. La edad media al inicio del tratamiento frenador de CIP fue de 12,2 años [IC 95% 11,7 - 12,8], con una edad ósea de 12,4 [IC 95% 11,6 - 13,2]. La velocidad de crecimiento del primer año de tratamiento frenador (VdeC1) se evaluó en 27 pacientes y fue de 4,6 cm/año. La del segundo año (n = 16) fue de 4,2 cm/año y la del tercero (n = 6) 3,7. La VdeC1 fue mayor en las pacientes que iniciaron el tratamiento en estadio II de Tanner (4,9 cm/año) que en aquellas que lo iniciaron en Tanner III (1,3 cm/año) (p = 0,0332). Igualmente se observó una asociación negativa entre la VdeC1 y la edad al inicio del tratamiento (R2=-0,78, p < 0.001). La VdeC1 en la CIT (n = 6) fue de 0,9 cm/año (p < 0,001).

Se obtuvieron datos de talla adulta en 19 pacientes de CIT (promedio de 170,8 cm [IC 95% 167,4 - 174,2], p15 para varones cis y p86 para mujeres cis) y en 8 pacientes de CIP (promedio de 169,9 cm [IC 95% 164,4 - 175,5] p12 para varones cis y p83 para mujeres cis) ($p = 0,76$). Tampoco se observó correlación entre la edad al inicio del tratamiento y la talla adulta ($R^2 = -0,1$, $p = 0,7$). Se observó una pérdida media de 3,2 cm en la talla adulta respecto de su talla diana, mayor en la cohorte de inicio precoz, aunque sin diferencias significativas ($p = 0,5$). El pronóstico de talla adulta estimado con la edad ósea para el sexo natal fue de 173,4 cm [IC 95% 170,1 - 176,8], y el obtenido con la edad ósea para el sexo deseado fue de 170,8 cm [IC 95% 167,8 - 173,7].

Conclusiones

La velocidad de crecimiento en el primer año de tratamiento frenador en chicas trans es similar a la de chicas prepuberales, pero mayor a menor edad y menor desarrollo puberal. La talla adulta de chicas trans no difiere entre los grupos de tratamiento precoz o tardío, ni se correlaciona con la edad, y se sitúa en un percentil bajo para hombres cis y alto para mujeres cis. La predicción de talla adulta calculada para el sexo sentido es más acorde que la convencional en nuestra muestra.

SP2/d1-036 Misceláneas

EVOLUCIÓN, CRECIMIENTO Y ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS SECUNDARIAS A TUMORES DE LA FOSA POSTERIOR

Buzón Serrano, L.; García Castellanos, M.T.; Hernández Suyo, A.A.; De Arriba Muñoz, A.; Labarta Aizpún, J.I.; Ferrer Lozano, M.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción

Con la mejora de los tratamientos oncológicos ha aumentado la supervivencia de los pacientes con tumores del Sistema Nervioso Central y, secundariamente han incrementado las complicaciones a largo plazo, destacando las endocrinopatías.

Objetivos

Evaluar las secuelas endocrinológicas y evolución antropométrica de niños con tumores en fosa posterior, así como su relación con factores predisponentes, histología y tratamientos recibidos.

Material y métodos

Estudio observacional y retrospectivo de una muestra de pacientes diagnosticados de tumores en fosa posterior (meduloblastomas y tumores neuroectodérmicos primitivos) diagnosticados desde enero de 2005 hasta diciembre de 2021, siendo excluidos

aquellos pacientes en los que el seguimiento fuera menor de un año o fuera imposible recuperar sus datos. Se han evaluado variables en relación con antecedentes, factores predisponentes, histología, tipos de tratamiento, antropometría y endocrinopatías, tanto previas, como al diagnóstico o durante el seguimiento posterior y en la edad adulta. De los 23 pacientes seleccionados, 17 formaron parte del estudio. Fueron excluidos 6 pacientes (1 por imposibilidad de recuperar sus datos y 5 por fallecimiento antes del primer año tras el diagnóstico).

Resultados

Se analizaron 17 pacientes, con edad al diagnóstico tumoral de $7,55 \pm 4,63$ años, siendo el meduloblastoma el tipo histológico más habitual (94.1%, 16 de los 17 pacientes). Los síntomas al diagnóstico más frecuentes fueron vómitos, cefalea y signos de hipertensión intracraneal. El 70.6% presentaron algún déficit hormonal durante el seguimiento, siendo el más prevalente el de GH (41%, tras $2,58 \pm 0,9$ años tras el diagnóstico) y TSH (41%, $2,56 \pm 1,79$ años tras el diagnóstico), seguido de déficits de gonadotropinas (17%, $3,72 \pm 2,95$ años después), ACTH (11.7%, $1,01 \pm 0,27$ años tras el diagnóstico), Diabetes insípida (5%), SIADH (5%) y Síndrome pierdesal (30%, siendo estas 3 últimas en el postoperatorio inmediato). El régimen de tratamiento más administrado fue la triple terapia con cirugía, radioterapia y quimioterapia. En los pacientes que no desarrollan un déficit de GH, se observa un crecimiento adecuado, alcanzando su talla genética y con normopeso e IMC apropiado (talla genética $-0,34$ DE, talla al diagnóstico $0,61$ DE, talla en edad adulta $-0,38$ DE). Los pacientes que precisaron tratamiento con GH (tabla 1), presentan una buena respuesta desde el primer año (velocidad de crecimiento de $3,59 \pm 3,46$ DE) y alcanzan su talla genética. En cuanto a pronóstico de su enfermedad, en nuestra serie de casos, el 64.17% de los pacientes sufrieron una recurrencia tumoral (11.7% en tratamiento con GH), a una edad media de $9,98 \pm 6,64$ años, con un intervalo desde el diagnóstico del tumor de $2,14 \pm 1,33$ años, y una mortalidad de 47% (5.8% en tratamiento con GH) a una edad media de $9,26 \pm 6,02$ años, $2,81 \pm 2,06$ años tras el diagnóstico.

Conclusiones

Las alteraciones endocrinológicas son frecuentes tras un meduloblastoma, aunque no suelen producirse inmediatamente al diagnóstico o tras el tratamiento, sino que tienen lugar durante el seguimiento de forma variable, siendo los más frecuentes el de GH y TSH. El tratamiento con GH no ha influido en el desarrollo de recurrencias en este tipo de tumores.

Tabla 1.

| | N | Media | DE | Máximo | Mínimo | | |
|--|------------|---------|-------|--------|--------|-------|-------|
| Edad cronológica (años) al deficit | 7 | 10.23 | 2.89 | 14.44 | 7.67 | | |
| Intervalo edad entre diagnóstico tumoral y DGH | 7 | 2.58 | 0.90 | 4.48 | 1.59 | | |
| Talla | Cm | Varones | 4 | 127.47 | 7.15 | 135.1 | 118.3 |
| | | Mujeres | 3 | 146.06 | 17.82 | 161.6 | 126.6 |
| | DE | 7 | -0.92 | 0.96 | 0.56 | -1.98 | |
| Velocidad de crecimiento | cm/año | Varones | 4 | 3.37 | 1.69 | 4.6 | 1 |
| | | Mujeres | 3 | 1.5 | 1.05 | 2.5 | 0.4 |
| | DE | 7 | -2.1 | 1.3 | -0.88 | -4.48 | |
| IGF-1 | ng/mL | 7 | 78.87 | 56.60 | 195 | 25 | |
| IGFBP-3 | mcg/mL | 7 | 3.05 | 1.27 | 5.4 | 1.2 | |
| GH pico en Test estímulo* | ng/ml | 6 | 2.22 | 1.89 | 5.70 | 0.28 | |
| Dosis rhGH media | mcg/kg/día | 5 | 0.020 | 0.003 | 0.025 | 0.017 | |

Tabla 1. Antropometría en pacientes con diagnóstico de DGH. Abreviaturas: N (número pacientes), DE (desviación estándar), cm (centímetros), IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina 1), IGFBP3 (proteína transportadora del factor de crecimiento similar a insulina) kg (kilogramo), mg (miligramo), ml (mililitro), m² (metro al cuadrado), ng (nanogramo), mcg (microgramo), rhGH (hormona de crecimiento recombinante). *Los parámetros que no han seguido una distribución normal se representan como mediana y rango intercuartílico

SP2/d1-037 Misceláneas

CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN

Pérez Pérez, A.; Delgado Nicolás, S.; Álvarez Merino, M.; Fernández Barrio, B.; Riaño Galán, I.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Introducción

El síndrome de Noonan es uno de los trastornos monogénicos más prevalentes, con una incidencia que se estima entre 1/1000 – 1/2500 recién nacidos vivos.

Aunque los estudios realizados hasta el momento se centran más en definir los aspectos biológicos, algunos trabajos advierten sobre el mayor riesgo de desarrollar alteraciones psicológicas (ansiedad, depresión), y síntomas de TDAH o TEA.

Conocer las dificultades en la esfera psicosocial permite un manejo global de estos pacientes, lo que podría mejorar el pronóstico y la calidad de vida.

Objetivos

- Conocer la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con síndrome de Noonan.
- Identificar la existencia de problemas psicosociales en estos niños.

Material y métodos

Estudio descriptivo y observacional. Se incluyen niños y adolescentes menores de 18 años con síndrome de Noonan que residen en distintas ciudades de España.

Se facilitaron a través de google forms los cuestionarios de calidad de vida Kid-KINDL y Kiddo-KINDL a los niños > 7 años y el cuestionario Kiddy Kindl en su versión para padres a las familias de los niños menores de 7 años.

Junto al cuestionario se adjuntó una encuesta con las siguientes variables: edad, sexo y presencia de alguna de las siguientes: cardiopatía, alteraciones del desarrollo psicomotor, alteraciones oftalmológicas, alteraciones traumatológicas, alteraciones del área ORL, problemas para la alimentación o alteraciones del desarrollo psicomotor.

Se analizaron los datos con el programa estadístico SPSS, calculando medias, medianas, DE y rangos para las variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las cualitativas.

Se estudió la relación entre los valores obtenidos en los cuestionarios de calidad de vida y la presencia o no de distintas patologías calculando la t de Student.

El estudio cuenta con la aprobación del CEIm.

Resultados

Se analizaron los datos de 22 sujetos, 12 varones, con una edad media de 7,9 años y una mediana de 6,5.

15 pacientes tenían cardiopatía, 11 alteraciones en el desarrollo psicomotor, 8 alteraciones traumatológicas, 11 alteraciones del área ORL y 9 problemas con la alimentación.

11 pacientes eran >7 años. Obtuvieron una puntuación total media del cuestionario Kid/Kiddo- KINDL de 72,4 ± 11,1, similar a la población de referencia. La subescala “escuela” fue la que obtuvo una menor puntuación (media de 59,1 ± 15,6).

En cuanto a los pacientes < 7 años, se obtuvo una puntuación total de 69,1 ± 13. La puntuación más baja se obtuvo en las preguntas adicionales del Kiddy parents con una media de 62,9 ± 10,9.

Las puntuaciones obtenidas en los cuestionarios se muestran en la tabla 1.

Los pacientes menores de 7 años con alteraciones del desarrollo psicomotor presentaron puntuaciones significativamente menores en las subescalas que valoran bienestar físico y autoestima. También se obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas en la subescala familia y en la puntuación total en menores de 7 años con problemas en la alimentación.

Conclusiones

- En esta muestra, la calidad de vida relacionada con la salud es similar a la población de referencia.
- Los pacientes con alteraciones del desarrollo psicomotor y problemas para la alimentación tienen menos puntuación en algunas subescalas de los cuestionarios.

Tabla I. Puntuaciones cuestionarios Kiddy/ Kid/ Kiddo KINDL

| | Bienestar físico | | Bienestar emocional | | Autoestima | | Familia | | Amigos | | Colegio | | Kiddy parents | | Total | |
|---------|------------------|------|---------------------|------|------------|------|---------|------|--------|------|---------|------|---------------|-----|-------|------|
| | <7 a | ≥7a | <7 a | ≥7a | <7 a | ≥7a | <7 a | ≥7a | <7 a | ≥7a | <7a | ≥7a | <7a | ≥7a | <7a | ≥7a |
| Media | 72,7 | 76,7 | 80,7 | 72,1 | 70,45 | 71,6 | 75,6 | 79 | 80,1 | 76,1 | 69,8 | 59,1 | 62,9 | - | 69,1 | 72,4 |
| DE | 15,2 | 15,3 | 18,8 | 16,8 | 19,4 | 23,8 | 15,9 | 15,6 | 22,5 | 18,5 | 19,6 | 15,6 | 10,9 | - | 13,0 | 11,1 |
| Mediana | 75,0 | 75 | 87,5 | 68,7 | 75 | 68,7 | 75 | 81,2 | 87,5 | 75 | 75 | 62,5 | 65,9 | - | 72,3 | 76,0 |

- La subescala “escuela” es la más afectada, obteniendo una puntuación más baja tanto en los menores como en los mayores de 7 años.

SP2/d1-038 Displasias óseas

RECOMENDACIONES Y ALGORITMO DE DECISIÓN PARA EL MANEJO DEL PACIENTE CON ENFERMEDADES METABÓLICAS ÓSEAS EN UNIDADES DE TRANSICIÓN. RESULTADOS DEL PROYECTO TEAM

Barreda Bonis, A.C.¹; Casado Burgos, E.²; Gómez Alonso, C.³; Pintos Morell, G.⁴; Bou Torrent, R.⁵; Vicente Torregrosa, J.⁶; Broseta Monzó, J.J.⁶; Arango Sancho, P.⁵; Chocrón De Benzaquen, S.⁴; Ariceta Iraola, G.⁴; Viguera Ester, P.⁷; Olmedilla Ishishi, Y.⁷; Soler López, B.⁸.

¹Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ²Corporació Sanitari Parc Tauli, Sabadell, España; ³Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España; ⁴Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España; ⁵Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España; ⁶Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España; ⁷Departamento médico, Kyowa Kirin Farmacéutica, S.L., Madrid, España; ⁸Departamento médico, E-C-BIO, S.L., Madrid, España.

Introducción

Aunque existe un amplio consenso en que el proceso de transición debería implementarse en pacientes con cualquier enfermedad crónica, su aplicación en la práctica clínica es escasa. En los últimos años se han desarrollado algunas guías, si bien no se dispone de modelos de transición para pacientes con enfermedades metabólicas óseas (EMO) tales como osteoporosis secundarias, osteogénesis imperfecta, raquitismo hipofosfatémico, etc. de manejo multidisciplinar.

Objetivo

El objetivo del proyecto TEAM (Transición a la Edad Adulta de pacientes con enfermedades Metabólicas óseas) fue conocer el funcionamiento actual de las unidades de transición nacionales para pacientes con EMO, investigando áreas de mejora o puntos críticos de atención en el proceso. Se elaboraron unas recomendaciones prácticas finales con un al-

goritmo de decisión para el manejo del paciente con EMO durante el proceso de transición.

Material y método

Un grupo de expertos en metabolismo óseo de pediatría y de adultos desarrollaron las siguientes fases: 1) revisión de la literatura científica, 2) identificación de los puntos críticos en el manejo del paciente durante el período de transición a la edad adulta, 3) consulta a médicos pertenecientes a diferentes sociedades científicas relacionadas con el manejo del paciente con patología metabólica ósea respecto a los puntos críticos identificados, según las siguientes secciones: a) justificación del programa de transición y momento de inicio, b) modelo y plan de transición, c) información, d) documentos y formación, y 4) elaboración de una serie de recomendaciones y un algoritmo de decisión para el manejo del paciente con EMO.

Resultados

Participaron 86 médicos pertenecientes a 53 centros, localizados en 23 provincias españolas, con la colaboración de 8 sociedades científicas. El consenso se alcanzó en una sola ronda del cuestionario Delphi en 45 de 48 preguntas. No se llegó a consenso en la edad adecuada/factible de 12 años para la transición (la edad media elegida más adecuada fue de 14.7 años) ni en la factibilidad en nuestro medio del modelo de transición gradual. Como principales barreras se identificaron falta de recursos y escasa coordinación/comunicación entre servicios de pediatría y adultos entre otros.

Se elaboró un algoritmo de decisión para el manejo del paciente con EMO durante el proceso de transición (figura).

Conclusiones

El proyecto TEAM ofrece información sobre la transición Pediatría-Adulto del paciente con EMO en España, y proporciona una serie de recomendaciones para la implementación de una Unidad de transición.

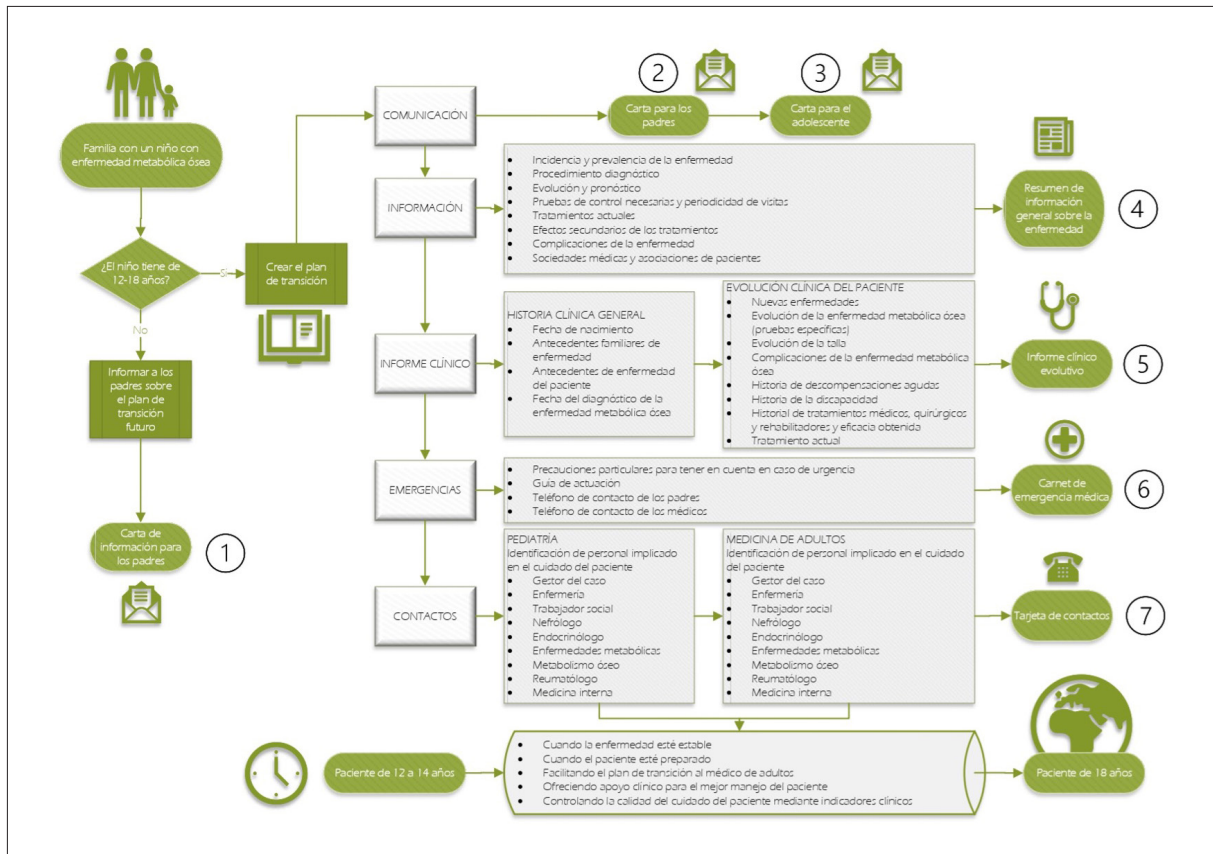


Figura 1.

SP2/d1-039 Displasias óseas ENANISMO PRIMORDIAL, A PROPÓSITO DE UN CASO

Sena Herrero, L.; Novoa Gómez, G.; González Rodríguez, L.; Fernández Cebrián, S.A.

Complejo Hospitalario de Ourense, Ourense, España.

Introducción

El enanismo primordial osteodisplásico microcefálico de tipo II (MOPDII) es una enfermedad autosómica recesiva producida por mutaciones en el gen *PCNT* (21q22.3) que codifica la proteína pericentrina. Los individuos afectados muestran un retraso grave del crecimiento pre y postnatal con microcefalia, displasia esquelética, escoliosis, nariz prominente, mejillas abultadas y mandíbula pequeña, microdoncia, hipermetropía y un mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular y resistencia a la insulina.

Descripción del caso

Escolar de 13 años y 6 meses remitido por su pediatra a consulta de Endocrinología por talla baja extrema.

AF: Talla de la madre 152 cm. Se desconocen datos del padre ni otros antecedentes familiares porque el paciente fue dado en adopción.

AP: Prematuridad de 36 semanas con retraso del crecimiento intrauterino severo. PN 1375g (-3.6 DE). Longitud 36.5 cm (-5.8 DE). PC 28 cm (-2.7 DE).

En serie ósea realizada en etapa preescolar, sospecha de displasia ósea espondilometafisaria. Hipermetropía. Intervenido por criptorquidia derecha. No otras enfermedades.

EF: Peso 19 kg (-3.7 DE); Talla 98 cm (-9.8 DE); PC 47.5 cm (-5.5 DE).

Microsómico, disarmónico. Microcefalia y micrognatía. Múltiples micromáculas hipopigmentadas en tronco. Máculas hiperpigmentadas en cara posterior de EEII. Acantosis cervical. Escoliosis, pies planos, dismetría en MMII, genu valgo. Extremidades delgadas con rigidez articular en codos y tobillos. Abdomen distendido, se palpa hepatomegalia. E. Tanner A1; P3; G2-3.

Análítica con anemia microcítica e hipocrómica. Perfil férrico, tiroideo y lipémico normales. IGF-I normal. Hiperinsulinismo. TTOG alterado. HbA1c 6.6%.

Se solicita estudio genético de displasias óseas con resultado compatible con enanismo primordial osteodisplásico microcefálico de tipo II (dos mutaciones en heterocigosis en el gen *PCNT*).

Conclusiones

Ante un paciente con talla baja y microcefalia debemos pensar en la posibilidad diagnóstica de un enanismo primordial osteodisplásico microcefálico, dentro de los cuales, el tipo II es la forma más común, con 150 casos identificados en todo el mundo. Las características asociadas que lo diferencian de otras formas de enanismo, y requieren seguimiento y tratamiento, incluyen: dentición anormal, displasia esquelética ósea delgada con deformidad y/o escoliosis, resistencia a la insulina/diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, malformaciones cardíacas y enfermedad vascular global. El diagnóstico se basa en la clínica y las pruebas radiológicas, y se confirma mediante pruebas genéticas moleculares de PCNT. Dado que la enfermedad cerebrovascular parece ser característica del MOPDII y no de otras formas de enanismo primordial, establecer el diagnóstico correcto es esencial para el cuidado de estos pacientes.

SP2/d1-040 *Displasias óseas*

ENANISMO PRIMORDIAL OSTEODISPLÁSICO MICROCEFÁLICO DE TIPO II: DOS CASOS CLÍNICOS

De Jesús Pacheco, A.; Solé Piqué, L.; Cancela Muñiz, V.; Artola Aizalde, E.

Hospital Donostia, San Sebastián, España.

Introducción

El enanismo primordial osteodisplásico microcefálico tipo 2 (EPOM-II) se engloba dentro del espectro del Síndrome de Seckel. Presenta características similares a dicho síndrome junto con otras específicas: mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular, displasia esquelética característica, dentición anómala, resistencia a la insulina, enfermedad renal crónica y malformaciones cardíacas, aunque no todas se presentan en todos los pacientes.

Se debe a mutaciones en el gen *PCNT* situado en el brazo largo del cromosoma 21 (21q22.3), que codifica la proteína pericentrina, la cual desempeña un papel en la regulación del ciclo celular. Presenta herencia autosómica recesiva y se han descrito al menos 30 mutaciones en el gen *PCNT* en individuos con EPOM-II.

Es una enfermedad poco común (aproximadamente 150 casos en el mundo), pero las características clínicas se encuentran bien definidas. En los últimos 10 años, se han ido describiendo nuevas variantes patogénicas y su posible relación con los síntomas. Presentamos dos casos diagnosticados en nuestro hospital.

Casos clínicos

Caso 1: Lactante varón de 13 meses que acude para valoración por retraso pondoestatural. Antece-

dente prenatal de CIR en 2º trimestre. Presentó un peso al nacimiento de 2.160 g (-2,4DS) y longitud: 44 cm (-3,2DS). Padres consanguíneos, estatura normal (Talla diana: 178,2 cm).

En el momento de la consulta presenta la siguiente somatometría: Peso 5,860 Kg (P0, -4,14DS); Talla: 64,5 cm (P0, -4,4DS). A la exploración: Microcefalia; clinodactilia de 5º dedo de manos y pies; nariz afilada; cara triangular; pies metatarso varo bilateral, corregido con yeso. Se realiza estudio genético de Sd. de Seckel, siendo negativo, pero se objetivó la variante probablemente patogénica c.3264del p.(Glu1089Serfs*17) en aparente homocigosis en el gen *PCNT*, no descrita previamente.

Caso 2: Niña de 21 meses, hermana del caso índice. Somatometría nacimiento: Peso: 3,250 kg (p25-50); Longitud: 48 cm (p3-10); Perímetro craneal (PC): 33 cm (p10-25). En seguimiento desde los 2 meses de edad por fallo de medro, microcefalia congénita y retraso global del desarrollo. En el momento del diagnóstico: Peso: 11,5 kg; Talla: 90,5 cm (p0,06; -3,21 DS); PC: 42,5 cm (<p3). La exploración física era similar al caso anterior.

Se realizó estudio familiar detectando la variante en heterocigosis en la madre del paciente y en homocigosis, en la hermana, confirmando segregación de la variante con la enfermedad en la familia y reforzando su patogenidad.

Se realizó estudio neurovascular en ambos, siendo normal. Actualmente, el caso índice se encuentra en tratamiento con hormona de crecimiento por pequeño para la edad gestacional (PEG), con mejoría parcial de su velocidad de crecimiento.

Conclusiones

El diagnóstico definitivo de la enfermedad se obtiene con el estudio genético dirigido, cobrando importancia la sospecha diagnóstica previa. Esto es importante para poder realizar un seguimiento adecuado de estos pacientes de manera multidisciplinar.

Así mismo, dado el riesgo aumentado de enfermedad cerebrovascular, se recomienda realizar un cribado de anomalías vasculares del SNC mediante resonancia magnética cerebral (RM) y angiografía por RM en el momento del diagnóstico y posteriormente anual. También se debe realizar un cribado anual para la detección de los signos de resistencia a la insulina, incluyendo un perfil lipídico (comenzando en la edad escolar), un seguimiento de la anemia y un recuento plaquetario, así como la monitorización de las anomalías de cadera y columna vertebral. La variante c.3264del, no ha sido descrita previamente por lo que se desconoce el pronóstico a largo plazo.

**SP2/d1-041 Displasias óseas
RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA
DEL CRECIMIENTO EN EL SÍNDROME 3M**

Mosquera Froufe, M.¹; Alonso, C.¹; Arroyo, R.¹; Heath, K.²; Prieto, P.¹.

¹Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España; ²Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

El síndrome 3M un trastorno genético, con herencia autosómica recesiva, producido por variantes en tres genes, siendo el más frecuente el *CUL7* (75% de los casos), seguido de *OBSL1* (20%) y *CCDC8* (5%). Se caracteriza por un marcado retraso de crecimiento tanto prenatal como postnatal, alteraciones fenotípicas y óseas, además de una posible alteración en el eje de la GH. Presentamos un caso de diagnóstico precoz con talla baja severa y patrón analítico de déficit de GH que está en tratamiento con GHR con buena respuesta.

Evolución

Paciente de 1 año remitido a consultas de Endocrinología por retraso del crecimiento y fenotipo particular. Antecedentes familiares: madre talla -1,16 DE, padre talla -1,1 DE. Resto sin interés.

Antecedentes personales: 37+4 semanas de gestación. Curso anormal con crecimiento intrauterino restringido y fémur cortos en ecografías. Peso al nacimiento 1980gr (-2,75 DE), longitud de 43 cm (-2,76 DE) y perímetro craneal (PC) de 32 cm (-1 DE). Displasia de cadera tratada con arnés de Pavlik. Resto sin alteraciones.

En el seguimiento en consultas se constata talla baja de hasta -5,3 DE, con peso en torno a -3 DE con PC normal (macrocefalia relativa), con aspecto disarmónico y fenotipo con raíz nasal ancha, frente amplia, orejas y cabello de implantación baja, leve epicantus y la presencia de un talón prominente.

En los estudios realizados se objetiva IGF1 no detectable. En la serie ósea presenta miembros inferiores y superiores cortos con acortamiento de huesos tubulares, cuello femoral corto, metáfisis de fémur con leve esclerosis, predominio de bóveda craneal, tórax campaniforme, pelvis estrecha y con anómala osificación y huesos delgados. Ante la sospecha inicial de displasia ósea se estudia el gen *FGFR3* que es informado como normal.

Se realiza secuenciación masiva de genes relacionados con displasia ósea, encontrando dos variantes patogénicas en heterocigosis compuesta en *OBSL1* (NM_015311.3; c.(1273dupA) (1900G>A), p. [(Thr425AsnFs*40)] [(Val634Ile)] siendo cada uno de los progenitores portadores de una de las alteraciones. Ante la mala evolución de la talla y los niveles de

IGF1 descendido (-2,6DE) se realiza test de estímulo GH con clonidina con respuesta de GH de 5 ng/mL. Se inicia tratamiento con GH a los 5 años con una talla de -4 DE. Actualmente lleva en tratamiento 7 años a una dosis de 0,05 mg/kg/día sin presentar efectos secundarios y presentando, con 12 años, una talla de -1,8 DE y una edad ósea de 13,25 años.

Conclusiones

El síndrome 3M es una causa de hipocrecimiento infrecuente que se caracteriza por presentar huesos delgados y talones prominentes. Nuestro paciente, al igual que se describe en algún caso de la bibliografía, presenta una buena respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento.

**SP2/d1-042 Displasias óseas
USO DE HORMONA DEL CRECIMIENTO EN UN
PACIENTE CON SÍNDROME DE STICKLER**

Díaz Martín, C.¹; Ontoria Betancort, C.¹; García De Pablo, I.¹; Portela Liste, A.²; Dorta Pérez, I.J.¹.

¹Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España; ²Hospital da Barbanza, Oleiros (Ribeira), España.

Introducción

El síndrome de Stickler es una displasia esquelética debida a una mutación en el gen *COL2A1* o en otro de los genes que codifican la síntesis del colágeno tipo II, generando una alteración en la formación ósea y del cartílago. Tiene herencia autosómica dominante en la mayoría de casos. Cursa con manifestaciones articulares, como displasia espondiloepifisaria, generando talla baja disarmónica, así como, alteraciones craneofaciales, problemas oftalmológicos e hipoacusia. Requiere un seguimiento estrecho y tratamiento sintomático.

Descripción del caso/evolución

Paciente mujer en seguimiento en consultas de endocrinología infantil desde los 2 años por talla baja. Como antecedentes personales destaca retraso del crecimiento intrauterino (CIR), con antropometría al nacimiento en la que presentaba un peso de 2755 gramos (p15) y longitud de 46 cm (p3), secuencia Pierre-Robin con fisura palatina que se intervino y micrognatia. Como antecedentes familiares destaca madre con talla baja y extremidades cortas, que fue intervenida de fisura palatina en la infancia. La paciente es valorada en consultas de endocrinología donde se objetiva talla baja mantenida (p < 1, -3.4 DE al inicio), con velocidad de crecimiento disminuida (p8), fenotipo peculiar con epicanto, hipertelorismo, puente nasal ancho y *filtrum* corto, micrognatia, cuello corto, tórax ancho y lordosis lumbar. Tiene un estudio analítico de talla baja normal y una edad ósea retrasada en un año con respecto a edad cronológica, con pronóstico de talla adulta de 148 ± 5 cm,

acorde a su talla diana. A los 4 años de vida, dado el antecedente de CIR y que no presenta crecimiento recuperador, se inicia tratamiento con hormona de crecimiento. Ante el fenotipo peculiar y la talla baja se realiza estudio genético en el que se detecta una mutación en el gen *COL2A1*, diagnosticándose de síndrome de Stickler tipo I. En el estudio familiar se objetiva que su madre y su hermana menor son portadoras de la misma mutación. La paciente se ha mantenido con hormona de crecimiento durante 3 años, durante los cuales ha presentado un adecuado cumplimiento terapéutico sin reacciones adversas. Actualmente, con 7 años y 6 meses, se objetiva mejoría en las desviaciones estándar de la talla con respecto al inicio del seguimiento, siendo la última medición de 111.5 cm ($p < 1$, -2.82 DE). Durante el seguimiento se ha mantenido con adecuada velocidad de crecimiento (p65-96) y con edad ósea acorde, sin modificaciones en el pronóstico de talla adulta con respecto al inicio de su seguimiento.

Conclusiones

El uso hormona de crecimiento para mejorar la talla final no está indicado en displasias esqueléticas. Existen algunos estudios sobre el uso de este tratamiento en estas entidades, sobre todo en acondroplasia e hipocondroplasia, en los que se recogen resultados ligeramente favorables, sobre todo asociado a elongación ósea de extremidades inferiores, sin detectar importantes reacciones adversas. Sin embargo, en la literatura hay escasez de estudios sobre el uso de esta hormona en otras displasias dada la baja prevalencia de las mismas. En este caso, se empleó hormona de crecimiento durante 3 años en una niña con síndrome de Stickler, objetivando mejoría en las desviaciones estándar de talla de la paciente y la velocidad de crecimiento, sin objetivar empeoramiento en la desproporción corporal, aceleración de la edad ósea o fracturas. Se requieren más estudios para poder valorar el efecto de este tratamiento a largo plazo y recoger posibles efectos adversos.

SP2/d1-043 Displasias óseas DISPLASIAS ÓSEAS EN PEDIATRÍA COMO CAUSA DE TALLA BAJA. ESTUDIO RETROSPECTIVO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Pérez Pérez, A.; González Sánchez, S.; Vega López, L.; Mayoral González, B.; Pérez Gordón, J.; Riaño Galán, I.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Introducción

Las displasias óseas son un grupo heterogéneo de trastornos de origen genético caracterizados por la organización anormal del tejido óseo y cartilaginoso. En pediatría suelen diagnosticarse por un retraso

en el crecimiento. Aunque individualmente son muy poco frecuentes, de forma global se estima una incidencia de 2-5 por cada 10.000 recién nacidos. A pesar de que muchas todavía no cuentan con un tratamiento eficaz, existen nuevas dianas terapéuticas con resultados alentadores para algunas de ellas.

Objetivos

- Describir las características de los pacientes pediátricos con diagnóstico de displasia ósea controlados en la consulta de endocrinología pediátrica en un hospital de tercer nivel.
- Objetivar cuántos de ellos recibieron tratamiento con hormona de crecimiento (rhGH) y analizar si la respuesta fue satisfactoria.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal con recolección retrospectiva de los datos, en el que se incluyeron todos los pacientes pediátricos (< 18 años) controlados en endocrinología pediátrica de un hospital de tercer nivel en diciembre 2022.

Se incluyeron variables epidemiológicas (edad, sexo y país de nacimiento) y clínicas (somatometría al nacimiento, edad en la primera consulta, z-score (SDS) de talla en la primera consulta, diagnóstico, edad al diagnóstico, edad ósea, serie ósea, tratamientos recibidos y en caso de haber recibido tratamiento con rhGH edad y dosis al inicio, SDS de talla y velocidad de crecimiento (VC) tanto al inicio como un año después del mismo).

Los datos se recogieron de las historias clínicas de los pacientes, guardando la confidencialidad de los datos.

El análisis estadístico se realizó con los programas RedCap y SPSS. Se calcularon medias, medianas, rangos y porcentajes.

Resultados

Se incluyeron 24 pacientes (15 mujeres), con una edad media de 10,8 años y una mediana de 12 (rango 2-18).

Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1.

13 pacientes (54,1%) se diagnosticaron de alteraciones del gen *SHOX*, 3 (12,5%) de hipocondroplasia, 2 (8,3%) de mutaciones en gen *ACAN*, 1 (4,1%) de acondroplasia, 1 (4,1%) de braquidactilia tipo C con displasia mesomiélica, 1 (4,1%) de pseudoacondroplasia, 1 (4,1%) de omodisplasia 2, 1 (4,1%) de Hipoplasia cartilago-pelo y 1 (4,1%) de braquidactilia tipo 1 A.

Tabla I. Características de los pacientes diagnosticados de displasias óseas.

| | |
|--|--|
| Media SDS longitud al nacimiento (rango) | -0,96 (-3,9 - + 1) |
| Media SDS perímetro cefálico al nacimiento (rango) | +0,3 (-1,2 - + 2,4) |
| Edad media primera consulta/mediana (rango) | 5,9 años/6,5 años (0-12) |
| Media SDS talla primera consulta (rango) | -2,2 (-4,6 - +0,6) |
| Edad media al diagnóstico/mediana (rango) | 6,9 años/ 7,5 años (0-13) |
| Tratamiento con rhGH | 13 (54,1) - 12 alteraciones gen SHOX - 1 mutación gen ACAN |
| Edad media de inicio (mediana) | 8,2 años (9 años) |
| Dosis media al inicio | 0,040 mg/kg/día |
| Media SDS talla al inicio (rango) | -2,6 (-3,4 - -2,0) |
| Media SDS VC al inicio (rango) | -1,1 (-3,7 - +1,62) |
| Incremento SDS talla en el primer año | +0,7 |
| Incremento SDS VC en el primer año | +4,0 |

*SDS= Z-score; rhGH= Hormona de crecimiento; VC: Velocidad de crecimiento

En ocho pacientes se vieron alteraciones en la serie ósea, siendo el hallazgo más frecuente la deformidad de Madelung, presente en tres pacientes con alteraciones en el gen *SHOX*.

Conclusiones

- La deficiencia del gen *SHOX* es la displasia ósea más frecuente en nuestro centro.
- Un 54,1% de los pacientes con displasias reciben tratamiento con rhGH y todos ellos han mejorado la SDS de su talla y VC.
- Es importante un diagnóstico precoz para aplicar los tratamientos disponibles y mejorar la talla adulta.

SP2/d1-044 Displasias óseas

DISPLASIA ESPONDILOMETAFISARIA Y LA IMPORTANCIA DE LOS ESTUDIOS GENÉTICOS EN LA DETECCIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS: A PROPÓSITO DE UN CASO DE DISPLASIA ESPONDILOMETAFISARIA DE TIPO FRACTURAS DE ESQUINA

González De Prádena, B.; Machí Castañer, I.; Fenoy Rodríguez, A.; Gomez Llorente, J.L.; Momblán De Cabo, J.J.

Hospital Torrecárdenas, Almería, España.

Introducción

Entre los motivos de derivación y seguimiento en consulta de Endocrinología pediátrica se encuentra la talla baja. Dicha entidad tiene múltiples etiologías, por ello requiere una evaluación periódica y realización de diversas pruebas complementarias, para descartar causas orgánicas que pudieran relacionarse.

Entre las pruebas realizadas, se encuentran los estudios genéticos, que permiten la identificación de alteraciones genéticas cada vez mayores. Uno de los genes estudiados es el gen *FN1*, cuya alteración puede relacionarse con displasia espondilometafisaria tipo de fractura de esquina, una forma de herencia autosómica dominante de displasia espondilometafisaria.

Las displasias espondilometafisarias presentan una prevalencia < 1/100.000, y a su vez el subgrupo de fracturas de esquina <1/1.000.000. Se caracteriza por baja estatura (ya sea desde el nacimiento o primera infancia), marcha de pato en lactantes, limitación de movilidad articular, extremidades y/o tronco cortos. Radiográficamente se puede observar agrandamiento y lesiones similares a fracturas en las esquinas metafisarias con centros de osificación aberrantes en forma de escamas o curvilíneos, huesos largos acortados, escoliosis o anomalías vertebrales.

El objetivo es dar a conocer el caso con mutación poco descrita en la literatura de efecto clínico incierto con fenotipo compatible.

Descripción del caso

Paciente de 12 años remitido por su pediatra de Atención Primaria a Endocrinología Infantil por talla baja (-1.93 DE), talla diana (-0.07 DE). Como antecedentes destacan padre talla p36; madre menarquia a los 11.5 años, lupus y talla p62, embarazo de alto riesgo, parto inducido en la semana 38 por bajo peso (2300 gramos), longitud 42cm. Desarrollo neurológico con marcha liberada a los 13 meses sin gateo previo, torpeza motora posterior hasta los 5 años y múltiples caídas, desarrollo del lenguaje sin alteraciones, TDAH de presentación combinada, trastorno disocial desafiante y oposicionista.

En la exploración destaca macrocefalia y aspecto toscos, antropometría peso -1.31 DE, talla -1.93 DE, IMC -0.72 DE, cociente segmento superior/segmento inferior: 1.1, testes 6-8 mL, pubarquia 2, descenso de hombro y escápula derechos, test Adams positivo con giba lumbar izquierda. La familia refiere parecido fenotípico a familiares por vía paterna.

Se solicitan pruebas complementarias, entre ellas edad ósea (acorde con edad cronológica), analítica (hemograma, bioquímica, perfil tiroideo, IGF-1 e IGFBP-3 normales, con orina y celiacúa negativos, descartando así otras causas orgánicas que pudieran justificar la talla baja del paciente), cariotipo (46 XY) y estudio genético de talla baja y displasia ósea. En estudio genético se informa variante puntual de efecto clínico incierto en el gen *fibronectina 1* (*FN1*, p.Lys1887Glu) localizado en cromosoma 2q, relacionado con displasia espondilometafisaria tipo fractura de esquina y la cual podría justificar el fenotipo de nuestro paciente. Por ello, se inicia seguimiento, solicitando radiografías en busca de alteraciones radiográficas presentes en pacientes con dicha mutación.

Conclusiones

Las mutaciones del gen *FN1* se relacionan con displasia espondilometafisaria, caracterizada por talla baja, acortamiento óseo, anomalías vertebrales y lesiones en esquinas metafisarias.

Son importantes la exploración física y derivación temprana para estudio de talla baja incluyendo estudios genéticos, lo cual puede tener implicación para realizar seguimiento multidisciplinar a largo plazo, prevenir comorbilidades y asesoramiento genético. Debido al avance en estudios genéticos, cada vez se detectan más variantes genéticas de significado clínico incierto como nuestro caso, que a relacionarse con la clínica, podrían justificar el fenotipo, abriendo la puerta a la ayuda diagnóstica de nuevos casos futuros en la comunidad científica.

**SP2/d1-045 Displasias óseas
OSTEOGENIA IMPERFECTA DE TIPO III. PROGRESIVA Y DEFORMANTE**

Cuenca Alcaraz, M.D.L.Á.; Espinosa Seguí, N.; Burillo Sánchez, M.; Roig Riu, M.

Hospital Vega Baja, San Bartolomé, España.

Introducción

La osteogenia imperfecta es la causa más frecuente de osteoporosis hereditaria. Engloba un grupo de enfermedades que tienen en común la fragilidad ósea y la susceptibilidad a fracturas por un defecto en la síntesis o el procesamiento en las fibras de colágeno de tipo I. Constituye una entidad rara con una incidencia de 1/15.000-20.000 nacimientos. La expresividad es variable, pudiendo encontrar desde formas leves a graves y deformantes, con fracturas intraútero o en el momento del parto. La clasificación de *Sillence* (1979) clasifica a esta entidad en cuatro tipos, en función de la severidad del cuadro. Presentamos el caso de una osteogénesis imperfecta tipo III.

Descripción del caso

Escolar de 8 años, procedente de Marruecos, que es derivada para valoración a consultas de endocrinología infantil. AP. Fractura de ambos fémures durante el parto e historia de hipocrecimiento desde el nacimiento. No lograda deambulacion. Sedestación estable a los 2 años. Varios antecedentes de fracturas atendidas por personal no sanitario y tratadas mediante inmovilización con vendajes en su país. AF. Padres consanguíneos (primos hermanos). EF. Peso: 14 kg (-2.5 DE), Talla: 90 cm (-7.3 DE). Facies triangular. Escleras azules. Dentinogénesis imperfecta. Tórax acampanado con cifoescoliosis significativa. Múltiples deformidades óseas. Rigidez de tronco con hipomovilidad de extremidades. Atrofia muscular generalizada por desuso. Ante hallazgos clínicos se solicita serie ósea, donde destacan huesos deformados, radiolúcidos, osteopenia severa, así como metafisis anchas con quistes y rarefacción cortical muy fina. Realizada densitometría lumbar con signos de osteoporosis severa (Z score -5.8 DE). Se extrae estudio genético donde se objetiva mutación en heterocigosis en el gen *COL1A1*, variante C.2155G>A en el exón 32. A los 8 años y 6 meses

se inicia tratamiento con Pamidronato asociado a calcio y vitamina D3. La valoración por cardiología y ORL es normal. A nivel nefrológico se objetiva nefrocalcinosis bilateral tratada con hidratación oral y solución alcalinizante urinaria. En la valoración por odontología se diagnostica de amelogénesis imperfecta y cirugía maxilofacial realiza exodoncia de piezas dentales más afectadas.

Evolución

Continua tratamiento con bifosfonatos (zoledronato) y solución alcalinizante para la nefrocalcinosis. A pesar de ello ha presentado múltiples fracturas, varias de las cuales han precisado tratamiento quirúrgico. Portadora de corsé con baja adherencia terapéutica. En los controles por odontología refieren varias caries cavitadas con fisuras que se extienden a dentina.

Conclusiones

Aunque la osteogénesis imperfecta constituye una entidad poco frecuente, debemos tenerla presente en el caso de fracturas inexplicables y de repetición que pueden acontecer incluso desde el momento del parto, como ocurre en nuestro caso. En el diagnóstico diferencial deben incluirse entidades como el raquitismo u otras displasias óseas. Es fundamental el manejo multidisciplinar de estos pacientes. El pilar del tratamiento médico lo constituyen los bifosfonatos. Entre los beneficios del tratamiento con bifosfonatos se encuentran el incremento de masa y densidad ósea y la disminución del dolor óseo, teniendo en cuenta que no existe en la actualidad un tratamiento curativo.

Figura 1.



**SP2/d1-046 Displasias óseas
ESTUDIO DE MACROCEFALIA: DISPLASIA ÓSEA OSTEOCONDENSANTE**

Fenoy Rodríguez, A.; González De Prádena, B.; Machí Castañer, I.; Momblán De Cabo, J.; Gómez Llorente, J.L.; García Escobar, I.

Hospital Torrecárdenas, Almería, España.

Introducción

La picnodisostosis es una displasia ósea osteocondensante autosómica recesiva, cuya incidencia no

es conocida de manera precisa, aunque se estima una prevalencia de 1/1.000.000 de habitantes, sin predominio de género. Este proceso se produce debido a la mutación del gen *CTSK*, situado en el brazo largo del cromosoma 1 (1q21), que codifica la catepsina K, una proteasa secretada por los osteoclastos, responsable de la degradación de la matriz ósea.

Clínicamente se caracteriza principalmente por talla baja, osteoesclerosis y fragilidad ósea.

Pueden presentar enanismo, acroosteólisis de falanges distales, displasia ungueal y clavicular, deformidades craneales secundarias al retardo en el cierre de suturas y fontanelas; miembros cortos, micrognatía, maxilar superior obtuso, retraso en la aparición de los dientes y fragilidad ósea con tendencia a las fracturas patológicas de huesos largos desde los primeros años de vida, aunque principalmente a partir de la segunda década.

Las principales características radiológicas son el aumento de densidad ósea generalizada con canales medulares permeables. En la placa de cráneo, destaca la esclerosis periorbitaria, la persistencia de fontanelas abiertas y senos paranasales cerrados.

Descripción del caso

Nuestro caso, lactante varón de 7 meses con padres consanguíneos sin antecedentes perinatales de interés derivado a Hospital comarcal por crecimiento de perímetro cefálico (PC) acelerado, a los 4 meses de vida PC: 42.5 cm (p 59); a los 6 meses de vida: PC 49 cm (p > 99, + 3.52 DE). Sin presencia de vómitos ni alteración del nivel de conciencia.

Clínicamente destaca retraso psicomotor en el área motora, frente amplia, macrocefalia, rasgos toscos y fontanela anterior amplia.

En dicho Hospital se realiza despistaje de mucopolisacaridosis, estudio genético de cromosoma X frágil y cariotipo normales. En RM cerebral se objetiva leve ventriculomegalia.

Tras lo que se deriva a nuestro centro a los 11 meses, en la exploración destacaba Trigonocéfalia, fontanela anterior amplia de 5 × 5 cm. Frente amplia con separación de sutura metópica, hipertelorismo y ensanchamiento de terceras falanges de los dedos con pulgar ancho.

A nivel de desarrollo psicomotor destacaba, hipotonía de miembros inferiores con reflejos osteotendinosos normales. Se descarta hidrocefalia activa, metabopatías, así como enfermedades de depósito y se solicita estudio genético de AME, RM de columna, electroneurograma, electromiograma y HCG arrays normales.

En la serie ósea se objetiva un aumento de densidad ósea en la base del cráneo con leve disminución de neumatización a nivel de mastoides y finalmente en el panel genético de retraso madurativo se objetiva una mutación patogénica en homocigosis en gen *CTSK*, gen asociado a picnodisostosis con confirmación posterior de la afectación en dicho gen en ambos progenitores.

Conclusiones

La picnodisostosis es una displasia ósea cuya edad de diagnóstico es muy variable, aunque las fracturas se producen en las primeras décadas de la vida, en lactantes se pueden objetivar deformidades craneales debidas al retraso en el cierre de suturas y fontanelas, retraso psicomotor de predominio en el área motora, así como otros signos radiográficos sutiles en los primeros años de vida.

El diagnóstico es clínico y debe confirmarse mediante una serie ósea, aunque debido a los avances en la genética molecular, actualmente suelen ser diagnosticados a edades tempranas tras la realización de estudios genéticos en los que se detecten mutaciones en el *CTSK*.

Actualmente no hay un tratamiento dirigido a esta entidad, y no hay evidencia de la eficacia de terapias como los bisfosfonatos.

SP2/d1-047 Genética SÍNDROME DE WHITE-SUTTON COMO CAUSA DE OBESIDAD GENÉTICA

Moya Martínez, C.; Martínez Moya, G.; De Toro Codes, M.; Muñoz Quesada, N.; Carrasco Giménez, M.; Viedma Chamorro, G.

Hospital Universitario Ciudad de Jaén, Jaén, España.

Introducción

La obesidad infantil es, hoy día, un grave problema de salud pública, con una incidencia en aumento. En nuestro país, un 35% de los niños entre 8-16 años tiene exceso de peso. En la mayoría de los casos, el problema subyace en un estilo de vida insalubre en el que se prima la sobrealimentación y el sedentarismo con el uso abusivo de pantallas. Como consecuencia, incrementa el riesgo de padecer patologías asociadas (metabólicas, ortopédicas, cardiovasculares), e incluso de mortalidad.

Aunque la mayoría de los casos se deben a obesidad exógena, no debemos olvidar aquellos que debutan en edad preescolar, con inicio brusco o bien se asocian a otros trastornos, especialmente del neurodesarrollo, pues pueden orientar la etiología de la obesidad hacia una causa genética.

Presentamos el caso de un niño con un síndrome raro y obesidad de origen genético.

Descripción del caso

Niño de 11 años consulta en Endocrinología Infantil, derivado desde Neuropediatría, por obesidad severa desde los 5 años. Encuesta nutricional: consumo excesivo de bollería industrial y alimentos ultraprocesados. Picotea con frecuencia. Come 1 vez por semana verdura y rechaza la fruta. No se sacia, impresiona ansiedad por la comida. No realiza ejercicio físico.

Antecedentes familiares: Madre obesidad severa y esquizofrenia. Padre y hermano de 16 años, sanos. Antecedentes personales: Retraso psicomotor madurativo. Tiene adaptación curricular.

En la exploración clínica destaca fenotipo peculiar: Sinofridia, implantación baja del cabello, boca triangular con las comisuras descendentes. IMC 32.01% (3.6 DE). Tanner III. Aumento del perímetro abdominal (4.56 DE), de los pliegues tricípital (3.68 DE) y subescapular (4.37 DE). Acantosis en cuello.

Se realiza estudio hormonal: Alteración del metabolismo lipídico (TG 266 mg/dL). Hipertiroproteinemia aislada con autoinmunidad negativa (TSH 7.5 μ UI/mL, T4 0.9 ng/dL). Intolerancia hidrocarbonada e insulinoresistencia (SOG glucemia basal 93 mg/dL e insulina 34.9 μ UI/mL; a los 120 minutos 170 mg/dL e insulina 244 mg/dL. HOMA 8).

Se extrae análisis genético (Exoma dirigido a obesidad y retraso madurativo): Se detecta la variante c.102_108delTTTCAGTG (p. Asn34fs) en heterocigosis en el gen *POGZ*. Mutaciones en este gen se asocian a Síndrome White-Sutton (OMIM 516364). Como plan de actuación, se realizó estudio de progenitores, sin detección de la mutación en ninguno de los dos y se solicitó valoración del paciente por Oftalmología, Otorrinolaringología y Cardiología Infantil. Se establecieron recomendaciones nutricionales y actividad física diaria.

Evolución

En posteriores revisiones, mantiene nula adhesión a las recomendaciones nutricionales con empeoramiento del IMC (4.76 DE). No realiza ejercicio físico diario. Ha iniciado tratamiento sustitutivo con Levotiroxina, con buen control posterior. Desde su diagnóstico, lo siguen, además:

- Nefrología Infantil: Hipertensión arterial (HTA) en tratamiento con IECA.
- Cardiología Infantil: Hipertrofia concéntrica leve, probablemente secundaria a HTA.
- Oftalmología: Hipermetropía y astigmatismo.
- Neurología. Psicopedagogía: Alteración del comportamiento y agresividad.

Conclusiones

- El síndrome de White Sutton es un trastorno sindrómico infrecuente de origen genético, caracterizado por dismorfia craneofacial, retraso global del desarrollo y discapacidad intelectual. Puede asociar anomalías neuroconductuales, así como anomalías visuales, pérdida auditiva neurosensorial, talla baja y manifestaciones gastrointestinales que derivan en problemas de alimentación y exceso de peso.
- La obesidad es fruto de las anomalías neuroconductuales subyacentes, debe ser trabajada junto a un equipo psicopedagógico con un plan individualizado. Las recomendaciones nutricionales son similares a las que se utilizan en la obesidad exógena, buscando paliar las comorbilidades asociadas derivadas de una inadecuada alimentación.

SP2/d1-048 Genética

SÍNDROME DE KBG. A PROPÓSITO DE UN CASO

Montero Salas, A.; Fuentes Guerrero, M.; Portillo Márquez, M.; Mesa Vázquez, J.F.; Plácido Paías, R.

Hospital de Mérida, Mérida, España.

Introducción

El síndrome de KBG es una enfermedad rara, de prevalencia desconocida, causada por mutaciones en el gen *ANKRD11* (brazo largo cromosoma 16). Este gen codifica una proteína que regula la cromatina que es fundamental para el desarrollo y proliferación de las neuronas y de las dendritas. Su herencia es autosómica dominante (mayoría esporádica por mutaciones de novo aunque se ha descrito una variabilidad fenotípica intrafamiliar). El SKBG debuta en la infancia con retraso global del desarrollo, alteraciones de conducta (TDAH, TEA, agresividad), talla baja, discapacidad intelectual, facies característica (cara triangular, braquicefalia, sinofridia, ojos espaciados, cejas anchas o pobladas, orejas prominentes, puente nasal prominente, nariz bulbosa, narinas antevertidas, *filtrum* y bermellón delgado del labio superior), macrodoncia de los incisivos centrales superiores permanentes, anomalías esqueléticas (braquidactilia, clinodactilia 5º dedo) y sordera. El diagnóstico se sospecha por la clínica y se confirma mediante la detección de una variante patogénica heterocigota en el gen *ANKRD11* o delección en la región 16q24.3 que incluye *ANKRD11*. El Diagnóstico diferencial se realiza con el Síndrome de Cornelia de Lange, displasia cleidocraneal, Síndrome de Robinow y Síndrome delección 22q11.2.

El cuidado está basado en los síntomas y requiere de un enfoque multidisciplinar. En el momento del diagnóstico, se recomienda realizar un ecocardiograma, examen palatino, evaluación visual, auditiva y odontológica, exploración pediátrica para detectar

posibles retrasos pondoestaturales y del desarrollo, trastornos del espectro autista y trastornos de conducta. Se recomienda realizar otros estudios adicionales en función de la presentación clínica. La atención y el seguimiento del paciente incluyen apoyo educativo, monitorización del crecimiento y de la pubertad, detección de la hipoacusia (otitis media), terapia educativa y logopedia y tratamiento de las crisis epilépticas cuando sea necesario.

Caso clínico

Niña de 7 años derivada a consulta por talla baja.

Antecedentes personales

Embarazo controlado, parto por fórceps a las 40 semanas y neonatal sin interés. Antropometría de recién nacido normal. Estancamiento ponderoestatural desde el año de vida. Seguimiento por Neuropediatría por retraso madurativo, Oftalmología por conjuntivitis alérgica, hipermetropía, astigmatismo y pituitaritis, Digestivo por litiasis biliar y celiaquía, Cardiología con estudio normal y por Genética por rasgos dismórficos.

Pruebas complementarias

Hemograma normal.

Bioquímica completa con función lipídica, renal, tiroidea normal. Estudio de talla baja con factores de crecimiento normales y test estímulo GH positivo para déficit de GH. Prueba de la gonadorelina positiva para pubertad precoz central con RMN craneal normal.

Videoelectroencefalograma normal.

Cariotipo 46XX, X-frágil, arrays y panel de NOONAN negativos.

Panel NGS: positivo para síndrome KBG. Esta variante se ha confirmado mediante secuenciación Sanger y, tras el estudio de los progenitores, se ha establecido que es de novo.

Evolución

A los 7 años y medio, se inicia tratamiento sustitutivo con GH por cumplir criterios para déficit de GH con talla al inicio del tratamiento de 113 cm ($p < 1$, -2.51 DE) manteniéndose hasta la actualidad con buena respuesta al mismo y talla: 132.4 cm ($p9$, -1.39 DE) en la última visita.

A los 8 años se inicia tratamiento frenador con análogos de GnRH que se mantiene hasta la actualidad por PPC para intentar mejorar su talla final.

Conclusión

Ante un paciente con talla baja, retraso madurativo y fenotipo característico asociado sería importante realizar una valoración genética adecuada para poder diagnosticar esta patología rara y dar un enfoque multidisciplinar como corresponde.

Su respuesta al tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento ha sido muy favorable.

SP2/d1-049 *Genética*

VARIANTE PATOGENICA ACTIVADORA EN EL GEN AKT2. DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE UN PACIENTE CON HIPOGLUCEMIA HIPOCETÓSICA HIPOINSULINÉMICA Y DISMORFISMO

Espinoza Lira, M.E.; Sala Coromina, J.; Lasa Aranzasti, A.; Yeste Fernández, D.; Clemente León, M.; Campos Martorell, A.

Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España.

Introducción

El diagnóstico diferencial de la hipoglucemia siempre es un reto para el endocrinólogo. Presentamos un paciente con alteración del fenotipo e hipoglucemias que habían pasado inadvertidas hasta los 12 años de vida. La secuenciación del exoma fue clave para el diagnóstico.

Descripción clínica del paciente

Varón de 12 años remitido por ginecomastia bilateral. Originario de Colombia, reside en nuestro país desde hace 1 año. Macrosoma de 34 semanas con peso 3400 g ($+4.0$ DE) y longitud 50 cm ($+2.8$ DE). Presenta retraso global del neurodesarrollo y convulsiones desde los 8 meses de edad. Auxología actual: peso 67.5 kg ($+1.4$ DE), talla 166.9 cm ($+0.9$ DE), IMC 22.4 kg/m²($+1.12$ DE), G2P3, volumen testicular 5/6ml. A la exploración presenta ginecomastia importante bilateral, exoftalmos y distribución de grasa corporal de predominio facial y toracoabdominal, segmentos corporales normales sin hemihipertrofia. En los antecedentes familiares no hay consanguinidad, 2 hermanos sanos. Talla paterna: 190 cm y materna 162 cm. Por el fenotipo y el retraso madurativo se realiza secuenciación de exoma identificando variante heterocigota missense en el gen *AKT2* (chr19-40762959-C-T) cambio: NM_001626:c.49G>A: p.(Glu17Lys) clasificada como patogénica (mutación de novo). Esta mutación se asocia a hipoglucemia hipoinsulinémica y fenotipo facial característico, alteración de la distribución de la grasa corporal y sobrecrecimiento según los datos de la literatura. Otras exploraciones complementarias: Ecografía mamaria con aumento de tejido mamario a expensas de proliferación de tejido grasa, no tejido fibroglandular. Ecografía abdominal con hipoecogenicidad hepática difusa. Resonancia cerebral con proptosis ocular bilateral por infiltración grasa. Perfil lipídico, tiroideo y hormonal normal, bioquímicamente glucosa en ayunas 57 mg/dL e insulina <0.5 mU/L.

Evolución y conclusiones

Considerando estas cifras de glucosa y sus antecedentes de convulsiones se realiza monitorización

continua de glucemia (MCG) que determina hipoglucemias diarias con valores de glucemia <40 mg/dL de predominio en la madrugada que coinciden con los episodios de frío y palidez que refieren los padres. Se indican aportes altos de hidratos de carbono a la madrugada y evitar periodos de ayuno prolongados. En la MCG posterior ya no se detectan más episodios de hipoglucemia.

La serina treonina cinasa (AKT2) participa en la regulación de la vía de señalización de la insulina vía PI3K-AKT-mTOR. La variante encontrada es poco frecuente, se han descrito 6 casos en la literatura. Se trata de una mutación con ganancia de función, que estimula la acción de la proteína PIK3, principal activadora del transportador de glucosa 4 (GLUT4), de manera autónoma sin el ligando insulina. Los pacientes descritos presentan episodios de hipoglucemia hipoinsulinémica hipocetósica y fenotípicamente muestran hemihipertrofia corporal, macrosomía neonatal, rasgos dismórficos faciales, ginecomastia y convulsiones. El tratamiento de estos pacientes se basa en aumentar los aportes de hidratos de carbono y disminuir los periodos de ayuno, pues son hipoglucemias no respondedoras a diazóxido. En un caso descrito en la literatura se probó un inhibidor de la proteína mTOR con buena respuesta.

SP2/d1-050 *Genética*

REVISIÓN DE PACIENTES CON MUTACIONES EN EL GEN *WT-1*

Jiménez Moreno, B.S.; Navarro Moreno, C.; Gómez Gila, A.L.; García García, E.J.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Introducción

El gen *WT-1* es un gen localizado en el cromosoma 13 implicado en etapas precoces del desarrollo embrionario del tejido gonadal y renal. Alteraciones en este gen son secundarias a mutaciones de novo o tienen herencia autosómica dominante. Producen distintas manifestaciones clínicas entre las que se incluyen: alteraciones en la diferenciación sexual, proteinuria, síndrome nefrótico corticorresistente, insuficiencia renal progresiva y riesgo de tumores de estirpe renal (tumor de Wilms) y tumores gonadales (gonadoblastoma y disgerminoma). Aunque hay gran variabilidad clínica, se establece cierta correlación genotipo – fenotipo. Presentamos una revisión de cuatro pacientes seguidos en nuestra consulta entre 2011 y 2022 con mutaciones en *WT-1*.

Descripción de los casos clínicos

El primer paciente fue derivado en el periodo neonatal por sospecha de desarrollo sexual diferente. Exploración con hipospadias escrotal y ambos testículos localizados en canal inguinal. Cariotipo 46,XY. Eje gonadótropo en minipubertad normal.

A los 9 años, presenta teste izquierdo en ascensor pese a cirugía de orquidopexia y ausencia de teste derecho. Analítica en ese momento con hipogonadismo hipergonadotropo y hormona antimülleriana descendida. Estructuras müllerianas rudimentarias presentes en resonancia magnética. A nivel renal, desarrolló un tumor de Wilms bilateral a los 18 meses de edad y posteriormente microalbuminuria e hipertensión arterial.

La segunda paciente es una adolescente de 16 años derivada por amenorrea primaria. Exploración física sin desarrollo de caracteres sexuales secundarios, genitales externos femeninos normales, vagina que finaliza en fondo de saco ciego y útero rudimentario. A nivel renal presenta síndrome nefrótico corticorresistente.

La tercera paciente es una niña de 8 años derivada desde nefrología por diagnóstico genético de mutación en *WT-1* a raíz de estudio de proteinuria persistente. A la exploración estadio de Tanner 1, genitales femeninos externos normales con ausencia de genitales internos.

La cuarta paciente es una adolescente de 13 años derivada tras diagnóstico de tumor ovárico. Exploración física con desarrollo de caracteres sexuales secundarios, genitales externos femeninos y genitales internos con útero prepuberal y vagina normoconfigurada. Anatomía patológica de la pieza tumoral con gonadoblastoma con disgerminoma sobre gónada disgenética. Durante el seguimiento desarrolla proteinuria persistente. Las tres pacientes presentan cariotipo 46,XY con hipogonadismo hipergonadotropo y negatividad para hormona antimülleriana, indicativo de gónadas disgenéticas.

Evolución

Todos los pacientes fueron diagnosticados de mutaciones en heterocigosis del gen *WT-1*. Dada las características clínicas el primer paciente fue diagnosticado de síndrome de Denys-Drash con disgenesia gonadal parcial y las otras tres pacientes de síndrome de Frasier con disgenesia gonadal total. Todos fueron valorados en consulta multidisciplinar de alteraciones en la diferenciación sexual decidiendo de forma conjunta gonadectomía bilateral por riesgo aumentado de tumores gonadales. Dos de los pacientes fueron diagnosticados de gonadoblastoma, ambos con desarrollo de disgerminoma. En otro de los pacientes no se detectó tejido tumoral y el cuatro está pendiente de intervención.

Conclusiones

En pacientes con alteraciones en la diferenciación sexual y enfermedad renal se debe sospechar siempre mutaciones en el gen *WT-1*. Las manifestaciones clínicas en desarrollo sexual son consecuencia de disgenesia gonadal. En pacientes 46,XY, la fun-

Tabla I.

| | Motivo de consulta | Genitales | Estructuras mullerianas | Análítica hormonal | Cariotipo | Tumor germinal | Enfermedad renal | Mutación WT-1 |
|---|------------------------------|---|-------------------------|---|-----------|---|---|---|
| 1 | Desarrollo sexual diferente. | Externos: masculinos. Pene de tamaño normal con hipospadias escrotales. Internos: al nacimiento testes en canal inguinal. A los 9 años: teste izquierdo en ascensor, derecho no se localiza. | Rudimentarias. | En minipubertad: LH 7.6 UI/l. FSH basal desconocida, ambas elevadas con test de estímulo. Testosterona: 14.3 nmol/L. A los 9 años: FSH 8,4 mUI/mL, LH 1,1 mUI/mL, Testosterona 6 ng/DL. Hormona anti-Mulleriana: 2,22 ng/mL. | 46 XY | | Tumor de Wilms bilateral a los 18 meses. Microalbuminuria e HTA. | c.1288C>T (p.R430*) en heterocigosis. |
| 2 | Amenorrea primaria. | Externos: femenino. Internos: no presentes. | Rudimentarias. | FSH 171.0 mUI/mL; LH: 61.4 mUI/mL. Estradiol 5.0 pg/mL. Progesterona 0.05 ng/mL. Testosterona 0.09 nmol/L. Hormona anti-Mulleriana: 0.01 ng/mL. | 46 XY | Disgerminoma derecho. | Síndrome nefrótico corticoresistente. | c.1432+4C>T (NM_024426.4) en heterocigosis. |
| 3 | Diagnóstico genético. | Externo: femenino. Internos: no presentes. | No presentes. | FSH 109 U/l; LH 14 U/l. Estradiol y testosterona indetectables. Hormona anti-Mulleriana e Inhibina B indetectables. | 46 XY | | Proteinuria persistente. | c.1432+5G>A (rs587776576) en heterocigosis. |
| 4 | Tumor germinal ovárico. | Externos: femenino. Internos: presentes. | Presentes. | FSH 128.0 mUI/mL, LH 62.8 mUI/mL. Estradiol 11.5 pg/mL. Testosterona 0.09 nmol/L. | 46 XY | Gonadoblastoma con disgerminoma derecho. Gonadoblastoma izquierdo. | Proteinuria en rango nefrótico. | c.1432+4C>T (rs587776577) en heterocigosis. |

cionalidad de las gónadas produce variabilidad fenotípica con genitales externos femeninos normales en disgenesia gonadal total, ambigüedad genital en disgenesias parciales y distintos grados de desarrollo de estructuras müllerianas en ambas formas. Dado el riesgo aumentado de desarrollo de tumor de Wilms y tumores gonadales es preciso realizar gonadectomía precoz y seguimiento estrecho de estos pacientes.

SP2/d1-051 Genética

SÍNDROME DICER1 EN UNA PACIENTE DE 14 AÑOS: UNA FAMILIA CON HISTORIA

Homar López, A.¹; Aguilar Gómez, V.¹; Gil Boix, J.V.²; De Las Casas Escardó, S.³; Caimari Palou, F.²; Caimari Jaume, M.¹.

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España; ²Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España; ³Unidad de Oncología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España.

Introducción

El síndrome DICER1 es un trastorno con herencia autosómica dominante con variantes patogénicas en la línea germinal. El gen *DICER1* se localiza en 14q32 y codifica una endorribonucleasa RNasa III cuya mutación se relacionan con diversas predisposiciones tumorales (blastoma pleuropulmonar, tumor ovárico de células de Sertoli-Leydig, cáncer

de tiroides...) y con otras patologías endocrinas como el bocio multinodular. El riesgo de la mayoría de las neoplasias asociadas es mayor en la primera infancia.

Presentamos el caso de una paciente de 14 años diagnosticada a los 3 años de cáncer ovárico de células de Sertoli-Leydig y, posteriormente, de bocio multinodular como clave para el diagnóstico del síndrome DICER1 de la paciente y su familia.

Caso

Niña de 14 años en seguimiento en consultas de Endocrinología por diagnóstico a los 3 años de cáncer ovárico de células de Sertoli-Leydig tratada con salpingooforectomía izquierda con controles posteriores normales. Siete años después, la paciente consultó por tumoración cervical de un mes de evolución y aumento progresivo, no dolorosa a la palpación. La ecografía mostró múltiples nódulos en ambos lóbulos tiroideos, y el análisis bioquímico niveles normales de hormonas tiroideas. La citología mediante PAAF fue sugestiva de neoplasia folicular por lo que se realizó tiroidectomía total con diagnóstico histológico de hiperplasia nodular de tiroides. Tras la operación, la paciente presentó parálisis de cuerda vocal derecha con afonía que mejoró tras sesiones con logopeda.

Durante la realización de la historia clínica se obtuvieron los siguientes antecedentes familiares: abuela con bocio multinodular no intervenido, madre con bocio multinodular desde los 9 años y tiroidectomía a los 35 años por dicho diagnóstico, dos tías mater-

nas y primo con bocio multinodular diagnosticado a los 22, 20 y 11 años respectivamente; tía materna con sarcoma uterino diagnosticado a los 18 años y otra tía materna con antecedente de ooforectomía unilateral a los 13 años por quiste ovárico.

Dado que la paciente presentaba bocio multinodular a una edad temprana de diagnóstico, junto con el diagnóstico de una neoplasia infrecuente en la edad infantil y los antecedentes familiares, se decidió realizar un estudio genético con la sospecha de mutaciones en la línea germinal de *DICER1*, confirmándose una variante en heterocigosis en el gen *DICER1* clasificada como variante patogénica en la paciente y en su madre.

Conclusiones

El bocio multinodular es frecuente en la población general, pero su aparición temprana en una paciente con múltiples antecedentes familiares de dicha afectación y otros tumores, deben dar lugar a una cuidadosa historia personal y familiar centrada en las neoplasias asociadas a *DICER1*. Una vez diagnosticado dicho síndrome, los principales enfoques recomendados son la educación individual y una vigilancia sobre la aparición de tumores, siendo el principal en la edad pediátrica el pleuroblastoma. El riesgo de cáncer de tiroides se multiplica entre 16 y 24 veces, recomendándose actualmente la realización de una ecografía tiroidea a los 8 años en niños con antecedentes o sospecha de *DICER1*, y después cada 2-3 años individualizando en caso de aparición de síntomas o signos.

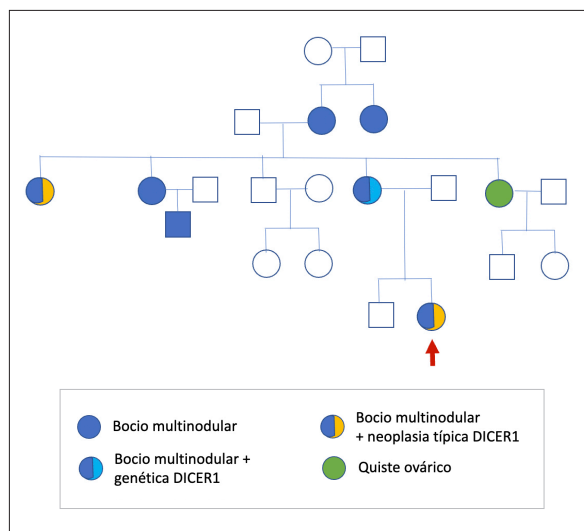


Figura 1.

SP2/d1-052 Genética NUEVAS MUTACIONES EN ZFP57 EN PACIENTES CON DIABETES NEONATAL TRANSITORIA POR PÉRDIDA DE METILACIÓN EN LA REGIÓN 6Q24

Saso Jiménez, L.¹; Urrutia Etxebarria, I.¹; Martínez Salazar, R.¹; Rica Echevarría, I.¹; Castaño González, L.¹; Aguayo Calcena, A.¹; Martínez Aedo, M.J.²; Martos Tello, J.M.³; Huidobro Fernández, B.⁴; Vargas Torcal, F.⁵; Moreno Macián, F.⁶.

¹Hospital Universitario Cruces, IIS Biocruces Bizkaia, UPV/EHU, CIBERDEM, CIBERER, Endo-ERN, Barakaldo, España; ²Hospital Materno-Infantil del H.U.R. de Málaga, Málaga, España; ³Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España; ⁴Hospital de Cabueñes, Gijón, España; ⁵Hospital General Universitario, Elche, España; ⁶Hospital Universitario La Fe, Valencia, España.

Introducción

La diabetes neonatal transitoria relacionada con el locus 6q24 (TNDM-6q24) es un trastorno de impronta raro, caracterizado por la aparición de hiperglucemia durante los primeros 6 meses de vida. Una de las causas moleculares de este trastorno es la pérdida materna de metilación en 6q24 y consecuente sobreexpresión de los genes *PLAGL1/HYMAI* paternos. Recientemente, se ha descrito que alrededor del 50% de estos casos presentan defectos de metilación en otras regiones del genoma, lo que se ha asociado a mutaciones recesivas en el gen *ZFP57*, necesario para el correcto mantenimiento de la metilación durante el desarrollo embrionario.

Objetivo

Búsqueda de mutaciones en *ZFP57* y alteraciones de la impronta en pacientes diagnosticados con TNDM-6q24.

Materiales y métodos

Se han incluido seis casos con TNDM y pérdida de metilación en 6q24, diagnosticados mediante digestión del ADN genómico con enzimas sensibles a metilación y posterior PCR de la zona promotora de *PLAG1*. Se ha estudiado el gen *ZFP57* mediante un panel de genes de NGS. Las variantes encontradas fueron clasificadas según la ACMG y estudiadas en los familiares disponibles. Finalmente, se ha estudiado la pérdida de metilación en otras regiones mediante MS-MLPA (SALSA Probemix ME034).

Resultados

Se han identificado variantes en *ZFP57* en 2 de los 6 casos estudiados (2/6, 33.3%). El primer paciente, diagnosticado a los 7 días de vida, presentó una nueva variante probablemente patogénica en homocigosis en el exón 4 (p.Glu123AspfsTer9). Ambos padres (consanguíneos) presentaban la variante en heterocigosis. El segundo paciente con debut en el segundo día de vida presentó dos variantes en

heterocigosis compuesta en el exón 4: una variante de novo patogénica previamente asociada a 6q24-TNDM (p.Arg248His) y una variante probablemente patogénica (p.Arg257Trp) no descrita anteriormente, heredada de la madre en heterocigosis. Todos los pacientes presentaban pérdida total de metilación en PLAG1 y algunos de ellos pérdida parcial de metilación en otras regiones como GRB10, PEG3 y GNAS.

Conclusiones

Sería necesario incluir en el diagnóstico genético de TNDM el estudio del gen *ZFP57* y la pérdida de metilación de regiones del genoma reguladas por impronta genética.

SP2/d1-053 Diabetes/páncreas endocrino NIVELES DE 25(OH)VITAMINA D EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE GRAN CANARIA. ¿EXISTE RELACIÓN CON LA DIABETES MELLITUS DE TIPO 1 EN EL INICIO?

Perdomo Quinteiro, M.¹; Quinteiro González, S.²; Domínguez, A.²; Barreiro Bautista, M.³; González Martín, J.M.⁴; Nóvoa Medina, Y.⁵.

¹Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España; ²CHUIMI, Las Palmas de Gran Canaria, España; ³Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España; ⁴Hospital Universitario Doctor Negrín de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de GC, España; ⁵CHUIMI, Las Palmas de GC, España.

Introducción

La prevalencia de la deficiencia de vitamina D es, en general, elevada. Además de las consecuencias esqueléticas, el déficit de 25(OH)vitamina D se ha relacionado con el desarrollo de otras enfermedades, incluyendo el cáncer, atopia y enfermedades autoinmunes como la diabetes mellitus tipo 1 (DM1).

Objetivos

1. Evaluar los niveles de 25(OH)vitamina D en población pediátrica de Gran Canaria y la posible existencia de estacionalidad.
2. Evaluar la posible relación de los niveles de 25(OH)vitamina D con el debut diabético en población menor de 15 años de Gran Canaria.

Sujetos y métodos

Estudio de cohortes retrospectivo en el que analizamos los niveles de 25(OH)vitamina D en pacientes con y sin DM1 desde el año 2016. El diagnóstico de DM1 se hizo siguiendo los criterios de la Asociación Americana de Diabetes. El grupo control se obtuvo al analizar los niveles de 25(OH)vitamina D en pacientes seguidos en consultas externas de nuestra unidad durante el mismo período, excluyendo aquellos diagnosticados de obesidad, DM1, trastornos

del metabolismo esquelético y fosfocálcico. En los pacientes diagnosticados de DM1, la muestra se extrajo tras la corrección de la acidosis (en los que la presentaron). En los pacientes control se analizó la primera muestra obtenida.

Las concentraciones de 25(OH)vitamina D se evaluaron en suero, mediante tecnología automática de inmunoensayo de quimioluminiscencia.

Para el análisis estadístico utilizamos R Core Team 2022. Se utilizaron modelos de efectos mixtos lineales para identificar factores asociados con las concentraciones séricas de 25(OH)vitamina D. La significación se estableció en $P < 0.05$.

Resultados

Obtuvimos datos de 146 pacientes diagnosticados de DM1, así como de 346 pacientes control. Los niños con niveles de 25(OH)vitamina D >30 ng/mL en ambos grupos fueron similares (44.5% en grupo DM1 y 45.1% en grupo control).

El análisis de regresión lineal mostró un efecto significativo de la edad ($b = -0.35$, $p = 0.01$), la estación ($b = 8.3$ para el verano y $b=5.1$ para el otoño, con $p < 0.001$ para las dos) y la presencia de la enfermedad (DM1) sobre los niveles de 25(OH)vitamina D ($b = -2.1$, $p = 0.03$). La figura muestra el patrón estacional.

Al analizar los factores que condicionan la presencia de niveles de 25(OH)Vitamina D <20 ng/mL, encontramos que la edad (OR = 1.1, $p = 0.02$), la presencia de DM1 (OR = 1.9, $p = 0.02$) y las estaciones que no sean verano aumentan la probabilidad de su aparición (OR verano = 0.24, $p < 0.001$).

Al evaluar el efecto de la severidad al diagnóstico de DM1 (presencia vs ausencia de acidosis) sobre los niveles de 25(OH)Vitamina D, encontramos que sus niveles medios fueron menores en los pacientes con acidosis ($b = -5.3$; $p = 0,001$). Al comparar los niveles de 25(OH)Vitamina D entre paciente con DM1 sin acidosis y el grupo control no encontramos diferencias significativas ($p = 0.6$).

Conclusiones

1. Existe una elevada prevalencia de hipovitaminosis D en nuestra población.
2. Existe un claro patrón estacional
3. Los niveles 25(OH)vitamina D disminuyen con la edad.
4. Los niveles de 25(OH)vitamina D son significativamente menores en niños con DM1 que en niños sanos. Esta diferencia se debe a la mayor frecuencia de aparición de déficit de 25(OH)Vitamina D en pacientes con DM1.
5. La diferencia encontrada en los niveles de 25(OH)Vitamina D entre los pacientes con DM1

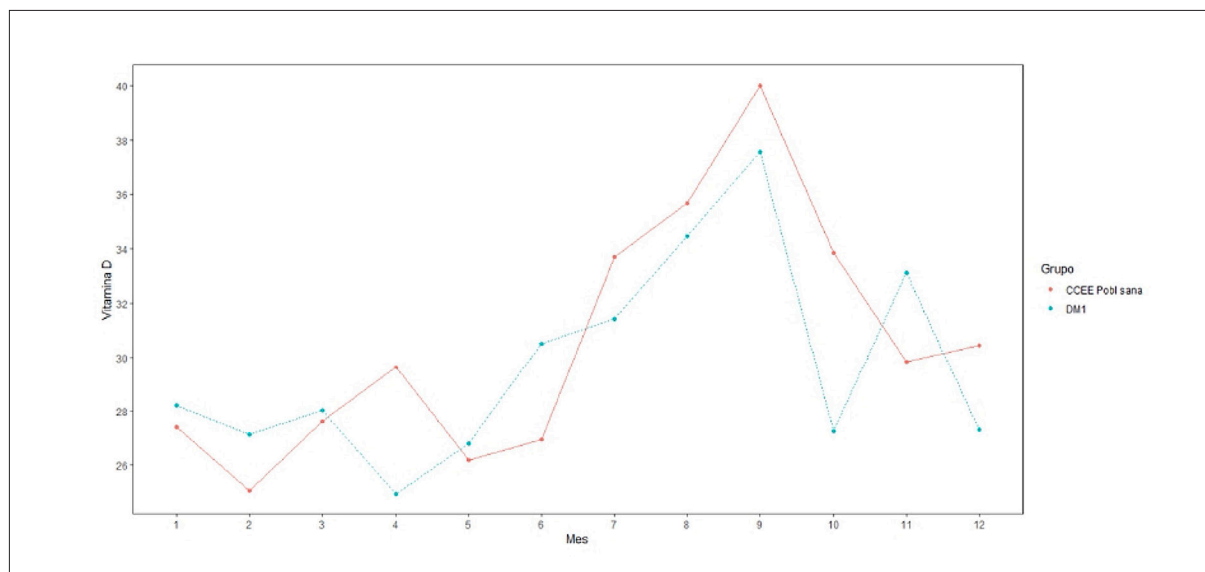


Figura 1.

y el grupo control se debe a los niveles más bajos que presentan los pacientes que presentan acidosis en el inicio.

SP2/d1-054 Diabetes/páncreas endocrino REPERCUSIONES METABÓLICAS DE LA DIETA BAJA EN HIDRATOS DE CARBONO EN PACIEN- TES CON DIABETES MELLITUS DE TIPO 1

López Barrena, N.¹; Rodríguez Jiménez, C.¹; Sagastizabal Cardelús, B.¹; González De Ramos, C.²; Caballero Guiu, C.¹; Alcaraz Romero, A.J.¹.

¹Hospital Universitario de Getafe, Getafe, España;

²Departamento de Fisioterapia, Universidad Europea, Villaviciosa de Odón, España.

Introducción

Las dietas bajas en hidratos de carbono en pacientes con diabetes mellitus tipo I (DM1) están adquiriendo gran interés actualmente ya que parecen permitir un mejor control glucémico. Sin embargo, no está muy claro el efecto de esta dieta sobre el crecimiento y perfil metabólico.

Objetivos

El objetivo de nuestro estudio es evaluar si el consumo de una dieta baja en hidratos de carbono tiene repercusión en el crecimiento y parámetros metabólicos de estos pacientes.

Material y métodos

Estudio longitudinal ambispectivo de cohortes de pacientes con DM1 de 0-18 años en seguimiento en consultas de Endocrinología en un Hospital terciario. Se excluyeron a los niños con diagnóstico de enfermedad celiaca en los 6 meses previos a la recogida

de la dieta, los que tomaban algún suplemento dietético y aquellos diagnosticados previamente de dislipemias.

Se realizó una encuesta dietética (recuerdo dietético de 24 horas) por vía telefónica y se empleó el programa "Odimet" para conocer la distribución de macronutrientes consumidos en la dieta. Se crearon dos grupos según si consumían una dieta baja en hidratos de carbono <45% (grupo 1) o normal ≥45% (grupo 2). Se comparó el estado metabólico entre ambos grupos (dieta, datos antropométricos y metabólicos). El análisis estadístico se realizó mediante el SPSS.

Resultados

Se incluyeron 43 pacientes con DM1 con una edad media de 11.1 años. El 37.2% eran mujeres. La media de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de diabetes fue de 4.8 años.

La dieta baja en hidratos de carbono la realizaban 19 pacientes. El grupo 1, consumía una media de 39.6% de hidratos de carbono vs 51.6% el grupo 2. La ingesta media de grasa fue 29.6 % en grupo 1 vs 22.2% en grupo 2, $p = 0.001$. El consumo medio de proteínas fue de 30,7% en el grupo 1 vs 26.1% en grupo 2, $p = 0.047$.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el percentil y desviación estándar de peso ni talla. Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el perfil lipídico. El grupo 1 presentó mayor tiempo en hipoglucemia y menor tiempo en hiperglucemia vs grupo 2, así como necesidades más bajas de insulina total diaria, sin llegar a alcanzar la significación estadística.

Conclusiones

La dieta baja en hidratos de carbono parece no tener repercusión sobre el crecimiento ni parámetros metabólicos de los pacientes con DM1 que la realizan. No obstante, para poder confirmar estos resultados, son necesarios más estudios de mayor calidad con un mayor tamaño muestral.

SP2/d1-055 Diabetes/páncreas endocrino CONTROL METABÓLICO Y UTILIDAD DEL ÍNDICE DE RIESGO GLUCÉMICO (GRI) EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA Y ADULTA CON DIABETES MELLITUS DE TIPO 1

Bahillo Curieses, M.P.; Pérez López, P.; Vidueira Martínez, A.M.; Fernández Velasco, P.; Niño De La Marca, M.D.L.O.; Díaz Soto, G.

Hospital Clínico Universitario Valladolid, Valladolid, España.

Introducción

El índice de riesgo glucémico (GRI) es una nueva métrica calculada a partir de los datos de la monitorización de glucosa, desarrollada para indicar con un sólo número la calidad del control glucémico, siendo el valor ideal cero.

Objetivo

Evaluar la utilidad del GRI como nueva métrica en población pediátrica y adulta con diabetes tipo 1 (DM1) y analizar las diferencias entre ambos.

Material y Métodos

Estudio transversal de pacientes con DM1 en tratamiento intensivo con insulina y monitorización flash de glucosa (isMCG) (25,2% con infusor subcutáneo de insulina -ISCI- y 32,2% pediátricos <18 años de edad). Se recogieron parámetros clínicos, metabólicos, glucométricos, y se calculó el GRI con sus componentes de hipoglucemia (CHipo) e hiperglucemia (CHiper).

Resultados

Se evaluaron 202 pacientes (53% varones), edad media $28,6 \pm 15,7$ años y $12,5 \pm 10,9$ años de evolución de DM1. 83 pacientes pediátricos (57,8 % varones, 34,9 % ISCI), edad media $12,1 \pm 3,4$ años y $5,1 \pm 3,4$ años de evolución de DM1. El 50,6% eran ≤ 12 años de edad.

Al comparar los pacientes adultos y pediátricos, se observaron valores menores de HbA1c ($6,7 \pm 0,6$ vs $7,4 \pm 1,1$ %; $p < 0,01$) y TAR 181-250 ($17,2 \pm 6,0$ vs $24,3 \pm 9,0$ %, $p < 0,01$), y mayores de TIR ($66,4 \pm 13,1$ vs $55,4 \pm 17,5$ %; $p < 0,01$) y TBR 54-69 ($5,9 \pm 3,8$ vs $4,0 \pm 3,0$ %, $p < 0,01$), así como un menor coeficiente de variación (CV) ($38,6 \pm 7,2$ vs $42,4 \pm 8,9$ %, $p < 0,05$) en población pediátrica frente a adultos. El cálculo del GRI fue significativamente

más favorable en población pediátrica ($48,0 \pm 22$ vs $56,8 \pm 23,4$; $p < 0,05$), a pesar de un mayor CHipo ($7,1 \pm 5,1$ vs $5,0 \pm 4,5$; $p < 0,01$) y un CHiper menor ($16,8 \pm 9,8$ vs $26,5 \pm 15,1$; $p < 0,01$) que en adultos. Al comparar los menores y mayores de 12 años de edad, los > 12 años presentaron valores superiores de TAR 180-250 ($16,9 \pm 7,5$ vs $12,7 \pm 8,0$ %; $p < 0,05$), TAR >250 ($7,5 \pm 7,3$ vs $2,4 \pm 3,2$ %; $p < 0,01$) y CV ($39,2 \pm 9,1$ vs $33,2 \pm 6,3$ %; $p < 0,01$) y menores de TIR ($69,0 \pm 14,0$ vs $80,1 \pm 9,5$ %; $p < 0,01$) que los ≤ 12 años. Además, el GRI fue significativamente más favorable en niños ≤ 12 años ($25,9 \pm 10,4$ vs $41,5 \pm 20,1$; $p < 0,05$), en relación con un menor CHiper ($8,7 \pm 6,5$ vs $15,9 \pm 9,9$; $p < 0,01$) y a una tendencia no significativa a un menor CHipo ($4,0 \pm 2,5$ vs $5,3 \pm 4,1$; $p = 0,060$) que en >12 años.

Al comparar el tratamiento con ISCI frente MDI en población pediátrica, se objetivó una tendencia no significativa a un menor GRI en ISCI ($31,4 \pm 15,9$ vs $34,9 \pm 18,7$; ns), con niveles inferiores CHipo ($4,2 \pm 2,9$ vs $5,0 \pm 3,7$; ns) y CHiper ($11,8 \pm 7,4$ vs $12,6 \pm 9,9$; ns) frente a MDI, respectivamente.

Al correlacionar el valor del GRI en población pediátrica con el resto de parámetros glucométricos clásicos se observó una correlación fuerte negativa con el TIR ($r = -0,928$, $p < 0,01$) y fuerte positiva con el CV ($r = 0,837$, $p < 0,01$) y el GMI ($r = 0,662$, $p < 0,01$), similar a la encontrada en población adulta o en la cohorte general.

Conclusiones

1.-Los pacientes pediátricos presentaron un mejor control tanto por parámetros glucométricos clásicos como por GRI, a pesar de presentar un mayor CHipo que en adultos. 2.-Los pacientes ≤ 12 años presentaron el mejor control metabólico (incluido GRI) de toda la cohorte evaluada, con un menor CHiper y a pesar de objetivarse una tendencia no significativa a un mayor CHipo. 3.-No se observaron diferencias significativas al comparar ISCI vs MDI en población pediátrica. 4.-El presente estudio apoya la utilidad del GRI como una nueva métrica para evaluar el riesgo de hipoglucemia-hiperglucemia en pacientes pediátricos con DM1 en diferentes franjas etarias.

SP2/d1-056 Diabetes/páncreas endocrino BENCHMARKING EN UNIDADES DE DIABETES. LA IMPORTANCIA DE CONOCER LOS DATOS Y COMPARARNOS CON OTROS PARA PODER MEJORAR

Alcón Saez, J.J.¹; Bueno Redolat, I.¹; Alvaro, E.²; Costa Alcazer, I.²; Pons Fernandez, N.³.

¹Consortio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España; ²Hospital de Manises, Valencia, España; ³Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva, España.

Tabla I.

| | Hospital 1 (n:77) | | | Hospital 2 (n:34) | | | Hospital 3 (n:59) | | | TODOS |
|-------------------------------|----------------------|------|--------------------|----------------------|-------|--------------------|----------------------|------|--------------------|------------------|
| | MDI | ISCI | TOTAL | MDI | ISCI | TOTAL | MDI | ISCI | TOTAL | |
| HbA1c media (DE) | 7,0% | 6,3% | 6,87% (0,9) | 7,3% | 6,6% | 7,16% (1,1) | 7,4% | 7,1% | 7,40% (0,8) | 7,1% |
| % pacientes HbA1c < 7% | 63% | 95% | 68,8% | 31% | 62,5% | 67,6% | 34% | 44% | 35,6% | 52,5% |
| % pacientes TIR>70 % | 37,5% | 100% | 49,3% | 30,7% | 37,5% | 32,3% | 25% | 33% | 26,3% | 35,8% |
| %pacientes TBR<4% | 68,6% | 100% | 77% | 53,8% | 87,5% | 56% | 73% | 100% | 77% | 70% |
| Glucemia media (mg/dl) | 157 | 133 | 151 | 157 | 159 | 163 | 157 | 154 | 172 | 162 mg/dl |
| % pacientes CV<36% | 42% | 95% | 56% | 38,4% | 62,5% | 33% | 27 | 44% | 27,1% | 38,7% |

TIR: Tiempo en rango (70-180 mg/dl) , TBR: Tiempo por debajo de rango (<70 mg/dl), CV:(coeficiente de variación)

Introducción

El control metabólico de nuestros niños y adolescentes con diabetes es complejo y ,a pesar de los esfuerzos del equipo sanitario responsable, queda en ocasiones lejos de los objetivos recomendados. El “benchmarking” tiene una larga tradición en la diabetología pediátrica y consiste en comparar indicadores de calidad entre diferentes centros o países. Aunque cada centro tiene sus propias características (número de profesionales, disponibilidad de educador/a, tiempos adecuados, porcentaje de inmigración) la comparación entre los diferentes hospitales, y sobre todo a lo largo del tiempo entre las mismas unidades, puede ayudar a identificar áreas de mejora en este control.

Objetivos

Conocer los datos de control metabólico de los pacientes pediátricos de 3 hospitales de nuestra zona, compararlos según cada centro y según las características de los pacientes (Tipo de tratamiento, edad, duración de la diabetes) con el objetivo de poder mejorar los datos en el futuro y acercarnos más a las recomendaciones.

Material y métodos

Estudio multicéntrico, retrospectivo y descriptivo de los datos de control glucémico de pacientes diagnosticados de DM1, de 3 hospitales de nuestra área, con >1 año de evolución de la diabetes, con uso habitual de dispositivos de MCG y que asisten de forma regular a las consultas. Se recogen los datos clínicos en la visita regular realizada en el primer trimestre de 2022. Obtención de porcentaje de pacientes según los principales parámetros de adecuado control metabólico (HbA1c < 7%, Tiempo en rango (TIR) > 70%, tiempo por debajo de rango (TBR) < 4%, Coeficiente de variación (CV) < 35%) y diferencias en el control de la enfermedad según sus características individuales (edad, años de evolución, tipo de tratamiento...)

Se definen como no adherentes aquellos con un porcentaje de uso de MCG inferior al 70% en el periodo recogido

Resultados

170 pacientes (54% varones) controlados en la Consulta de Diabetes infantil de 3 hospitales, con una edad media de 11.1 años (rango: 1-16). Existen importantes diferencias en las características demográficas de cada uno de los hospitales (% inmigración entre 7.2-19.5%, edad media 10.3-12.9, % pacientes < 2 de años de evolución entre 19-39%, uso de ISCI entre 15-23%).

El porcentaje de pacientes no adherentes oscila entre el 5.8-8.5% en los diferentes hospitales.

La HbA1c media global es de 7.1%, teniendo únicamente el 52.5% de los pacientes una HbA1c < 7% y sólo un 35.8% un TIR > 70%. El 70% de los pacientes cumplen la recomendación de TBR < 4%. Los pacientes inmigrantes obtienen peores cifras de control metabólico en los tres hospitales.

En la Tabla 1 pueden verse los datos globales y detallados según hospital y tipo de terapia.

Conclusiones

- El control de los niños y adolescentes con diabetes en nuestro medio es todavía subóptimo, estando muchos de los pacientes lejos de los objetivos recomendados, tal y como ocurre en la mayor parte de los estudios publicados.
- Están relacionados con un mejor control: el uso de ISCI, el menor tiempo de evolución de la diabetes, la menor edad y la condición de no inmigrante.
- Aunque cada centro puede tener sus peculiaridades (en cuanto a: personal y experiencia profesional, existencia o no de equipo multidisciplinar propio, características de la población atendida, %uso de ISCI...) el uso habitual de clasificaciones anónimas tipo “benchmarking” nos permite compararnos con otros centros, pero sobre todo nos permite tener una referencia propia a partir de la cual mejorar los datos en los años siguientes.

SP2/d1-057 Diabetes/páncreas endocrino
ASA CERRADA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
Y ADOLESCENTES CON DIABETES DE TIPO 1.
¿CUÁL ES LA RELACIÓN DE LA AUTOMATIZA-
CIÓN DEL SISTEMA MINIMEDTM 780G CON EL
CONTROL GLUCÉMICO?

Navarro Molina, D.; Lendínez Jurado, A.; Gómez Pe-
 rea, A.; Cruces Ponce, C.; Tapia Ceballos, L.; Leiva
 Gea, I.

HMI Regional de Málaga, Málaga, España.

Introducción

La diabetes de tipo 1 (DM1) ha tenido una gran incorporación tecnológica en las últimas dos décadas suponiendo una revolución tanto en el manejo como en el pronóstico de estos pacientes. Uno de los últimos sistemas incorporados es el dispositivo de asa cerrada de Medtronic: MiniMed™ 780G. Éste contiene un algoritmo avanzado de circuito cerrado híbrido (AHCL-Advanced Hybrid Closed Loop) que incluye la administración automática de insulina basal cada 5 minutos, objetivos ajustables de 100 (5.50), 110 (6.10) y 120 (6.70) mg/dL (mmol/L) y una administración automática de bolos de corrección cada 5 min, mejorando la glucemia diurna al mitigar las imprecisiones en la estimación de carbohidratos y los bolos de comida tardíos o perdidos, y adaptándose a la variabilidad interdía de la glucosa sin la intervención del usuario.

Objetivos

El objetivo de nuestro trabajo fue analizar la relación entre la automatización del sistema AHCL MiniMed™780G al administrar bolos de autocorrección y el porcentaje de tiempo en rango (TIR) y tiempo en hiperglucemia en una población pediátrica y adolescente con DM1 a los 3 meses de su uso.

Materiales y métodos

Estudio unicéntrico de carácter prospectivo, llevado a cabo en la unidad de diabetes de un hospital terciario en España (Hospital Regional Universitario de Málaga) durante 3 meses de seguimiento. Se incluyeron 28 pacientes pediátricos y adolescentes con edades comprendidas entre 6 y 17 años, diagnosticados de DM1, que se encontraban en tratamiento con el sistema MiniMed™ 780G entre diciembre de 2021 y abril de 2022.

Se estudiaron distintas variables glucométricas y su relación con el porcentaje de autocorrección. El análisis de los datos se llevó a cabo mediante el software R 4.0.2 software.

Resultados

A los 3 meses se observó una correlación directamente proporcional entre el porcentaje de autocorrección y el porcentaje de TAR1 [glucemia 180-250mg/dL] ($R^2 = 0.4063$, $p < 0.0004$) y de TAR2

[glucemia > 250 mg/dL] ($R^2 = 0.2033$, $p < 0.0183$), e inversamente proporcional entre el porcentaje de autocorrección y el TIR [glucemia 70-180 mg/dL] en ese mismo punto ($R^2 = 0.3695$, $p < 0.0008$). Además, se evidenció una correlación directamente proporcional y de forma más precoz entre el TAR1 a las 48 horas y el porcentaje de autocorrección en ese mismo punto ($R^2 = 0.3517$, $p < 0.0009$).

Conclusiones

En nuestro estudio observamos una relación directa entre la autocorrección del sistema, TIR y el tiempo de hiperglucemia, de forma que mayor porcentaje de autocorrección se relaciona significativamente con peor control glucémico, en forma de mayor porcentaje de tiempo en hiperglucemia y menor tiempo en rango.

SP2/d1-058 Diabetes/páncreas endocrino
RELACIÓN DE LA EDAD EN EL INICIO CON EL
TRATAMIENTO CON ASA CERRADA EN PACIEN-
TES PEDIÁTRICOS CON DIABETES DE TIPO 1

Navarro Molina, D.¹; Lendínez Jurado, A.¹; Gómez Pé-
 rez, A.¹; Tapia Ceballos, L.¹; Ariza Jiménez, A.²; Leiva
 Gea, I.¹.

¹HMI Regional de Málaga, Málaga, España; ²Hospital
 Reina Sofía, Córdoba, España.

Introducción

Son escasos los estudios realizados con respecto a la edad al debut de DM1, los resultados glucométricos y las tasas de complicaciones a largo plazo.

Objetivos

El objetivo fue analizar si la edad al debut de la diabetes influye en los resultados glucométricos tras la implantación de un sistema de asa cerrada (MiniMed™ 780G) a mes y a los 3 meses.

Materiales y métodos

Estudio unicéntrico prospectivo en hospital terciario. 28 pacientes (6 y 17 años) en tratamiento con bomba de infusión continua de insulina (MiniMed™) y sensor de monitorización FreeStyleLibre 2® y a los que se sustituyó por AHCL MiniMed™ 780G entre Diciembre 2021 y Abril 2022. Se subdividió en dos grupos: ≤ 4 años (grupo 1), > 4 años (grupo 2). Los datos se analizaron mediante el software R 4.0.2.

Resultados

De forma basal antes de la implantación del sistema de asa cerrada se evidencian diferencias significativas en el porcentaje de glucosa media, TIR y TAR nivel 1 y 2 entre estos 2 grupos. Tras la implantación del sistema MiniMed™ 780G existe un aumento del porcentaje de TIR en ambos grupos, consiguiendo los dos grupos la media de porcentaje de TIR recomendada por consenso (TIR superior a 70%). Aún

así se mantienen diferencias significativas entre los 2 grupos en los distintos puntos de corte (1 mes y 3 meses) a favor de los pacientes que han debutado por encima de los 4 años.

A nivel de TAR1 existen diferencias significativas entre los grupos básicamente, al igual que ocurre con TIR. La implantación de AHCL permite que la media de porcentaje de TAR1 en los dos grupos de pacientes sea la recomendada por consenso, pero manteniendo diferencias significativas entre los dos grupos, con un TAR nivel 1 inferior en los pacientes que han debutado por encima de los 4 años, tanto al mes como a los 3 meses de seguimiento.

En TAR2 existen diferencias significativas a nivel basal, sin que ninguno de los grupos consiga una media de porcentaje acorde a consenso. El uso del sistema de Medtronic permite conseguir un porcentaje de TAR2 recomendado por consenso al mes en los dos grupos, aunque con diferencias significativas a favor de mejor control en el grupo que debuta con edad superior a los 4 años. Estas diferencias significativas se mantienen a los 3 meses y en este punto de corte el grupo que debuta antes de los 4 años tiene una media de TAR2 superior a lo recomendado por consenso.

No existen diferencias entre estos 2 grupos de forma basal ni en el seguimiento en los parámetros de hipoglucemia (TBR nivel 1 y 2).

Conclusiones

El grupo de pacientes que debuta antes de los 4 años de edad supone un reto terapéutico. Se muestran resultados más favorables de consecución de objetivos propuestos por consenso en los pacientes con debut de la DM1 antes de los 4 años, tanto al mes como a los 3 meses de implantación del sistema AHCL, aunque mantienen diferencias significativas en variables de TIR e hiperglucemia con respecto a los que debutan después de los 4 años.

SP2/d1-059 Diabetes/páncreas endocrino EXPERIENCIA CON UN PROGRAMA DE CÁLCULO AUTOMÁTICO DEL TRATAMIENTO DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA

Torrabías Rodas, M.¹; Cosp Gomà, T.²; Sellarès Casas, E.¹; Feliu Rovira, A.³; Rodríguez Gonzalez, M.²; Ruiz Garcia, M.².

¹Hospital Universitari Vic, Vic, España; ²Hospital Universitari de Vic, Vic, España; ³Hospital Universitari Sant Joan, Reus, España.

Introducción

El manejo del paciente con cetoacidosis diabética (CAD) es complejo y requiere un alto nivel de atención, de los facultativos para la realización de nume-

rosos cálculos con precisión, y de enfermería para la preparación de todo el tratamiento, minimizando al máximo errores. En los servicios de urgencias con considerable presión asistencial, supone un reto garantizar la seguridad en todo este proceso.

Con el objetivo de facilitar el cálculo y administración farmacológica, así como mejorar la seguridad tanto en la prescripción como en la administración, se diseña e implanta un programa de cálculo automático de tratamiento de la CAD.

Material y métodos

Estudio observacional descriptivo de los casos de pacientes menores de 15 años atendidos por CAD en el Hospital Universitari de Vic, que compara 2 periodos: años 2011-2016 con protocolo de tratamiento antiguo y de cálculo manual (PA) y años 2016-2021 con protocolo nuevo y cálculo automatizado (PN). El cambio del PN respecto el PA es en la rehidratación que consiste en administrar un volumen/hora fijo, con 2 únicos sueros dispuestos en Y, uno con glucosa y el otro sin glucosa, pero con la misma concentración de iones, al que se van modificando las velocidades de infusión según las glucemias. La infusión continua de insulina (ICI) es igual en ambos protocolos (0.1 U/kg/h).

Se comparan variables asistenciales: edad; sexo; grado de cetoacidosis al ingreso; tiempo entre la llegada a urgencias y: prescripción de la ICI, resolución de la acidosis, inicio de insulina subcutánea; y complicaciones.

Y se analiza también la valoración de los profesionales, pediatría y enfermería, mediante encuesta, con escalas del 1 al 5.

Resultados

Se incluyen 32 pacientes, 17 tratados con el PA y 20 con el PN. Ambos grupos son homogéneos en cuanto al sexo, edad y grado de cetoacidosis. El análisis estadístico muestra diferencias del PN respecto al PA en el tiempo desde la llegada a urgencias hasta la prescripción de la bomba de insulina 2.7 horas PN vs 2.9 horas PA ($p < 0.05$), hasta la corrección de la acidosis 25.2 horas PN vs 19.7 horas PA ($p = 0.033$), hasta la prescripción de insulina subcutánea 24.7 horas PA vs 18.9 horas PN ($p < 0.05$). No se han encontrado diferencias de dichos tiempos comparando subgrupos de gravedad de CAD, leve, moderada y grave. No se registran complicaciones en ninguno de los 2 grupos.

Valoración de los profesionales: respondieron a la encuesta 18 (7 médicos, 11 enfermeros), obteniendo mejores puntuaciones con el PN que con el PA en disminución del grado de estrés (diferencia 2.2), menor dificultad en la aplicación del protocolo (1.8) y aumento de percepción de seguridad (2.3), siendo

este último significativo ($p < 0.001$). Y con un grado de satisfacción general de 4.7.

Conclusiones

La experiencia con el nuevo protocolo de CAD ha permitido simplificar y agilizar el cálculo de la prescripción farmacológica, así como minimizar el recambio de la sueroterapia, resultando en un menor tiempo de resolución de la CAD, sin aumentar las complicaciones.

Satisfacción por parte de los profesionales, en cuanto a la facilidad de aplicación del protocolo, disminución del estrés y aumento del nivel de seguridad.

SP2/d1-060 Diabetes/páncreas endocrino ASOCIACIÓN ENTRE LA EXISTENCIA DE VARIANTES CODIFICANTES NO HLA DE RIESGO PARA DIABETES DE TIPO 1 Y EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD CELÍACA EN ESTE GRUPO DE PACIENTES

Ros Pérez, P.¹; Pérez Barrios, C.²; Santiesteban Rodríguez, N.³; Martínez-Badás, I.⁴; Díez Blanco, M.²; Colino Alcol, E.⁵; Bernabeu Andreu, F.A.⁶; Donoso Navarro, M.E.⁷.

¹Endocrinología y Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España; ²Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España; ³Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Instituto de Investigación Hospital Puerta de Hierro (Idiphim), Madrid, España; ⁴Endocrinología y Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España; ⁵Endocrinología y Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España; ⁶Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España; ⁷Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda., Madrid, España.

Introducción

El riesgo de padecer enfermedad celíaca (EC) en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) está claramente incrementado, habiéndose descrito una prevalencia en torno al 6,3%, frente al 1% en la población general. Así mismo, se ha descrito que ambas entidades comparten haplotipos de riesgo HLA de clase II. No obstante, existen pocos estudios que describan la asociación entre el desarrollo de EC en pacientes con DM1 y determinadas variantes de riesgo localizadas en la región codificante no-HLA.

Objetivos

1) Describir la prevalencia de EC en nuestra población de pacientes pediátricos con DM1 y, 2) analizar la posible asociación entre 5 alelos no-HLA de ries-

go localizados en regiones codificantes y el desarrollo de EC en dicho grupo de pacientes con DM1.

Pacientes y métodos

Se reclutaron un total de 163 pacientes pediátricos (<18 años; 78 mujeres y 85 varones) con DM1 (edad media=11,9 ± 4,2 años) y 25 pacientes con EC sin DM1 (edad media=9,9 ± 3,8 años). 11 de los 163 pacientes con DM1 asociaron el diagnóstico de EC. Se agruparon en 3 grupos categóricos: DM1 sin EC, DM1 con EC y EC sin DM1. La extracción de ADN se realizó mediante QIAamp® DNA Mini Kit (Qiagen) a partir de muestras de EDTA-k2. Las variantes se analizaron utilizando 6 sondas Taqman prediseñadas para los genes PTPN22 (C__16021387_20), CTLA4 (C__2415786_20), CD226 (C__1464836_20), SH2B3 (C__2981072_10), de ThermoFisher en un equipo de qPCR Step One Plus (Applied Biosystems). El análisis estadístico se realizó mediante el Stata v15.1. Software (StataCorp2017). Los datos se expresan en media ± DE. Se consideró significación estadística una $p < 0,05$.

Resultados

21 de 163 pacientes presentaron serología positiva a EC en (anti-transglutaminasa -TG- y/o antiendomiso -AE-), de los cuales solo 11 fueron diagnosticados de enfermedad celíaca (prevalencia de 6,7%). Objetivamos una clara sobreexpresión de las variantes CTLA4 ($p = 0,02$) y PTPN 22 ($p = 0,05$) en el grupo de pacientes con la asociación diagnóstica de DM1 y EC. Sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos descritos y la existencia del resto de las variantes de riesgo CD226, SH2B3 y FUT2 (Figura 1).

Conclusiones

1) Los pacientes pediátricos con DM1 y EC muestran un perfil de variantes no-HLA distinto a los pacientes DM1 sin EC y EC solo. 2) La asociación detectada entre algunas variantes de riesgo no-HLA y el grupo de pacientes con DM1 y EC puede ser de utilidad en el seguimiento clínico de estos pacientes. 3) Dada la prevalencia de EC en pacientes con DM1 se precisan estudios multicéntricos con una potencia mayor para confirmar dichos resultados.

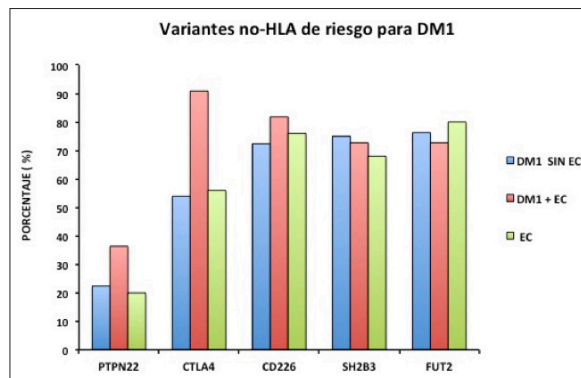


Figura 1.

SP2/d1-061 Diabetes/páncreas endocrino
CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y GENÉTICA DE UNA COHORTE DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE HIPOGLUCEMIA HIPERINSULÍNICA

González Cabaleiro, I.; Díaz García, M.; Koukoulis Lorenzo, N.; Chamorro Martín, J.L.; Rey Cordo, C.L.

Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España.

Introducción

El hiperinsulinismo congénito constituye la causa más frecuente de hipoglucemia recidivante en periodo neonatal, englobando un grupo heterogéneo de trastornos genéticos que afectan al mecanismo que regula la secreción insulínica y mantiene la normoglucemia.

Objetivo: Realizar una caracterización clínica y genética de los pacientes diagnosticados de hiperinsulinismo en nuestro centro en los últimos 13 años(2010-2023).

Métodos

Revisión retrospectiva, registrando datos clínicos, analíticos y genéticos. Fue evaluada la etiología y los posibles factores predictivos relacionados con una buena respuesta a diazóxido. Fueron excluidos aquellos pacientes con hipoglucemia neonatal transitoria ≤ 48 horas de duración.

Resultados

Fueron recogidos 16 pacientes con hipoglucemias hiperinsulínicas, un 68% varones. En todos los casos existían antecedentes en primer grado de patología endocrina autoinmune.

En cuanto a la etiología, el 50% de los pacientes presentó un hiperinsulinismo neonatal transitorio. El 75% fueron prematuros (EG ≤ 35 s) en su totalidad PEG. En este subgrupo de pacientes no se objetivaron variaciones patogénicas. Dos de los pacientes presentaron un síndrome de Kabuki (con

Tabla I.

| | SEXO | ANTECEDENTES PERINATALES | TRATAMIENTO DURACIÓN | REMISIÓN MESES | DIAGNÓSTICO | GENÉTICA |
|-------------|-------|--|--|----------------|-----------------------------------|---|
| PACIENTE 1 | Varón | EG: 39 s PRN: 3245g | Diazóxido | Sí 4 m | Hiperinsulinismo Congénito | mutación 3615 C>T en el exón 29 del gen ABCC8 en heterocigosis |
| PACIENTE 2 | Mujer | EG: 39+5s PRN: 2770g | Diazóxido | Sí 17m | Hiperinsulinismo Congénito | c179T>C (p. Ile60Thr) en heterocigosis en gen ABCC8 (SUR1) |
| PACIENTE 3 | Varón | EG: 37+4 s PRN: 3100g | Diazóxido | No | Hiperinsulinismo Congénito | CGHa: normal Exoma ampliado pendiente |
| PACIENTE 4 | Varón | EG: 36+5 s PRN: 2780g | Diazóxido Ocreótidio Pancreatectomía | Sí 13m | Nesidioblastomatosis adenomatoide | c.4432G>A en el exón 37 del gen ABCC8 (p.Gly1478Arg) en heterocigosis |
| PACIENTE 5 | Mujer | EG: 39+1s PRN: 3210g | Diazóxido | Sí 6m | Hiperinsulinismo Congénito | mutación 331G>C en el exón 3 del gen ABCC8 en heterocigosis |
| PACIENTE 6 | Mujer | EG: 39+1s PRN: 4680g Macrosomía | Diazóxido | Sí 25m | Hiperinsulinismo Congénito | NM_175914.4(HNF4A):c.50-4791_50-4788del en heterocigosis |
| PACIENTE 7 | Varón | EG: 34+5s PRN: 2050g PEG | Diazóxido | Sí 2m | Hiperinsulinismo Transitorio | CGHa: normal |
| PACIENTE 8 | Varón | EG: 39+1s PRN: 3450g | Diazóxido | No | Hiperinsulinismo hiperamonemia | Pendiente CGHa + secuenciación gen GLUD1 |
| PACIENTE 9 | Varón | EG: 36+4s PRN: 2010g PEG | Diazóxido | Sí 3m | Hiperinsulinismo Transitorio | CGHa: normal |
| PACIENTE 10 | Mujer | EG: 29+1s PRN: 770g PEG | Diazóxido | Sí 3m | Hiperinsulinismo Transitorio | Trisomía 21 |
| PACIENTE 11 | Varón | EG: 37s PRN: 2240g PEG | Diazóxido | Sí 2m | Hiperinsulinismo Transitorio | CGHa: normal |
| PACIENTE 12 | Varón | EG: 36+4s PRN: 2010g PEG | Diazóxido | Sí 2m | Hiperinsulinismo Transitorio | CGHa: normal |
| PACIENTE 13 | Mujer | EG: 39+4s PRN: 2200g PEG | Diazóxido | Sí 3m | Hiperinsulinismo Transitorio | CGHa: normal |
| PACIENTE 14 | Varón | EG: 38+4 s PRN: 3200g | Diazóxido | Sí 1m | Síndrome de Kabuki | c.6235-6C>G en gen MLL2/KMT2D Sd. Kabuki en heterocigosis |
| PACIENTE 15 | Mujer | EG: 36+5 s PRN: 4120g Macrosomía | Diazóxido | Sí 2m | Síndrome de Kabuki | chr12:49433247 G/A en gen KMT2D NM_003482.3 c.8200C>T p.(Arg2734*) exón 32 en heterocigosis |
| PACIENTE 16 | Mujer | EG: 41 s PRN: 4600g Macrosomía | Diazóxido | Sí 1m | Síndrome de Beckwith-Wiedemann | Pérdida de metilación en centro regulador de impronta ICR2 materno sin delección 11p15.5 |

alteraciones en los genes *MLL2* y *KMT2C*). Uno de los pacientes presentó un síndrome de Beckwith-Wiedemann (con alteración en la metilación *ICR2*).

El 50% restante se trataron de hiperinsulinismos congénitos. Como antecedentes perinatales se trataban de neonatos a término, con peso adecuado a la edad gestacional (salvo uno con macrosomía). Cuatro presentaron variantes patogénicas en el gen *ABCC8* (dos de ellos con variantes no descritas previamente); uno en *HNF4A*; dos de reciente diagnóstico presentan estudio genético pendiente (uno con sospecha de variación sobre *GLUD1* por síndrome hiperinsulinismo-hiperamoniemia) y otro con secuenciación de exoma por persistencia de hipoglucemias.

El síntoma guía fue la hipoglucemia (media $24 \pm 9,5$ mg/dL) con debut en periodo neonatal en todos los casos exceptuando un caso a los 7 meses con episodio convulsivo con amonio elevado. Todos ellos precisaron aportes de glucosa IV, con una media de 12 mg/kg/min para mantener normoglucemia. La media de insulina durante hipoglucemia fue de 13,4 mU/L con péptido C aumentado, relación insulínemia/glicemia $\geq 0,5$ con cetoniemia negativa. Se inició diazóxido a las 48-72 horas tras el debut a 5mg/kg/día (máximo 13 mg/kg/día) con retirada antes de los 4 meses en el 90%. En dos de los pacientes se mantiene tratamiento a espera del estudio genético. En otro paciente se inició octreótido a 10 mcg/kg/día por no respuesta y se realizó 18F-Dopa PET-TAC que mostró una lesión focal compatible con nesidioblastomatosis adenomatoide realizando pancreatoclectomía focal curativa.

En los últimos 5 años fue empleada la monitorización continua de glucosa en estos pacientes desde el debut, objetivándose una retirada más precoz del diazóxido ($p < 0,05$).

Se objetiva que la presencia de un bajo peso al nacimiento, PEG, oligoamnios y estudio genético negativo ($p < 0,05$) se asocian como predictores de buena respuesta al tratamiento con diazóxido y su pronta retirada, lo cual puede ser explicado por su probable etiología de hiperinsulinismo transitorio.

No se han encontrado asociaciones significativas que determinen una mejor respuesta a diazóxido en relación al sexo, aportes de glucosa, antecedentes familiares de patología autoinmune o niveles de insulina y péptido C durante la hipoglucemia.

Conclusiones

Nuestra serie presenta una incidencia elevada de hiperinsulinismo congénito. El gen implicado con mayor frecuencia fue el *ABCC8*. Aquellos pacientes con presencia de bajo peso al nacimiento, PEG u oligoamnios presentaban mayor tasa de hiperinsuli-

nismo transitorio, con buena respuesta al diazóxido. La monitorización continua de glucosa podría resultar útil en el manejo de estos pacientes.

SP2/d1-062 Diabetes/páncreas endocrino ¿PERSISTE LA MEJORÍA DEL CONTROL CLÍNICO TRAS UN AÑO DE TRATAMIENTO CON UN SISTEMA HÍBRIDO AVANZADO DE ASA CERRADA?

Colino Alcol, E.¹; Alkadi Fernández, K.²; Martínez Bada, I.¹; Roldán Martín, M.B.²; García Cuartero, B.²; Ruíz Serrano, A.¹; Achón Buil, A.²; Cabrejas Mayor-domo, M.¹; Yelmo Valverde, M.R.²; Pérez Repiso, V.²; Ros Pérez, P.¹.

¹Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, España;
²Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

Introducción

Los objetivos óptimos de control clínico en la diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) en edad pediátrica son difíciles de conseguir con terapias clásicas: múltiples dosis de insulina (MDI) o infusión continua de insulina (ISCI). En trabajos previos, los sistemas híbridos avanzados de asa cerrada (AHCLS) han demostrado mejoría del control metabólico a los 3 y 6 meses de evolución, pero ¿persiste esa mejoría a largo plazo?

Objetivos

1. Evaluar la eficacia del sistema Minimed TM 780G en una cohorte de pacientes pediátricos con al menos 1 año de evolución desde el cambio de terapia.
2. Comparar la eficacia en el control clínico en función del tratamiento previo utilizado: MDI o ISCI.
3. Valorar la adherencia terapéutica.

Materiales y métodos

Estudio multicéntrico, retrospectivo, observacional que incluye 76 pacientes con DM1 < 18 años al inicio de la nueva terapia, que llevan al menos 1 año de evolución desde el cambio y con un uso del modo automático > 70% del tiempo. Los datos son recogidos desde las historias clínicas electrónicas y de la plataforma Carelink Minimed al inicio del tratamiento, y a los 3 y 12 meses del cambio. Se analizan la evolución de la HbA1c (%) y las variables recomendadas en el consenso internacional de MCG (Battelino T et al, Diabetes Care 2019): promedio de glucosa (mg/dL), coeficiente de variación (CV %), tiempo en rango (TIR %), tiempo en hiperglucemia total, grados 1 y 2 (%), tiempo en hipoglucemia total, grados 1 y 2 (%), e indicador de gestión de la glucosa (GMI %). La adherencia terapéutica se evaluó mediante el tiempo de uso de sensor (%), tiempo en modo automático (%), cambio de equipo de infusión (días) y número de calibraciones al día (en pacientes con el sensor Guardian 3). El análisis estadístico se realizó mediante análisis de la varianza y prueba de t de Student para muestras pareadas. Los datos

se expresan como media e intervalo de confianza [IC 95%]. Se consideró significación estadística si $p < 0,05$.

Resultados

La edad media al inicio de AHCLS es de 13,2 años [IC 95%:12,5-13,9], con una edad al diagnóstico de la diabetes de 5,8 años [IC 95%:5,0-6,6]. 50% varones. El uso de modo automático fue de 97,0% del tiempo [IC 95%:95,9-98,1]. Al comienzo del estudio 21 pacientes estaban tratados con MDI y 6 utilizaban un sistema híbrido de asa cerrada no avanzado. Al año de evolución, se objetivó una mejoría estadísticamente significativa en el promedio de glucosa, CV, TIR, GMI, tiempo en hiperglucemia total, y en tipos 1 y 2, tiempo en hipoglucemia total, y en el tipo 1 (tabla 1). No se objetivaron cambios significativos en la HbA1c.

La mejoría se observó en todos los pacientes independientemente del tratamiento previo utilizado. El uso del sensor al año de tratamiento fue de 91,2% [IC 95%:89,6-92,8]. Las calibraciones diarias fueron 2,8 al día [IC 95%:2,6-3,0], y el cambio de equipo de infusión se realizó cada 3,6 días [IC 95%:3,3-3,9].

Conclusiones

- En nuestra experiencia los sistemas híbridos avanzados de asa cerrada permiten mantener la mejoría en el control clínico tras un año de evolución.
- Esa mejoría es independiente del tipo de tratamiento previo que utilizaban.
- Es posible conseguir una buena adherencia terapéutica.

Tabla 1.

| | Inicio de sistema de asa cerrada avanzado | 12 meses | p |
|---|---|---------------------------|----------|
| Promedio de glucosa (mg/dl) | 148,4 [IC95%:144,1-152,7] | 140,0 [IC95%:137,1-142,9] | < 0,0001 |
| Coefficiente de variación (%) | 38,2 [IC95%:36,7-39,7] | 33,6 [IC95%:32,0-35,2] | < 0,0001 |
| Tiempo en rango (70-180 mg/dl)(%) | 67,9 [IC95%:65,3-70,5] | 77,5 [IC95%:75,9-79,1] | < 0,0001 |
| Tiempo en hiperglucemia total (%) | 25,8 [IC95%:23,5-28,5] | 19,1 [IC95%:17,3-20,9] | < 0,0001 |
| Tiempo en hiperglucemia 181-250 mg/dl (%) | 19,6 [IC95%:18,0-21,2] | 15,8 [IC95%:14,4-17,2] | 0,0003 |
| Tiempo en hiperglucemia > 250 (%) | 6,2 [IC95%:4,8-7,6] | 3,2 [IC95%:2,5-3,9] | 0,0001 |
| Tiempo en hipoglucemia total (%) | 5,7 [IC95%:4,4-7,0] | 3,4 [IC95%:2,8-4] | 0,0003 |
| Tiempo en hipoglucemia 55-69 mg/dl (%) | 4,2 [IC95%:3,3-5,1] | 2,7 [IC95%:2,2-3,2] | 0,001 |
| Tiempo en hipoglucemia < 55 mg/dl (%) | 1,3 [IC95%:1,0-1,6] | 0,8 [IC95%:0,5-1,1] | NS |
| GMI | 6,85 [IC95%:6,71-6,99] | 6,64 [IC95%:6,50-6,78] | 0,0005 |
| Uso de sensor | 84,2 [IC95%:79,8-88,6] | 91,2 [IC95%:89,6-92,8] | 0,0006 |

SP2/d1-063 Diabetes/páncreas endocrino
CONTROL METABÓLICO A TRES AÑOS DE UN GRUPO DE PACIENTES CON DIABETES DE TIPO 1 SEGÚN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA EN EL INICIO
 Suárez Lascano, A.B.¹; Palomo Atance, E.¹; Ballester Herrera, M.J.¹; Martin Campagne, E.¹; Zules Oña, R.².

¹Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España; ²Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, España.

Introducción

Entre un 25 y un 40% de los debuts de diabetes tipo 1 (DM1) lo hacen en forma de cetoacidosis diabética (CAD). En los últimos años se han realizado distintos trabajos que sugieren que la forma de presentación clínica al debut influye en la evolución del control metabólico, de forma que una mayor insulinopenia al diagnóstico condicionaría un peor control clínico posteriormente.

Objetivos

Determinar si la forma de presentación de debut tiene repercusión sobre la evolución a 3 años en pacientes pediátricos con DM1, utilizando como referencia distintos parámetros clínicos y analíticos

Materiales y métodos

Estudio observacional, transversal y retrospectivo en pacientes con DM1 en tratamiento con insulina diagnosticados con < 14 años de edad en el periodo 2016-2019 y en seguimiento un mínimo de 3 años. Todos ellos eran portadores de sistemas de monitorización de glucosa. Variables recogidas al debut: edad, sexo, presentación en forma de cetoacidosis diabética, hemoglobina glicosilada (HbA1c), péptido C y presencia de autoinmunidad pancreática positiva. Variables recogidas a los 3 años: HbA1c, dosis de insulina y tiempo en rango (TIR). Se realiza análisis estadístico con programa SPSS.

Resultados

Se recogieron 69 pacientes, 46,38% mujeres y 53,62% hombres. La edad media fue de $7,6 \pm 3,4$ años. Del total de pacientes el 36,23% presentaron CAD al diagnóstico, el 79,71% autoinmunidad pancreática positiva. Al debut la HbA1c fue de $11,3 \pm 2,2\%$ y el péptido C de $0,32 \pm 0,25$ ng/mL. A los 3 años la HbA1c fue de $7,39 \pm 1,4\%$, el TIR de $59,5 \pm 19,1\%$, y la dosis de insulina de $1,01 \pm 0,4$ UI/kg/día.

No se observó una correlación significativa entre el péptido C al debut y las siguientes variables a los 3 años: TIR ($r = -0,1$; $p = 0,4$), dosis de insulina ($r = 0,11$; $p = 0,38$) y HbA1c ($r = 0,03$; $p = 0,7$).

El CAD al debut tampoco presentó una asociación significativa con el TIR ($p = 0,7$), ni con la dosis de insulina ($p = 0,21$) ni la HbA1c ($p = 0,9$) a los 3 años. Sin embargo, en aquellos pacientes que no debutaron con CAD y mantenían un TIR > 70%, la media de dosis de insulina fue de $0,85 \pm 0,2$ UI/kg/día mientras que en aquellos que en el debut presentaron CAD y el TIR > 70% la dosis de insulina media fue de $0,94 \pm 0,3$ UI/kg/día.

Se evidenció que la HbA1c disminuyó con respecto al debut con una media de $7,3 \pm 1,4\%$ a los 3 años;

no encontrándose asociación entre la HbA1c al debut y la dosis de insulina a los 3 años ($r = 0,03$; $p = 0,75$).

Conclusiones

En nuestro grupo de estudio no se observó un peor control metabólico a los 3 años en aquellos casos que habían debutado con cetoacidosis diabética, con valores más altos de hemoglobina glicosilada ni con valores más bajos de péptido C.

Aun así, son necesarios estudios con mayor tiempo de evolución para valorar los efectos a largo plazo que pueden tener las distintas formas de presentación de la diabetes mellitus tipo 1 en el momento del debut.

SP2/d1-064 Diabetes/páncreas endocrino EVALUACIÓN RETROSPECTIVA DEL PROCESO DE TRANSICIÓN DE LOS ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS DE TIPO 1 DE LA CONSULTA PEDIÁTRICA A LA CONSULTA DE ADULTOS EN LOS AÑOS PREPANDEMIA

Beinbrech, B.U.¹; Homar López, A.²; Montero Alonso, M.D.R.³; Cirera Santanach, G.¹; Bermejo Arrieto, R.⁴; Armero Bujaldon, C.²; Rosselló Gomila, M.A.¹; Aguilar Gómez, V.²; Caimari Jaume, M.².

¹Fundación Hospital Manacor, Manacor, España; ²Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España; ³Hospital Son Llatzer, Palma, España; ⁴Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca, España.

Introducción

La transición de pacientes pediátricos a consultas de adultos supone un cambio importante para pacientes. La pubertad supone un proceso con múltiples cambios físicos y psicológicos que aumentan el riesgo para un deterioro del control glucémico en adolescentes con diabetes tipo 1 (DM1). En la literatura consta la pérdida del control clínico en 10- 25% de pacientes que pasan a control en clínicas para adultos.

En 2014 el grupo de trabajo de Guías y consensos de la SED y el grupo de trabajo de diabetes de la SEEP publicaron un consenso acerca de la transición del paciente con DM1.

En nuestra comunidad autónoma no existen datos acerca de la evolución de los pacientes con DM1 a lo largo de la transición a consultas de adultos.

Objetivos

Se analiza la situación prepandemia de los adolescentes con DM1 que pasan de las consultas pediátricas a las de adultos en nuestra comunidad autónoma. Se cuantifica la pérdida del control clínico y se buscan factores de riesgos para el empeoramiento del control metabólico.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo multicéntrico analizando datos de historias clínicas de los pacientes que pasan de la consulta pediátrica a la consulta de adultos entre 01/01/2014 y 31/12/2018. Se incluyen pacientes de 3 hospitales públicos con consulta de diabetología pediátrica. El estudio fue aprobado por los comités éticos de los hospitales implicados.

Se valora el control metabólico calculando el HbA1c promedio durante un año antes y durante el año después del pase a las consultas de adultos. Se cuantifica el número de pérdidas del seguimiento durante la fase de transición y se compara la situación pre y post- transición. Se valoran diferencias en el control metabólico con test de la t de Student. Se define una diferencia significativa con $p < 0,05$.

Resultados

De los 103 pacientes pasados de pediatría a servicios de adultos se pierde el seguimiento de 22 (21%). 66 pacientes dan su consentimiento para la inclusión en el estudio, 50 % femenino, 50 % masculino.

La edad media en el momento de transición es de 16,3 años con una duración media de DM1 de 7,6 años. La HbA1c media del año pretransición es de 8,4% y en postransición de 8,8% ($p < 0,05$). El empeoramiento de HbA1c es igual en todos grupos de edad en el momento de la transición. Los adolescentes con buen control siguen con buen control postransición. Los pacientes con mal control siguen con mal control postransición.

Los adolescentes con corta duración de diabetes (hasta 4 años) y los con duración de entre 4-6 años presentan empeoramiento de la HbA1c de 8,43 a 9,12 y de 8,41 a 8,9% respectivamente. Los adolescentes con una duración de diabetes >6 años mejoran HbA1c promedio de 9,8% a 8,4%.

Conclusiones

Nuestros datos confirman el riesgo de pérdida del seguimiento y empeoramiento metabólico en la fase de transición. Se muestra la importancia del buen control metabólico antes de la transición. La edad en el momento de la transición no parece ser un factor de riesgo para el empeoramiento del control metabólico en nuestro grupo de pacientes. Destaca la mejoría del control metabólico en los pacientes con larga duración de DM1.

Falta analizar los factores de riesgo para pérdida del seguimiento por ausencia del consentimiento en esos pacientes. Se está desarrollando un estudio prospectivo para mejorar la transición de los adolescentes con DM1.

SP2/d1-065 Diabetes/páncreas endocrino
INICIO PRECOZ VERSUS TARDÍO DE LOS SISTEMAS DE MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN PACIENTES DIABÉTICOS DE TIPO 1 CON MÚLTIPLES DOSIS DE INSULINA

Cerdá Checa, S.; Jiménez Maciá, M.; Fuentes Castelló, M.Á.; Hernández Espinosa, M.; Alberola Chazarra, M.A.

Hospital General Universitario, Elche, España.

Introducción

Los sistemas de monitorización continua de glucosa (MCG) en tejido subcutáneo han demostrado ser útiles en todo paciente diabético en tratamiento intensivo con multidosis de insulina, especialmente en aquellos con un control no óptimo o con hipoglucemias frecuentes. Sin embargo, existe la impresión subjetiva de que el inicio tardío de estos sensores tras el debut hace que los pacientes adquieran hábitos desfavorables para el autocontrol de su enfermedad. La hipótesis de trabajo del presente estudio es que la instauración precoz de estos dispositivos se relaciona con un mejor control metabólico.

Objetivos

El objetivo es analizar si el tiempo transcurrido desde el debut de la enfermedad hasta el inicio del sensor de MCG se correlaciona con cifras menores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) el primer año tras su implantación.

Material y método

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en pacientes DM1 que hayan finalizado su periodo de luna de miel y sean portadores de un sensor de MCG tipo flash durante al menos 1 año, entre enero-2016 y diciembre-2022. Se excluyeron los pacientes con una infusora continua de insulina. Las variables recogidas fueron: sexo, edad actual, edad al debut diabético y al inicio del sensor, tiempo en años desde el debut de la enfermedad al inicio del MCG y HbA1c media del año siguiente.

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS-25, realizando un análisis bilateral del coeficiente de correlación de Pearson, considerándose significativa una $p < 0.01$.

Resultados

Desde 2016 contamos con 69 dispositivos de MCG tipo flash en uso actualmente. De acuerdo con los criterios de exclusión expuestos, hemos analizado una muestra 49 pacientes, de los cuales el 63,26% eran varones, la edad media era de 14,9 años y la edad media al debut de la enfermedad de 7,3 años. La media de edad al inicio del sensor fue de 11,3 años y el tiempo medio de inicio de MCG desde el debut diabético era de 4 años, con una mediana de

1,7 años. La HbA1c media del año siguiente del inicio del sensor fue de 7,0%, observándose una tendencia a presentar niveles más bajos de HbA1c en aquellos pacientes cuyo inicio del sensor fue más precoz con respecto a los que se instauró en años más tarde tras el debut.

La correlación de Pearson entre el tiempo de evolución desde el debut de la enfermedad y el inicio del sensor respecto a los niveles de HbA1c del primer año fue de 0,379 (correlación moderada) con un p valor de 0,007, por lo que resulta estadísticamente significativo.

Conclusiones

El inicio precoz del uso de sistemas de monitorización continua de glucosa tras el debut diabético se relaciona con un mejor control metabólico posterior en términos de niveles más bajos de HbA1c en el primer año.

SP2/d1-066 Diabetes/páncreas endocrino
EVALUACIÓN DE LA SALUD MENTAL EN ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS DE TIPO 1

Corredor Andrés, B.¹; Gómez Gómez, V.²; Fuertes Bronchal, C.³; Remedios Mateo, L.¹; Maqueda Villalán, E.¹.

¹Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España; ²Psicología Clínica. Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España; ³Psicología Clínica. Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España.

Introducción

La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es una de las patologías crónicas más comunes que afecta a población adolescente. Dicha etapa del ciclo vital es una de las más complicadas, debido a todos los cambios que se sufren, tanto fisiológicos como psicosociales. Los adolescentes con DM1 son más propensos a mayores tasas de estrés y enfermedades psicológicas.

El objetivo de dicho trabajo es conocer el impacto que tiene la enfermedad en la salud mental y calidad de vida en adolescentes con DM1.

Metodología

Estudio descriptivo trasversal de adolescentes con DM1 derivados a psicología clínica entre 2021-2022. Evaluación psicológica a través de entrevista clínica y medición con autoinformes del impacto de la DM1 en la salud mental. El cuestionario Vida con Diabetes tipo 1 (ViDa1) evalúa la calidad de vida relacionada con la salud (a mayor puntuación mayor afectación) y el cuestionario Salud General de 12 ítems (GHQ-12) evalúa el bienestar psicológico (puntuación ≥ 12 : posibilidad de trastorno emocional).

Las variables cuantitativas se expresaron en mediana e intervalo intercuartílico (IQR) y las cualitativas con frecuencias. Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba de la χ^2 con la corrección de Fisher, y las variables cuantitativas mediante test no paramétrico.

Resultados

Se evaluaron a 27 pacientes (15 = chicas) de 14,2 años (IQR: 12,6-15,6). El tiempo de evolución de la enfermedad en el momento de la valoración fue de 6,00 años (IQR: 2,2-9,1). Los motivos de derivación fueron: mal control de la enfermedad y/o rechazo de la enfermedad en el 63,0% de los casos, distrés emocional 33,3%, y trastorno de conducta alimentaria (TCA) 3,7%. La mediana HbA1c en ese momento fue de 8,9% (IQR: 7,3-9,7).

El 25,9 % (7 pacientes) no acudió a valoración. El tiempo de seguimiento en la consulta fue 0,67 años (IQR: 0,04-0,82). 5 de los 20 valorados abandonaron el seguimiento. El 72,7% (IC 95 49,8-89,3) presentó condiciones psicosociales de riesgo, no existiendo diferencias entre sexos. El diagnóstico psicológico principal fue: 35% problemas de grupo de apoyo primario, 25% trastorno adaptativo, 10% problemas de ajuste a transición de etapa vital y 30% no presentó patología ni otras condiciones psicosociales que requieren atención clínica. Como determinantes de salud mental destacan: 61,1% vida sedentaria, 52,6% bajo rendimiento escolar y 29,4 % consumo de alcohol los fines de semana.

Nueve de los que cumplían los criterios de inclusión aceptaron realizar terapia grupal. Sólo 7 pacientes (3 chicas y 4 chicos) rellenaron los cuestionarios ViDa1 y QHQ-12. Los resultados obtenidos fueron: escala de calidad de vida 99 puntos (IQR: 88-100) sobre un total de 170, en la esfera de interferencia de la DM1 en la vida fue de 33 (IQR: 20-41) sobre 60, autocuidado 29 (IQR: 24-40) sobre 35, bienestar 17 (IQR: 12-23) sobre 30, y preocupación por la enfermedad 18 (IQR: 17-22) sobre 25. Se obtuvo una mediana de puntuación de 14 (IQR: 12-31) en la escala QHQ-12, 6/7 presentaron una puntuación ≥ 12 . Las chicas presentaron mayores puntuaciones en ambas escalas p.004.

Conclusiones

En la muestra de adolescentes que realiza autoinformes se ha observado un alto porcentaje de malestar y sintomatología que afectan a su calidad de vida, presentando el grupo de mujeres mayor puntuación de distrés emocional. Se recomienda realizar un acompañamiento psicológico, especialmente en la adolescencia. De esta forma se lograrán mejores resultados en el control de la enfermedad y en la calidad de vida.

SP2/d1-067 Paratiroides-metabolismo óseo A PROPÓSITO DE UN CASO: IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO EN UNA PACIENTE CON HIPERCALCEMIA ASINTOMÁTICA

Woods Kreisler, N.¹; Muñoz Miquelsanz, M.D.L.Á.¹; Morey Arance, R.²; Ruiz Gamez, C.M.²; Moratalla Ja-reño, E.²; Caimari Jaume, M.².

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

Introducción

El hiperparatiroidismo es una patología infrecuente en la edad pediátrica con una incidencia estimada de 2 a 5 casos por 100.000 habitantes. La presentación clínica asintomática es poco habitual, siendo más frecuente encontrar sintomatología inespecífica de larga evolución. A su vez, el hiperparatiroidismo primario es la causa más frecuente de hipercalcemia en la edad pediátrica, definida como excreción urinaria de calcio >4 mg/kg/día o cociente urinario calcio/creatinina $>0,2$. El aumento de secreción de parathormona (PTH) aumenta la resorción ósea y aumenta la absorción intestinal y renal de calcio, produciendo hipercalcemia, y en ocasiones hipercalcemia e hipofosfatemia.

Descripción del caso

Paciente mujer de 14 años en seguimiento en la consulta de endocrinología pediátrica por sobrepeso, signos de resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia. Sin antecedentes de interés salvo familiar de segundo grado con cálculos renales de repetición. Durante el seguimiento analítico sanguíneo de la paciente, como hallazgos incidentales se detectó hipercalcemia corregida por proteínas (máximo 12,3 mg/dL), calcio iónico elevado (máximo 6,6 mg/dL), elevación de PTH (máximo 248 pg/mL), PTHrp indetectable, fosfato disminuido (mínimo 2,6 mg/dL), déficit de 25-OH-vitamina D (mínimo 1,0 ng/mL), 1-25-OH-vitamina D normal (69,2 pg/mL) y con función renal normal. Se completó estudio de hipercalcemia con ecografía abdominal, serie ósea, radiografía de tórax, ecocardiograma y electrocardiograma con resultado normal. Se amplió estudio analítico de orina destacando leve hipercalcemia (máx. 71,4 mg/dL), cociente calcio/creatinina moderadamente elevado (0,39 mg/mg) y reabsorción tubular de fosfato (TRP) elevada (máximo 99,8%). La paciente se mantuvo asintomática, no presentando clínica derivada de la hipercalcemia.

Ante hallazgos, se solicitaron pruebas complementarias para filiar origen de posible hiperparatiroidismo primario. Se completó estudio de hiperparatiroidismo con ecografía cervical y estudio genético MEN y otros genes relacionados con hiperparatiroidismo con resultado normal. En la densitometría ósea pre-

sentó un Z-score de -1.1 y en el SPECT TAC de paratiroides con 99mTc-MIBI destacaban hallazgos compatibles con glándula paratiroidea hiperfuncionante posterosuperior derecha paraesofágica (9 × 6 × 10mm). Ante alteraciones analíticas presentes, se recomendó suplementación con vitamina D. Finalmente se intervino a la paciente sin incidencias con exéresis de adenoma y monitorización intraoperatoria de niveles de PTH.

Conclusiones

La causa más frecuente de hipercalcemia en edad pediátrica es idiopática. Sin embargo, es esencial realizar un estudio etiológico que permita identificar causas con tratamiento específico. Nuestro caso de paciente asintomática con afectación analítica y a nivel de densidad ósea, nos invita a reflexionar sobre la importancia de un diagnóstico precoz ante hallazgos sugestivos de hipercalcemia e hipercalcemia en pacientes en edad pediátrica y la importancia de descartar alteraciones genéticas asociadas a MEN ante el impacto en la evolución y el pronóstico.

El tratamiento de elección del adenoma aislado paratiroideo no asociado a MEN es la extracción quirúrgica. Los últimos estudios proponen la paratiroidectomía mínimamente invasiva con monitorización de PTH intraoperatorio como técnica de elección si no existen contraindicaciones para la misma, dado su buen perfil de seguridad y los resultados satisfactorios.

SP2/d1-068 Paratiroides-metabolismo óseo DISTRIBUCIÓN EPIDEMIOLÓGICA DEL DÉFICIT DE VITAMINA D EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Maeso Méndez, S.¹; Díez Lopez, I.²; Sarasua Miranda, A.¹; Agirrebaltzategi Revilla, A.³; Bastida Sainz, A.³; Herrera Díaz, A.³.

¹Bioaraba, Grupo de investigación en Crecimiento y Metabolismo Infanto-Juvenil, Vitoria-Gasteiz, España; ²Osakidetza, Organización Sanitaria Integrada Araba, Hospital Universitario Araba, Servicio de Pediatría, Vitoria-Gasteiz, España, Vitoria, España; ³Departamento de Pediatría. UD de Vitoria. UPV-EHU, Vitoria, España; ³Laboratorio de bioquímica. Servicio de análisis clínicos. Organización Sanitaria Integrada Araba, Hospital Universitario Araba, Vitoria, España.

Introducción

La vitamina D desempeña un papel importante en la mineralización ósea, por lo que su déficit se relaciona con el raquitismo y la osteomalacia en la infancia. Además, existe un conocimiento creciente sobre la relación entre la deficiencia de vitamina D y enfermedades cardiovasculares, cáncer y enfermedades autoinmunes. El 80-90% de la vitamina D necesaria la producimos de forma endógena por la absorción solar. La mitad norte de nuestro país se encuentra por encima del paralelo 40°, por lo que no se ase-

gura la producción mínima de vitamina D en invierno. Otros factores que influyen son: la pigmentación oscura de la piel y enfermedades que interfieren en la absorción o metabolismo de la vitamina D. Actualmente, la Asociación Española de Pediatría recomienda la suplementación diaria con vitamina D en los menores de 12 meses. Sin embargo, no existen recomendaciones para los niños mayores de 1 año en nuestro país.

Objetivos

Calcular la prevalencia de déficit de 25-OH vitamina D en población menor a 18 años en nuestra provincia y detectar posibles subgrupos con mayor riesgo de déficit.

Materiales y métodos

Estudio observacional transversal. Se incluyeron todos los pacientes de 0 a 17 años a los que se les había realizado una determinación analítica de 25-OH vitamina D durante el año 2021 en nuestra provincia. Se recogieron: 25-OH vitamina D, edad, sexo, motivo de petición de la analítica, época del año y país de procedencia. Los rangos de 25-OH vitamina D que se establecieron fueron los siguientes: niveles normales >30 ng/mL, niveles subóptimos 20-30 ng/mL y déficit <20 ng/mL.

Resultados

Se incluyen 2453 pacientes, de los cuales el 23,8% presenta niveles normales de 25-OH vitamina D, el 35,5% niveles subóptimos y el 40,7% déficit. Las principales causas de petición de analítica sanguínea fueron presentar patología endocrinológica, petición en contexto de otra analítica y alteraciones en la alimentación o peso.

El 56,5% son mujeres y el 43,5% hombres, sin diferencias significativas en los niveles de 25-OH vitamina D ($p > 0.05$). En el grupo de lactantes (0-2 años), el 31,1% muestra déficit; sin embargo, en el grupo de adolescentes (12-17 años) este porcentaje aumenta significativamente al 45,5% ($P: 0.01$). Además, en el primer cuatrimestre del año, tras los meses de invierno, únicamente el 15,7% presenta niveles normales de vitamina D, en el segundo cuatrimestre asciende al 29,1% y tras los meses de verano, en el tercer cuatrimestre, alcanza el 34,7%. Diferencias muestras apareadas $p_{0.001}$.

El 72,5% son españoles, 13% del Magreb, 8,5% de Latinoamérica, y el 7% restante de África subsahariana, resto de Europa y Asia. Se objetiva un mayor déficit de 25-OH vitamina D en los pacientes que proceden de países no europeos, presentando déficit el 62,7% ($P: 0.002$), e incrementándose la diferencia de forma significativa en los pacientes procedentes del Magreb, con un 68,8% de déficit ($P: 0.001$).

Conclusiones

Los pacientes pediátricos estudiados muestran en todas las épocas, más en invierno un déficit relevante, más prevalente en la adolescencia. Los niños de origen étnico de países de latitudes por debajo de los 35° su déficit es aún mayor. Esto hace que nos planteemos la necesidad de suplementación con vitamina D en invierno para los pacientes pediátricos de alto riesgo, adolescentes y migrantes en estos colectivos de forma universal.

SP2/d1-069 Paratiroides-metabolismo óseo INFLUENCIA DE LA VITAMINA D EN LOS NIVELES DE PTH EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Maeso Méndez, S.¹; Díez Lopez, I.²; Sarasua Miranda, A.¹; Agirrebaltzategi Revilla, A.³; Bastida Sainz, A.³; Herrera Díaz, A.³.

¹Bioaraba, Grupo de investigación en Crecimiento y Metabolismo Infanto-Juvenil, Vitoria-Gasteiz, España; Osakidetza, Organización Sanitaria Integrada Araba, Hospital Universitario Araba, Servicio de Pediatría, Vitoria-Gasteiz, España, Vitoria, España; ²HU Araba - UPV/EHU, Vitoria, España; ³Laboratorio de bioquímica. Servicio de análisis clínicos. Organización Sanitaria Integrada Araba, Hospital Universitario Araba, Vitoria, España.

Introducción

La vitamina D desempeña un papel importante en el metabolismo fosfocálcico y en la mineralización ósea. La PTH es una hormona que secretan las glándulas paratiroides y que también interviene en el metabolismo del calcio, incrementando la producción de vitamina D renal, extrayéndolo del hueso y aumentando su reabsorción tubular, en situaciones necesarias. En muchas ocasiones, nos encontramos cifras de PTH elevadas sin alteración asociada de la función renal, calcio y fósforo. Se postula que esta elevación aislada de PTH puede ser debida, entre otras causas, a déficit de vitamina D (hiperparatiroidismo secundario).

Objetivos

Determinar la relación del déficit de vitamina D con un aumento de los niveles de PTH en población menor de 18 años en nuestra provincia.

Materiales y métodos

Estudio transversal. Se recogieron todos los pacientes de 0 a 17 años a los que se les había realizado una determinación analítica de 25-OH vitamina D, PTH y calcio total durante el año 2021 en nuestro hospital. Se contrastaron las siguientes variables: 25-OH vitamina D, PTH, calcio total, edad y sexo. Los rangos de 25-OH vitamina D que se establecieron fueron los siguientes: niveles normales >30 ng/mL, niveles subóptimos 20-30 ng/mL y déficit <20 ng/mL; y el rango de normalidad de la PTH: 9-60 pg/mL.

Resultados

Se incluyen 599 pacientes, 47,5% mujeres y 52,5% hombres, con una edad media de 8 años y medio. El 24,3% de estos presenta valores normales de 25-OH vitamina D, el 36,3% niveles subóptimos y el 39,4% déficit.

En el grupo de pacientes con 25-OH vitamina D normal, la PTH se encuentra elevada en el 25,8% de los casos. En el grupo con niveles subóptimos en el 36%, y en el de pacientes con déficit alcanza el 44%. Además, se objetivan diferencias significativas por grupos de edad: en un 20% de los lactantes (0-2 años) que presentan déficit de 25-OH vitamina D se objetiva PTH aumentada; sin embargo, en el grupo de adolescentes (12-17 años) con déficit, se observa un aumento de PTH en el 40,7% de estos. No se observan diferencias significativas por sexo.

No se observa relación entre los niveles de 25-OH vitamina D y el calcio total en ninguno de los grupos.

Conclusiones

Se observa relación entre el déficit de vitamina D y el aumento de los niveles de PTH, en probable relación con hiperparatiroidismo secundario, siendo más evidente en los adolescentes.

SP2/d1-070 Paratiroides-metabolismo óseo SÍNDROME DE BARAKAT EN PACIENTE PEDIÁTRICO ASOCIADO A ENFERMEDAD CELÍACA

Blanco Barrio, A.; Arteta Sáenz, E.; Puente Ubierna, L.; De La Mata Franco, G.; Domínguez Sánchez, P.; Pérez Arnáiz, L.

Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España.

Introducción

- El síndrome HDR (hipoparatiroidismo, sordera y displasia renal) también conocido como síndrome de Barakat, en una rara entidad genética AD, con edad de presentación variable.
- Diferentes mutaciones en la transcripción del gen GATA3 son las responsables de su expresión clínica, con gran variabilidad fenotípica.
- La combinación de hipoparatiroidismo y sordera (95% casos HDR) a cualquier edad es muy específica de dicho diagnóstico, lo que debe ser confirmado genéticamente.

Descripción del caso clínico

RN de 28 días de vida que ingresa en Neonatología por sepsis de origen urinario, indicándose tratamiento antibiótico i.v. según protocolo. En el 2º día de hospitalización presenta crisis convulsiva generalizada, que cede parcialmente con tratamiento anticonvulsivo, pero que asocia hipocalcemia grave (5,7 nmol/dL) indicándose calcio elemental endovenoso, ante crisis de hipocalcemia.

Completamos el estudio con análisis de LCR (normal), p. imagen (ecografía cerebral, cardíaca y renal: normales), radiografía de tórax (normal) y estudio de hipocalcemia, con niveles de PTH nullos y de 25OH vitamina D muy bajos; no asocia rasgos fenotípicos alterados y los niveles de PTH maternos son adecuados (descartándose Hiperparatiroidismo materno como etiología) por lo que se cataloga de hipoparatiroidismo 1º neonatal tardío y se continua con calcio elemental oral.

Por antecedente de hipoacusia leve paterna, tras screening neonatal de hipoacusia y PEATC superados, se repitió estudio ORL con nuevos PEATC normales a los 6 meses de edad. Tras alta, realizó seguimiento por parte de Neonatología, Endocrinología y Nefrología infantil y se tramitó estudio genético para Síndrome CATCH 22, siendo negativo. Presenta varias ITU febriles de lactante, con estudio anatómico-funcional renal: ecografía urinaria (hipoplasia renal izquierda y nefromegalia derecha compensadora) y gammagrafía renal DMSA (hipoplasia severa de función renal izquierda) a los casi 3 años de vida.

El seguimiento en ORL se pierde y en Endocrinología infantil tiene una escasa adherencia a las citas y al tratamiento, siendo suspendido por parte de la familia en hasta 2 ocasiones, sin asociar sintomatología severa, pero presentando niveles de hipocalcemia, hipomagnesemia y cifras de PTH bajas. Las dosis con las que se controla en su evolución son las habituales (40-80 mg/kg/día de Calcio elemental) para mantener niveles de Calcio en rango bajo de la normal, sin hipercalcemia.

A los 6 años se detecta a través del centro escolar cierto retraso del lenguaje/ aprendizaje, con sospecha de hipoacusia, por lo que se deriva de nuevo a ORL donde se objetiva hipoacusia neurosensorial bilateral moderada, pautándose prótesis auditivas. Ante la asociación de hipoparatiroidismo, hipoplasia renal y sordera se solicitó el estudio del gen *GATA3*, confirmándose el Síndrome de Barakat.

A los 6 años y medio se detecta parón de crecimiento por lo que se tramitó estudio analítico, hallándose anticuerpos antitransglutaminasa elevados. Se realizó endoscopia para toma de biopsia intestinal, comprobándose atrofia de vellosidades grado III y constatándose la celiaquía, por lo que se indicó dieta exenta de gluten. Tras 4 meses con dicha pauta, recupera el crecimiento y se reincorpora a su percentil previo.

Conclusiones

- La asociación de hipoparatiroidismo e hipoacusia congénita es característica de este síndrome; sin embargo, en nuestro paciente se postpuso el diagnóstico por descartarse en 1º

estancia la sordera, presentando únicamente HPP 1º y nefropatía y realizar un seguimiento discontinuado por su parte.

- La asociación de síndrome HDR con enfermedad celíaca no ha sido descrita en la literatura hasta la actualidad, siendo nuestro paciente el primer caso publicado.

SP2/d1-071 Paratiroides-metabolismo óseo PACIENTE CON CRISIS CONVULSIVA AFEBRIL QUE ASOCIA ALTERACIONES IÓNICAS Y ELECTROCARDIOGRÁFICAS

Bravo Arcicollar, P.¹; Sagastizabal Cardelús, B.²; López Barrena, N.²; Esparza Garrido, M.I.²; Pascual García, C.²; Alcaraz Romero, A.².

¹Hospital Universitario de Getafe, Getafe, España;
²Hospital Universitario de Getafe, Getafe, España.

Introducción

La hipocalcemia es una causa infrecuente de crisis convulsiva afebril, pero en la que se debe pensar ante un primer episodio.

La clínica de la hipocalcemia proviene del aumento de la excitabilidad neuromuscular y refleja el papel del calcio en la conducción nerviosa.

Para enfocar correctamente una hipocalcemia, se debe estudiar todos los iones y hormonas implicados en el metabolismo fosfocálcico para así poder diferenciar las diversas patologías que lo puede ocasionar.

Se presenta el caso clínico de un paciente de 10 años que debutó con una crisis comicial en el servicio de Urgencias.

Descripción del caso

Paciente varón de 10 años, sin antecedentes de interés, que es traído a Urgencias por una crisis convulsiva tónico-clónica generalizada de 5 minutos de duración con estado poscrítico posterior de escasa duración. Afebril en todo momento y sin antecedentes infecciosos previos.

En Urgencias: exploración física normal, análisis de sangre con marcada hipocalcemia (5,96 mg/dL), Calcio iónico 2,6 mg/dL, fósforo 9,56 mg/dL, Magnesio 1,88 mg/dL, disminución de PTH (2,6 pg/mL) y Vit D normal. Se realizó electrocardiograma donde se objetivó un intervalo QT corregido largo (520 ms)- Anexo I (imagen ECG). Electroencefalograma normal. Análisis urinario sin alteraciones.

Ante una hipocalcemia grave sintomática se decide iniciar reposición intravenosa de calcio con gluconato cálcico al 10%. El paciente ingresa para continuar estudio y vigilar evolución.

Una vez alcanzada la normocalcemia y en ausencia de síntomas, se inicia tratamiento de mantenimiento oral con calcio y alfacalcidol y se restringe los aportes de fósforo en dieta.

Desde el momento del alta mantiene seguimiento ambulatorio en consulta de Endocrinología, permaneciendo asintomático monitorizando calcemia y calciuria para evitar nefrocalcinosis, litiasis renal y otras alteraciones derivadas de la terapia sustitutiva con calcio y vitamina D.

Finalmente, con el estudio genético se diagnostica de hipocalcemia secundaria a hipoparatiroidismo por mutación c.117del en el gen *AIRE*.

En este grupo de edad, es importante pensar en hipoparatiroidismo de origen autoinmune (enfermedad poliglandular tipo I) o causas secundarias (hemocromatosis, Wilson).

Conclusiones y comentarios

La hipocalcemia por hipoparatiroidismo es una patología infrecuente en pediatría. Ante una primera crisis comicial es importante descartar alteraciones iónicas y electrocardiográficas. Las manifestaciones agudas implican rapidez en la actuación terapéutica. Los objetivos fundamentales del tratamiento del hipoparatiroidismo son mantener los niveles de calcemia dentro del rango normal-bajo (8-8,5 mg/dL) y evitar la hipercalcemia derivada del tratamiento. Es decir, mantener un equilibrio que evite las manifestaciones clínicas y el riesgo de complicaciones por dosis excesivas (calcificaciones sistémicas y nefrocalcinosis).

Para ello, se requieren suplementos orales de calcio y se añadirán metabolitos de la vitamina D de acción rápida (Calcitriol [1,25 di-OH Vit. D] o Alfa-Calcidol [1-OH Vit. D]). Sin embargo, debido a que la vitamina D carece de algunas funciones de la PTH a nivel renal, las complicaciones derivadas de la hipercalcemia (nefrocalcinosis, litiasis renal y calcificaciones sistémicas) requieren un seguimiento estricto a lo largo de la vida.

SP2/d1-072 Paratiroides-metabolismo óseo SINTOMATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA: CUANDO LOS ÁRBOLES NO TE DEJAN VER EL BOSQUE

Alcázar Villar, M.J.; Martínez Escribano, B.; Rivero Martín, M.J.

Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, España.

Introducción

A lo largo de los últimos años y especialmente desde el inicio de la pandemia por COVID-19 en 2020, la salud mental de los niños y adolescentes en Es-

paña se ha deteriorado. Antes de la pandemia se estimaba que alrededor del 10% de los niños y 20% de adolescentes sufría trastornos mentales, con consecuencias que pueden prolongarse a lo largo de toda su vida. En la actualidad, los adolescentes presentan más ansiedad, síntomas depresivos, autolesiones y conductas suicidas.

Pero no debemos olvidar que algunas alteraciones metabólicas pueden presentarse como sintomatología psiquiátrica.

Caso clínico

Adolescente de 15 años diagnosticada en octubre de 2020 de probable trastorno disociativo en contexto de clínica afectiva mixta. Inicialmente tratamiento con fluoxetina, loracepam y melatonina. Por persistencia de dificultad para conciliar el sueño se substituyó la melatonina por risperidona a dosis baja. Tras el cambio comienza con mareos substituyéndose la risperidona por mirtazapina, sin mejoría. Además, refería alucinaciones, movimientos involuntarios de miembros, temblores y calambres con frecuentes episodios de ansiedad por lo que acudía a urgencias semanalmente, precisando contención física en una ocasión. En febrero de 2022 por ideación suicida, ingresada en centro psiquiátrico, dada de alta en tratamiento con aripiprazol, fluoxetina, mirtazapina, loracepam, melatonina y olanzapina. Posteriormente dificultad para la deglución y vómitos espontáneos; la paciente refería imposibilidad para tragar, con apetito conservado. Por pérdida ponderal ingresa en unidad de TCA. Tras el alta empeoramiento progresivo, mareos y caídas frecuentes, crisis de ansiedad, alucinaciones, movimientos espontáneos de los miembros y calambres. En Noviembre de 2022 acude a urgencias por parestesias desde hace 24 horas, síncope el día anterior con espasmo carpopedio de las manos. Exploración física y neurológica: normales. Se realiza analítica presentando hipocalcemia severa (calcio corregido: 5.6 mg/dL y calcio iónico: 0.7 mmol/l, fosfato: 5.9 mg/dL) (Tabla 1) y se inicia perfusión de gluconato cálcico. Se completó estudio del metabolismo fosfocálcico: PTHi: < 4 pg/mL, 25(OH)vitD: 42,2 ng/mL. Posteriormente tratamiento oral con carbonato cálcico 500 mg/8 h, calcitriol: 0.5 mcg/12 horas, magnesio 200 mg/día y dieta baja en fosfato. Diagnosticada de hipoparatiroidismo, anticuerpos anti-paratiroides negativos en dos determinaciones.

Revisada la historia previa sólo encontramos una analítica 9 meses antes (primer ingreso) calcio total de 8 mg/dL y 25(OH)Vitamina de D : 16.6 ng/dL, pautado tratamiento en el segundo ingreso con vitamina D, sin control analítico posterior. Valorada por cardiología infantil, electrocardiograma normal, diagnosticada de síncope. Valorada por Digestivo infantil diagnosticada de síndrome de disconfort postprandial.

Tabla 1.

| | Urgencias | Tras gluconato cálcico IV | 2º día de ingreso Tto. oral | 3º día Alta | 1 mes post-ingreso | 2 meses post-ingreso |
|--|-----------|---------------------------|-----------------------------|-------------|--------------------|----------------------|
| Calcio corregido (mg/dl) (mg/dl) (VN: 8.5-10.5) | 5.6 | 6.5 | 7.8 | 8.5 | 9.3 | 9.6 |
| Calcio iónico (mmol/l) corregido pH 7.40 | 0.7 | 0.82 | 0.98 | 1.1 | 1.15 | 1.19 |
| pH | 7.29 | 7.41 | 7.37 | 7.39 | 7.37 | 7.34 |
| Fosfato (mg/dl) (VN: 2.5-4.5) | 5.9 | 6 | 7.2 | 4.4 | 5 | |
| Magnesio (mg/dl) (VN: 1.7-2.2) | 1.7 | 1.9 | 1.7 | 2 | 2 | 1.8 |
| PTH (pg/ml) (VN: 12-88) | <4 | | 5 | | <4 | <4 |
| Calcio/creatinina (mg/mg crea) (VN: 0.05-0.16) | 0.04 | | | | | 0.12 |
| 25 (OH) Vitamina D (ng/ml) (VN: 30-80) | 42.2 | | | | 45.2 | 45.2 |
| Ac. antiparatiroides | NEGATIVO | | | | NEGATIVO | |

Durante el ingreso se suspende medicación pauta-da por psiquiatría dejando loracepam para conciliar el sueño que solo precisa la primera noche.

Evolución favorable durante el ingreso de la sintomatología de calambres, alucinaciones, mareos, vómitos y problemas de deglución.

Dada de alta a los 5 días con normalización del metabolismo del fosfocálcico (tabla 1). IGF1, cortisol y función tiroidea: normales. Densitometría ósea: normal. Pendiente de estudio genético de síndrome de delección 22q11.2 y síndrome pluriglandular autoinmune.

No antecedentes familiares conocidos de hipocalcemia ni otras endocrinopatías.

Último control en consulta: metabolismo del calcio normal (ver tabla 1). Asintomática precisa de forma ocasional loracepam para dormir.

Conclusión

Hay que destacar la importancia de descartar alteraciones metabólicas en pacientes que presenten sintomatología psiquiátrica y/o neurológica.

La hipocalcemia puede presentar sintomatología muy diversa e inespecífica afectando a distintos órganos.

El metabolismo fosfocálcico debe ser explorado en su totalidad para orientar el diagnóstico y tratamiento.

SP2/d1-073 Paratiroides-metabolismo óseo PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO (PHP) Y ENFERMEDADES RELACIONADAS. CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DE LOS CASOS DIAGNOSTICADOS EN UN HOSPITAL TERCIARIO.

Berrade Zubiri, S.¹; Pomares Bascuñán, R.¹; Chueca Guindulain, M.¹; Andrés Sesma, C.¹; Bernardó Fonz, R.¹; Pérez De Nanclares Leal, G.².

¹Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España; ²Hospital Universitario de Árbaba, Vitoria, España.

Introducción

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) y enfermedades relacionadas (pseudo-PHP, acrodisostosis y heteroplasia ósea progresiva) son un grupo heterogéneo de entidades que asocian de forma variable síntomas de resistencia a la parathormona (PTH) y diversas alteraciones fenotípicas, especialmente braquidactilia y osificaciones ectópicas. El máximo exponente fenotípico de estos cuadros es la osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA) e incluye baja talla, cara redondeada, cuello corto y braquidactilia extrema.

Estos trastornos están causados por diversas alteraciones genéticas o epigenéticas que conllevan la inactivación de la vía de señalización de PTH/PTHrP. Los principales genes implicados son *GNAS*, *PRKAR1A*, *PDE4D* y *PDE3A*.

Material y método

Presentamos las características clínicas y moleculares de 6 casos diagnosticados en nuestro hospital: PHP1A (3 casos), PHP1B (1 caso), pseudo-PHP (1 caso) y acrodisostosis de tipo 1(1 caso).

Resultados

Se trata de 6 pacientes (3 V/3 M) diagnosticados en nuestro servicio en los últimos 20 años, con amplia variabilidad tanto en la edad al diagnóstico (4 meses -17 años) como en los motivos de consulta.

Tres casos corresponden a PHP tipo 1A: varón de 14 años que remite su pediatra por hipertirotrópinemia. Antecedente: hermana recientemente diagnosticada de PHP en Nefrología de adultos. Exploración compatible con fenotipo de OHA. El segundo caso es una niña que remiten de Dermatología a los 4 meses de edad por osteoma cutis y el tercer paciente es un varón de 2 años controlado en consulta de Neonatología por prematuridad e hipotiroidismo subclínico neonatal tratado con dosis bajas L-tiroxina desde el mes de vida. Los 3 casos muestran elevación de PTH y alteraciones genéticas en gen *GNAS*.

El cuarto caso se trata de un adolescente de 17 años remitido desde Neuropediatría para estudio de hipocalcemia. Diagnosticado de epilepsia a los 11 años, en tratamiento con lamotrigina. Fenotipo normal. TAC craneal: depósitos de calcio en ganglios de la base y analítica: Ca 6 mg/dL, P 7 mg/dly PTH 723 pg/mL. El estudio genético confirma el diagnóstico de PHP tipo1B.

Caso 5: niña de 9 años, recién llegada de su país de origen (Ecuador) que remite su pediatra por mal pronóstico de talla y braquidactilia. Exploración con fenotipo OHA y analítica hormonal normal, por lo que se sospecha Pseudo-PHP que se confirma en estudio genético.

El último caso es una niña remitida a consulta por talla baja. Exploración física con fenotipo OHA (sobrepeso, cara redonda, talla baja y braquidactilia severa). Analítica con PTH 117.2 pg/mL y TSH 14.13 μ U/mL. Estudio genético: mutación de novo en *PRKAR1A* compatible con acrodisostosis tipo 1.

Conclusión

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) y enfermedades relacionadas (pseudo-PHP, acrodisostosis y heteroplasia ósea progresiva) son un grupo heterogéneo de entidades que comparten algunos aspectos clínicos y bioquímicos. Recientemente se ha propuesto una nueva nomenclatura para estos cuadros bajo el término "trastornos inactivantes de la señalización de PTH/PTHrP (iPPSD)"

Existe una gran variabilidad y gravedad en su presentación clínica, tal y como queda reflejado en nuestra serie.

Los complejos defectos genéticos y epigenéticos que subyacen a estos trastornos requieren un enfoque genético especializado para establecer un diagnóstico concluyente, que permita un adecuado asesoramiento, tratamiento y seguimiento que debe ser realizado por un equipo multidisciplinar.

SP2/d1-074 Paratiroides-metabolismo óseo

MAMÁ: TU VITAMINA ES MI VITAMINA

Ortigosa Gómez, S.; Naváez Barros, K.; Picas Bernardell, G.; Candel Pau, J.; Ramón Iglesias, C.; Redondo Viger, M.

Hospital del Mar, Barcelona, España.

Introducción

La vitamina D es esencial para la salud, el desarrollo óseo, la contracción muscular, la conducción nerviosa y la función celular en general.

Se ha descrito una alta prevalencia de déficit de vitamina D en mujeres embarazadas. En estudios de nuestro entorno se ha objetivado un déficit importante de vitamina D en sangre materna y de cordón. Además varios estudios han asociado un nivel bajo de vitamina D en sangre materna con complicaciones tanto durante el embarazo (aumento del riesgo de diabetes gestacional, preeclampsia y cesárea) como a nivel perinatal.

El déficit materno conlleva un bajo nivel de vitamina D tanto en sangre como en leche materna, lo que a su vez produce un bajo nivel de vitamina D en el recién nacido con sus posibles consecuencias negativas tanto en el feto (disminución de mineralización ósea, retraso del crecimiento intrauterino y prematuridad) como en el recién nacido y lactante (alteraciones esqueléticas, hipocalcemia (convulsiones, miocardio-

patía dilatada, arritmias cardíacas, laringoespasmo), aumento de infecciones y alteraciones autoinmunes).

Descripción

Caso 1

Neonato de 9 días de vida que acude a urgencias por movimientos mioclónicos de extremidades de 48 horas de evolución. Constantes, antropometría y exploración física normales. Se realiza análisis sanguíneo en el que destaca calcio 6,72 mg/dL, 25-OH-vitamina D < 5 ng/mL, PTH 35 g/mL. Se completa estudio con ecografía abdominal y transfontanelar, punción lumbar, EEG, ECG y TC craneal que resultan normales. Se inicia tratamiento con fenobarbital, gluconato cálcico endovenoso y colecalciferol oral, presentando desaparición de la clínica.

Caso 2

Neonato de 10 días de vida que acude a urgencias por irritabilidad y movimientos mioclónicos de 24 horas de evolución. Constantes, antropometría y exploración física normales. Se realiza análisis sanguíneo en el que destaca calcio 5,5 mg/dL, 25-OH-vitamina D 10 ng/mL, PTH 28 pg/mL. Se completa estudio con ecografía transfontanelar y abdominal que resultan normales y ECG con QTc alargado. Se inicia tratamiento con gluconato cálcico 10% endovenoso y colecalciferol oral, presentando desaparición de la clínica.

Evolución

Ambos casos son hermanos. Tras primer caso se estudia a la madre que presenta calcio de 9,8 mg/dL, 25-OH-vitamina D 7 ng/mL y PTH 91 pg/mL, iniciando tras ello tratamiento con colecalciferol. No consta en historia clínica materna seguimiento de hipovitaminosis a nivel ambulatorio. Se vuelve a estudiar a la madre tras segundo caso y a pesar del antecedente, persiste hipovitaminosis D de 6 ng/mL y elevación de PTH.

Tras varios casos de hipocalcemia neonatal y craneotabes en nuestro centro, se ha decidido realizar protocolo a nivel de obstetricia para el manejo de la vitamina D durante el embarazo y seguimiento posterior de dichas pacientes. En base a la bibliografía revisada se ha decidido realizar un cribado a las usuarias con deseo gestacional, embarazadas y/o en proceso de amamantamiento que tengan factores de riesgo de déficit de vitamina D, solicitándose 25-OH-vitamina D y realizando suplementación según resultados.

Conclusiones

Las consecuencias del déficit de vitamina D en la embarazada pueden ser importantes en el recién nacido.

Sería necesaria la realización de protocolos para la prevención y/o suplementación del déficit de vitamina D durante el embarazo, especialmente en grupos de riesgo.

Si se detecta un caso de raquitismo o déficit de vitamina D importante es necesario estudiar al resto de la familia.

Es importante insistir en el seguimiento de pacientes con déficit de vitamina D.

SP2/d1-075 Paratiroides-metabolismo óseo HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Moreno Macián, F.; De Mingo Alemany, C.; León Carriñena, S.; Herrero García, A.; Blasco González, L.

Hospital Universitario y Politécnico la Fe, Valencia, España.

Introducción

El hiperparatiroidismo en la edad pediátrica es infrecuente, con una incidencia estimada de 2-5 casos/100.000 La forma más común de presentación es el adenoma de paratiroides aislado.

Presentamos a tres pacientes pediátricos con hiperparatiroidismo primario controlados en consultas externas de un hospital terciario.

Las características clínicas de los pacientes se resumen en la tabla. Ca y P se expresan en mg/dL, 25OH-vitamina D en ng/mL, PTH en pg/mL. Ninguno presentaba signos de resorción ósea ni nefrocalcinosis.

Casos clínicos

CASO 1: Mujer de 12 años con antecedentes familiares de hiperparatiroidismo, madre, tía y abuela maternas litiasis renal. A esta última se le realizó exéresis de las 4 paratiroides. Es intervenida a los 15 años de edad con exéresis de paratiroides superior izquierda que es de mayor tamaño, confirmación anatomopatológica de adenoma.

CASO 2: Mujer de 13 años sin antecedentes familiares contributivos. Se interviene a los 13 años de edad de paratiroidectomía superior derecha, la anatomía patológica confirma el diagnóstico de adenoma. Pero 3 meses tras cirugía persisten cifras elevadas de calcio y PTH.

CASO 3: Control evolutivo de paciente con MEN 1 por estudio familiar. Cribado sistemático de hiperparatiroidismo que se ve alterado a los 15 años. En la cirugía se aprecia hiperplasia de todas las paratiroides que se confirma con AP. Se realiza paratiroidectomía subtotal. Como secuela presenta hipoparatiroidismo postquirúrgico permanente.

Conclusiones

Las formas hereditarias del hiperparatiroidismo primario con alteración molecular conocida suponen aproximadamente el 15 %. Se recomienda el estu-

Tabla I.

| | CASO 1 | CASO 2 | CASO 3 |
|------------------------|---|--|---|
| Sexo / Edad dx | Mujer / 12 a | Mujer / 13 a | Varón / 15 a |
| Motivo de consulta | Fatiga, debilidad muscular, cefalea | Cólico nefrítico | Asintomático Seguimiento MEN 1 |
| Análítica inicial | Ca 11.7 mg/dl P. 4 mg/dl PTH: 129.2 pg/ml 25Vit D: 24.3 ng/dl | Ca 12.1 P 2.5, PTH 194.8 25vitD 21 | Ca 11.5, P 2.8 PTH 66.8, 25vitD 24.2 |
| Cifras máximas: | Ca: 12.3 PTH: 156 | Ca 12.4 PTH 269.1 | Ca 11.7, PTH 66.8 |
| Estudio genético | MEN1, RET y CaSR normal | AP251, CaSR, CDC73, CDKN1A, CDKN1B, CDKN2B, CDKN2C, GCM 2, GNA11, MEN1, TRPV6 normal. | Mutación Y328X en exón 7 MEN1 |
| Pruebas de Imagen | Ecografía cervical normal. RM cervical nódulo de 6 mm tras lóbulo tiroideo derecho. Gammagrafía tiroides 99mTc normal. | Ecografía cervical normal. Gammagrafía tiroides 99mTc normal. PET 18fluorocolina foco hipermetabólico tras lóbulo tiroideo derecho | Gammagrafía tiroides 99mTc normal. |
| Análítica tras cirugía | Ca 9.8 PTH 55 | Ca 10.3 PTH 103.3 | Ca 7.8 PTH 1.5 |

dio genético en todos los HPT primarios en la edad pediátrica.

Las mutaciones más frecuente encontradas son las asociadas a los genes *MEN1*, *RET*, *CaSR*, *PTH*, *CDKN1A*, *CDKN2B*, *CDKN2C* y *GNA11*.

En ocasiones la localización de la lesión es difícil y las pruebas de imagen utilizadas (ECO, SPECT/TC Tc 99m- Sestamibi, TC /RM) tienen una rentabilidad variable dependiendo del tamaño de la lesión o de si se trata de un adenoma único, múltiple o de una hiperplasia.

Actualmente se está utilizando con buen rendimiento diagnóstico el PET 18fluorocolina.

El tratamiento del hiperparatiroidismo primario es quirúrgico más si tenemos en cuenta que la diferenciación entre formas benignas y malignas de afectación paratiroidea es histológico.

SP2/d1-076 Paratiroides-metabolismo óseo HIPERCALCEMIA GRAVE EN LACTANTE CON SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN

Ferreiro-Mazón García-Plata, P.; Carcavilla Urquí, A.; Salamanca Fresno, L.; Delgado De Mora, L.; Guerrero-Fernández, J.; González Casado, I.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

La incidencia de la hipercalcemia en pacientes con Síndrome de Williams-Beuren (WBS) no está bien establecida en la literatura y varía en torno a 5-50%. Hay estudios que indican que la incidencia está infraestimada, pasando muchas ocasiones inadvertida por la clínica inespecífica que presentan estos pacientes. En la gran mayoría de los casos la hipercalcemia detectada es leve y sin repercusión sistémica. El mecanismo fisiopatológico causante de la hipercalcemia es desconocido en el momento actual.

Presentamos el caso de una lactante con hipercalcemia severa en contexto de WBS.

Descripción del caso

Nos encontramos ante una lactante mujer de 5 meses, sin antecedentes familiares ni personales de interés, padres procedentes de China, con hipercalcemia severa (calcio total 18.5 mg/dL, calcio iónico 2,48 mmol/L) detectada en analítica realizada por clínica de estancamiento pondoestatural, rechazo tomas y estreñimiento. Recibía suplemento con vitamina D 400 UI al día, que se suspende al objetivar estos hallazgos.

Precisa ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos para tratamiento de hipercalcemia severa. Recibe hiperhidratación, furosemida intravenosa, metilprednisolona intravenosa a 2 mg/kg/día y calcitonina subcutánea 6 UI/kg/día, con descenso progresivo de la calcemia hasta su normalización. Presentaba un patrón de hipoparatiroidismo secundario (PTH 7.2 pg/L), P 3.8 mg/dL, 25OH vitamina D 80 ng/mL, FA 63 UI/L, 1,25 OH vitamina D 13,7, PTH-rp normal. Se detecta asimismo calciuria 9.1 mg/dL, objetivando nefrocalcinosis en ecografía abdominal. Antropometría con peso en -3.16 DE y longitud en -4.34 DE. En la exploración física no llamaba la atención el fenotipo, únicamente destacaba la presencia de hipotonía axial y un soplo sistólico II/VI, motivo

por el cual se realiza ecocardiograma que objetivaba una posible estenosis supraavalvular aórtica. Se completa estudio con ejes hormonales y serie ósea, que no muestran alteraciones.

Tras nuevo ascenso de la calcemia hasta un máximo de 14.1 mg/dL, precisa de nuevo tratamiento con diuréticos y calcitonina, esta vez sin respuesta analítica, objetivando repuntes de hipercalcemia hasta un calcio iónico máximo de 1,8 mmol/L. Se decide entonces intensificar tratamiento con pamidronato i.v., recibiendo una primera dosis a 0.125 mg/kg y una segunda dosis 3 días después a 0.5 mg/kg, sin presentar efectos secundarios. Se confirma estenosis supraavalvular aórtica en ecocardiograma y se obtienen resultados genéticos de arrays-CGH, compatibles con Síndrome de Williams-Beuren, con delección de la región 7q11.23.

Tras la administración de bifosfonato intravenoso presenta una buena evolución tanto clínica como analítica sin necesidad de tratamiento domiciliario y sin volver a presentar hipercalcemia hasta la fecha, 5 meses después de la administración de pamidronato.

Conclusiones

La hipercalcemia severa en pacientes con Síndrome de Williams-Beuren es extremadamente infrecuente. Existe algún caso descrito en la literatura de lactantes de edades comprendidas entre los 12 y 24 meses que han precisado tratamiento con pamidronato por ausencia de respuesta a terapias de primer y segundo escalón, como es el caso nuestra paciente. Describen una buena respuesta posterior.

Parece, por tanto, que el uso de bifosfonatos en hipercalcemias severas en pacientes con WBS que no respondan a primer y segundo escalón terapéutico tiene un efecto beneficioso tanto a corto como a largo plazo. Son necesarios más estudios que establezcan la dosis eficaz en lactantes inferiores a un año.

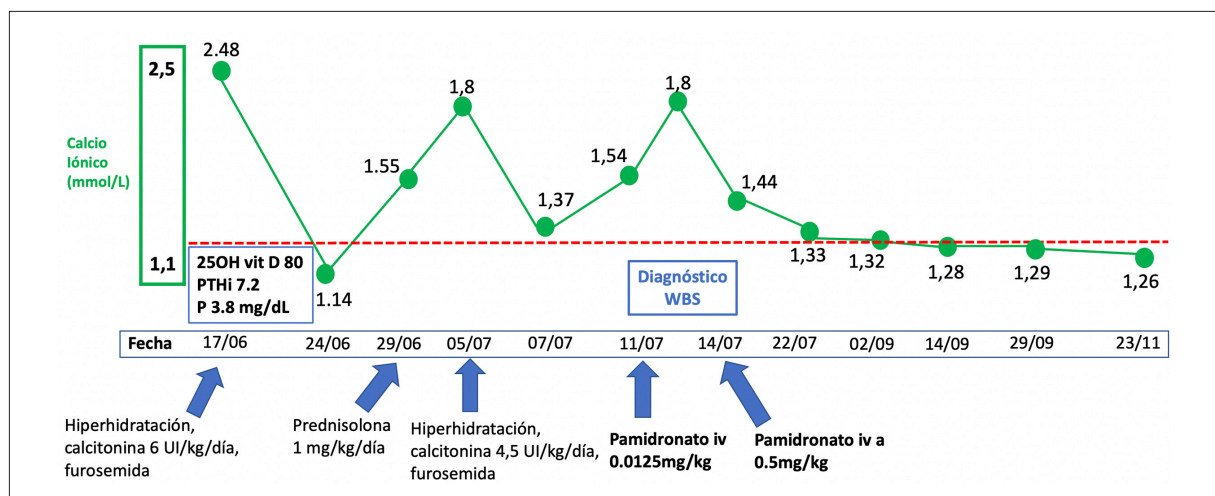


Figura 1.

**SP2/d1-077 Paratiroides-metabolismo óseo
USO DE BISFOSFONATOS EN UNA ENFERMEDAD RARA: ENFERMEDAD DE GORHAM-STOUT**

Elcano Sarasibar, L.; Andrés Sesma, C.; Erroz Ferrer, M.; Chueca Guindulain, M.J.; Aznal Sainz, E.; García Mata, S.

Hospital Virgen del Camino, Pamplona, España.

Introducción

La enfermedad de Gorham-Stout es una enfermedad rara, con pocos casos descritos. También denominada osteólisis masiva, enfermedad de los huesos evanescentes, absorción espontánea del hueso o hueso fantasma. La evolución es variable, pudiendo presentarse de forma unifocal o multifocal, resolverse espontáneamente o progresar provocando lesiones graves (desde amputaciones de miembros afectos a fallecimiento si afecta a huesos que albergan órganos vitales). Debido a la baja incidencia, no existe un tratamiento bien protocolizado; si bien el uso de antiangiogénicos y antiosteoclásticos es el tratamiento más utilizado. Así, el uso de bifosfonatos está descrito como parte del tratamiento, no existiendo un régimen terapéutico determinado. Se describe a continuación un caso con dicha enfermedad.

Descripción del caso

Varón de 6 años natural de Ecuador que de vacaciones en su país consulta por dolor en pierna derecha, con cojera y sin fiebre ni otros síntomas acompañantes; no relata traumatismo. En Ecuador, realizan RM donde objetivan lesión sospecha de malignidad e indican estudio anatomopatológico. A los 5 días de realizar la RM sufre una caída accidental y consulta de nuevo realizándose radiografías óseas que ponen de manifiesto una fractura en fémur distal.

Regresa a España donde vuelve a consultar. Se revisan pruebas de imagen realizadas en Ecuador y también impresionan de malignidad. Se realiza analítica con reactantes de fase aguda negativos y metabolismo fosfocálcico normal salvo déficit de vitamina D, gammagrafía ósea que presenta actividad osteoclástica en fémur distal derecho, biopsia para estudio anatomopatológico y cultivo para estudio microbiológico. Durante la biopsia llama la atención la salida de gran cantidad de líquido sinovial serohemático, sinovial engrosada, sin apenas masa ósea, con cortical casi inexistente y una metafisis que consiste en una cavidad casi vacía. El estudio microbiológico es negativo y en la anatomía patológica se observa lesión ósea de carácter vascular, de predominio linfático, aunque con componente también sanguíneo, sin atipias ni signos de malignidad. Con el estudio anatomopatológico y el descarte de otras entidades se llega al diagnóstico de enfermedad de Gorham-Stout. Se solicita PET-TAC confirmando que existe una lesión única asociada a

fractura patológica en diáfisis distal de fémur derecho, sin otras lesiones acompañantes.

A las pocas semanas del diagnóstico, se objetiva progresión de la enfermedad con incremento de la lisis en zona femoral, inicio de lisis en epífisis tibial y rótula por lo que se inicia tratamiento con sirolimús, interferón y zoledronato mensual endovenoso (0'05 mg/kg/dosis) (previa densitometría ósea normal) y tratamiento ortopédico.

Tras 8 meses de tratamiento, presenta enfermedad estable, pero precisa seguimiento estrecho dada la potencial gravedad.

Conclusiones

1. La enfermedad de Gorham-Stout es una enfermedad rara.
2. El diagnóstico es de exclusión de causas habituales (tumoraes, infecciosas, etc.) junto a una anatomía patológica compatible consistente en una proliferación vascular o linfática.
3. Existen formas unifocales, multifocales, de resolución espontánea o con tendencia a evolucionar hacia lesiones graves o mortales.
4. El tratamiento no está bien protocolizado pero el uso de bifosfonatos puede ser necesario buscando un efecto antiosteoclástico.

**SP2/d1-078 Paratiroides-metabolismo óseo
DESCRIPCIÓN DE LA HIPERCALCEMIA MALIGNA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN UN HOSPITAL TERCIARIO**

Grau Bolado, G.¹; Morillas Martínez, N.²; Aguirre Salazar, M.²; Adán Pedroso, R.M.³; De Pedro Olabarri, J.M.³; Rica Etxebarria, I.⁴.

¹Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Cruces. BIOCRUCES. CIBERER, Barakaldo. Bizkaia, España; ²Pediatría. Hospital Universitario Cruces, Barakaldo. Bizkaia, España; ³Oncología Infantil. Hospital Universitario Cruces, Barakaldo. Bizkaia, España; ⁴Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Cruces. BIOCRUCES. CIBERER., Barakaldo. Bizkaia, España.

Introducción

La hipercalcemia es una entidad rara en la edad pediátrica. En niños y adolescentes hospitalizados la causa más frecuentemente descrita es la hipercalcemia maligna (HM). La HM se define como aquella que sucede durante el proceso oncológico. Su prevalencia en población oncológica pediátrica (<18 años) se refiere entre <1% y 5%. Es más frecuente en pacientes con leucemia, carcinoma hepatocelular, cáncer de ovario y disgerminomas.

Objetivos

- Conocer la prevalencia de HM en nuestra población oncológica

- Describir las características y evolución de la HM en nuestro ámbito hospitalario.

Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo de la HM en un centro de referencia de oncología infantil.

Se recogieron los casos de hipercalcemia registrados por el laboratorio de bioquímica de nuestro hospital entre 2014 y 2021 (n = 115 casos) y se seleccionaron aquellos con un proceso oncológico activo (n = 22 casos). En el periodo de tiempo a estudio la población atendida en oncología pediátrica ascendía a 420 pacientes. Se recogieron datos clínicos de la historia electrónica de estos pacientes.

Se definió hipercalcemia según las cifras de calcio sérico total y edad: $\geq 11,3$ mg/dL en <1 año; $\geq 11,1$ mg/dL entre 1-3 años y $> 10,7$ mg/dL en >3 años. Se establecieron tres grados de gravedad según calcemia sérica: hipercalcemia leve < 12 mg/dL, moderada 12-14 mg/dL y severa > 14 mg/dL. Se consideró hipofosforemia si fósforo sérico $< 4,5$ mg/dL.

Resultados

Se recogieron 22 pacientes con hipercalcemia maligna (11 varones/11 mujeres). La edad media al diagnóstico fue de $5,9 \pm 4,3$ años. La distribución por edades fue la siguiente: 18% lactantes, 77% escolares y 4% adolescentes. El 77% se asoció con tumores sólidos y el 23% con leucemias. El cáncer más frecuentemente relacionado con hipercalcemia fue el tumor de Wilms (n = 6) seguido de leucemias (n = 5) y sarcomas (n = 4).

La HM supone en nuestra serie el 23% de las hipercalcemias y su prevalencia en el paciente oncológico

es del 5,2%. Se presentó al diagnóstico oncológico en un 27% y durante el tratamiento activo del proceso oncológico en el 77%.

Al diagnóstico de HM la mediana de la calcemia total fue 11,3 mg/dL (10,9-14,1) siendo hipercalcemias moderadas un 17% y severas un 8%. Todos los casos fueron asintomáticos. Un 59% asociaba hipofosfatemia siendo este patrón bioquímico sugestivo de hipercalcemia PTH/PTHr mediada. En un caso con tumor de Wilms y en un caso de leucemia la causa de la hipercalcemia se relacionó con fallo renal.

En sólo un caso (debut leucemia linfoblástica aguda a los 11 años) se instauró tratamiento (hiperhidratación, furosemida y corticoides) con una calcemia de 13,2 mg/dL que se normalizó en dos días. Un caso terminal (hepatoblastoma) con HM no fue tratado. Un 27% de los niños de esta serie fallecen sin relación con la hipercalcemia.

En la siguiente tabla se muestran las características clínico-analíticas de los tres tipos de tumor más frecuentes de esta serie. No se encontraron diferencias significativas al comparar los tres tipos de tumores más frecuentes ni los tumores sólidos con las leucemias.

Comentarios

La prevalencia de HM encontrada en nuestra población es acorde a la descrita en otras series. No se observaron diferencias significativas en cuanto la cifra de calcemia sérica al comparar por tipo de tumor ni al comparar los tumores sólidos frente a las leucemias, probablemente debido a un pequeño tamaño muestral.

Tabla I.

| | Tumor de Wilms (n=6) | Sarcomas (n=4) | Leucemias (n=5) | p |
|--------------------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|----|
| Edad media (años) | 3,3 \pm 2,8 | 7,7 \pm 5,5 | 8,8 \pm 5,3 | ns |
| Sexo (V/M) | 1/5 | 1/3 | 4/1 | ns |
| Etapa (debut/tratamiento) | 2 debut/4 tratamiento | 2 debut/2 tratamiento | 2 debut/3 tratamiento | ns |
| Mediana de calcemia (mg/dL) | 11,5 (10,9-11,5) | 11,8 (11,1-13,2) | 11,5 (10,9-14) | ns |
| Media de fosforemia (mg/dL) | 4,45 \pm 1,5 | 4,7 \pm 1,2 | 5 \pm 1 | ns |
| Mediana de creatinina sérica (mg/dL) | 0,2 (0,1-2,5) | 0,5 (0,2-0,8) | 0,38 (0,2-1) | ns |
| Insuficiencia renal (SI/NO) | 1/5 | 0/4 | 1/4 | ns |
| | Tumores sólidos (n=17) | | Leucemias (n=5) | P |
| Edad media (años) | 5,13 \pm 5 | | 8,8 \pm 5,3 | ns |
| Sexo (V/M) | 7/10 | | 4/1 | ns |
| Etapa (debut/tratamiento) | 4 debut /13 tratamiento | | 2 debut/ 3 tratamiento | ns |
| Mediana de calcemia (mg/dL) | 11,2 (10,9-14,1) | | 11,5 (10,9-14) | ns |
| Media de fosforemia (mg/dL) | 4,9 \pm 1,4 | | 5 \pm 1 | ns |
| Mediana de creatinina sérica (mg/dL) | 0,3 (0,1-2,5) | | 0,3 (0,2-1) | ns |
| Insuficiencia renal (SI/NO) | 1/16 | | 1/4 | ns |

SP2/d1-079 Paratiroides-metabolismo óseo HIPERCALCEMIA FAMILIAR, NO SIEMPRE ES LO QUE PARECE

Lavandera Gil, I.¹; Valladares Díaz, A.I.¹; Puente Montes, S.²; Pérez Yagüe, G.¹; García De Burgos, M.¹; Villalta Robles, M.V.¹.

¹Hospital General, Segovia, España; ²Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid, España.

Introducción

La hipercalcemia se define como concentraciones de calcio sérico superiores a 10,5 mg/dL o concentraciones de calcio iónico libre superiores a 1.31 mmol/L. El incremento de las concentraciones plasmáticas de calcio iónico extracelular activa el receptor-sensor del calcio, situado en la membrana de las células paratiroides, iniciándose señales intracelulares que inhiben la síntesis y secreción de la hormona paratiroidea (PTH), de forma que se reduce la reabsorción tubular renal de calcio, la absorción intestinal de calcio y la actividad de reabsorción ósea en el tejido óseo, permitiendo la normalización de la concentración plasmática de calcio.

Descripción del caso

Niño de 10 años de edad derivado a consultas externas de Endocrinología Pediátrica por hipercalcemia persistente detectada en analítica realizada por abdominalgia y obesidad. Madre diagnosticada de hiperparatiroidismo primario con hiperplasia de glándulas paratiroides, realizada paraidectomía, hipoparatiroidismo secundario a la cirugía. Tío materno diagnosticado de hiperparatiroidismo primario en seguimiento. Hermano de 17 años de edad asintomático. Padre obesidad. Se solicita estudio analítico con iones en orina en el que destaca alteración del metabolismo fosfocálcico: calcio corregido por albúmina 11.7 mg/dL (VN: 8.8-10.8), calcio iónico corregido 1.49 mmol/L, vitamina D 7.96 ng/mL (VN: 30-100), hormona paratiroidea (PTH) 69.5 pg/mL (VN: 11.1-79.5), fósforo 3.8 mg/dL (VN: 3.4-6.2), magnesio 2.3 mg/dL (VN: 1.7-2.8). Gasometría venosa normal. Función renal: Osmolalidad (24 h) 797 mosmol/kg (VN: 50-1400). Diuresis de 24h 1000 mL (25 cc/m²/h). Creatininuria: 19.6 mg/kg/día. FGE: 58 mL/min/m²sc. Calciuria 1.23mg/kg/día (VN: 2.38 ± 0.7 mg/kg/día). Calcio/creatinina: 0.06 mg/mg (normocalciuria < 0.2 mg/mg). Índice de excreción urinaria de calcio (IECa): 0.03 mg/100 mL (VN: 0.09-0.10 mg/100 mL). Estudio de obesidad sin hallazgos significativos.

Se solicita ecografía de tiroides/paratiroides que no muestra alteraciones significativas, serie ósea con hallazgo casual de osteocondroma y densitometría con Z-score de +0.5 en columna y -0.5 en cuerpo total (dentro de los límites normales para la edad). Ante los niveles obtenidos de PTH (elevados para los niveles de calcio que presenta el paciente) y el resultado

del índice de excreción urinaria de calcio, se decide descartar hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

Evolución

Se solicita estudio genético del gen *CASR* con el siguiente resultado: variante NM_001178065.2: c.659G>A, (p.Arg220Gln) en heterocigosis. El estudio de segregación familiar demostró que dicha variante había sido heredada por vía materna, confirmándose también su presencia en tío materno. El hermano se encuentra pendiente de confirmación. Actualmente tanto el caso índice como sus familiares permanecen asintomáticos realizando tratamiento con medidas higiénico-dietéticas e hiperhidratación.

Conclusiones

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar cursa con PTH normal o levemente elevada para los niveles de calcio plasmático y excreción urinaria de calcio baja, pudiendo incluso observarse hiperplasia de paratiroides. La mayoría son asintomáticas. Es una enfermedad hereditaria de base autosómica dominante que está causada por mutaciones en heterocigosis del gen que codifica para el receptor-sensor del calcio (*CASR*).

Las mutaciones inactivantes en el gen *CASR* alteran la sensibilidad en la detección de hipercalcemia, por lo que las glándulas paratiroides necesitan concentraciones más elevadas de calcio para disminuir la PTH. En el riñón provoca una mayor reabsorción de calcio, objetivándose hipocalciuria para el nivel de calcio plasmático, dato que puede evaluarse mediante el cociente de aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina, siendo éste el índice de elección para el diagnóstico diferencial con el hiperparatiroidismo primario.

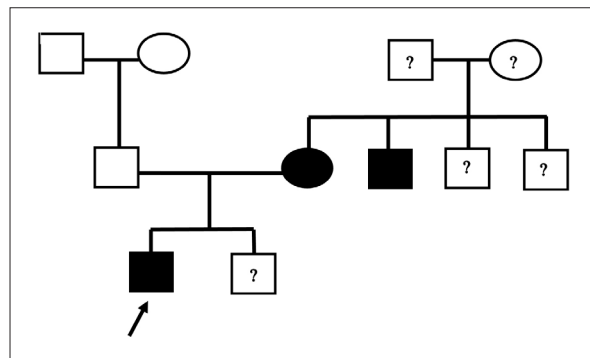


Figura I.

SP2/d1-080 Paratiroides-metabolismo óseo HIPOCALCEMIA HIPERCALCIÚRICA FAMILIAR: ¿HIPOCALCEMIA O EPILEPSIA?

Vivares López, A.¹; Remedios Mateo, L.²; Corredor Andrés, B.²; Toledo Pacheco, C.¹.

¹Complejo Hospitalario, Toledo, España; ²Hospital Universitario Toledo, Toledo, España.

Introducción

La hipocalcemia se define como una concentración plasmática de calcio total <8,5 mg/dL o calcio iónico < 4.4 mg/dL (1.1 mmol/l). Es una patología más frecuente en la etapa neonatal y suele cursar de forma transitoria debido a diversos factores perinatales. En el resto de la infancia se presenta con mucha menos frecuencia.

El receptor sensor de calcio (CASR) es un receptor acoplado a proteína G y su activación se correlaciona con el calcio extracelular. Se expresa en numerosos tejidos, pero principalmente en paratiroides y riñón, regulando la liberación de parathormona (PTH) y reabsorción de calcio.

Aunque los pacientes con hipocalcemia hipocalciúrica familiar pueden debutar en etapa neonatal, lo habitual es que permanezcan asintomáticos y se diagnostiquen en etapas más tardías de forma accidental ya que en situaciones de estrés pueden presentar síntomas de convulsiones e irritabilidad neuromuscular.

Descripción del caso

Se describe el caso de una niña de 12 años derivada desde consultas de neuropediatría por hipocalcemia objetivada en varios controles analíticos. Si otros antecedentes personales ni familiares de interés, a los 5 años se diagnostica de epilepsia temporal e inicia tratamiento con levetiracetam por haber presentado varias crisis comiciales.

Estudio de metabolismo fosfocálcico con Ca total: 7 mg/dL (9.1-11), Ca iónico: 3.56 mmol/L (4.6-5.4); el resto del perfil iónico fue normal. Fosfatasa alcalina: 106 U/L (normal: 35-300 U/L). Parathormona: 12.86 pg/mL (10-65); 25 hidroxicolecalciferol (calcidiol): 34.1 ng/mL (normal: >20 ng/l); calciuria: 48.33 mg/kg/día; electrocardiograma normal, en exploración física destaca signo de Chvostek positivo.

Se realizó un estudio genético en la que se comprobó una mutación en el gen CASR (c.2299G>A; p.Glu767Lys en heterocigosis confirmándose el diagnóstico de hipocalcemia hipercalcúrica familiar. Se realizaron analíticas a ambos progenitores y hermano, objetivándose hipocalcemia, pendiente de resultados de estudio genético.

En cuanto al manejo de la paciente, dado que presentaba clínica de hipocalcemia se inició tratamiento con suplementos de calcio y metabolitos de vitamina D, controlando de forma estrecha los niveles de calcio y manteniéndolos dentro del límite bajo para evitar posibles complicaciones como la nefrocalcinosis. En cuanto al tratamiento antiepiléptico, de momento lo mantiene.

Conclusiones

La hipocalcemia hipercalcúrica familiar, una afectación de diagnóstico infrecuente, de origen genético secundario a mutaciones activantes en el gen sensor de calcio (CASR). El espectro clínico es amplio, aunque la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos y el diagnóstico en estos casos es incidental al realizar una analítica de control. Cursan con calcio en sangre bajo, con fósforo alto y PTH normal o descendida, con niveles de calcio en orina alto.

SP2/d1-081 Metabolismo y nutrición

LOS NIVELES CIRCULANTES DE METEORIN-LIKE SE ASOCIAN CON LA ACTIVIDAD DEL TEJIDO ADIPOSITO MARRÓN EN EL PRIMER AÑO DE VIDA

García-Beltrán, C.¹; Navarro-Gascón, A.²; López-Bermejo, A.³; Quesada-López, T.²; De Zegher, F.⁴; Ibáñez, L.¹; Villarroya, F.².

¹Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España; ²Institut de Biomedicina Universitat de Barcelona, Barcelona, España; ³Institut Investigació Biomèdica de Girona, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, España; ⁴Universidad de Lovaina, Lovaina, Bélgica.

Introducción

Meteorin-like (METRNL) es una citoquina liberada por varios tejidos, entre ellos el tejido adiposo marrón (TAM) y el beige termogénicamente activos. En modelos experimentales, METRNL ejerce múltiples efectos beneficiosos sobre el metabolismo y el aparato cardiovascular. Sin embargo, se desconoce si METRNL puede actuar como adipocina marrón en humanos, particularmente en relación con las adaptaciones metabólicas que tienen lugar en el primer año de vida postnatal, cuando el TAM es más abundante.

Objetivo

Determinar los niveles circulantes de METRNL durante el primer año de vida y analizar posibles asociaciones con la actividad del TAM y con variables endocrino-metabólicas y de composición corporal.

Materiales y métodos

En una cohorte de N = 50 pacientes, se evaluaron longitudinalmente los niveles de METRNL al nacer (N = 38) y a la edad de 4 y 12 meses (N = 42); también se determinó la composición corporal (DXA) y variables endocrino-metabólicas. A la edad de 12 meses, la actividad del TAM se midió mediante termografía infrarroja. La expresión del gen METRNL (qRT-PCR) se analizó en muestras de TAM y de hígado de neonatos, y en muestras de tejido adiposo y de hígado de adultos. La expresión del gen METRNL y la liberación de la proteína METRNL se estudió en un modelo celular humano de adipocitos

marrones/beige (células SGBS) activados termogénicamente con AMPc.

Resultados

Los niveles séricos de METRNL fueron elevados al nacer y disminuyeron durante el primer año de vida, aunque permanecieron más altos que en adultos. A los 4 y 12 meses de edad, los niveles de METRNL se correlacionaron positivamente con CXCL14 (*C-X-C motif chemokine ligand-14*), una citocina liberada por el TAM, pero no con los parámetros de adiposidad o metabólicos. A la edad de 12 meses, los niveles circulantes de METRNL en niñas también se correlacionaron positivamente con la actividad del TAM. El análisis de expresión génica reveló niveles altos de ARNm de METRNL en TAM neonatal. El estímulo termogénico de los adipocitos marrones/beige determinó un aumento significativo de la expresión del gen *METRNL* y de la liberación de la proteína METRNL en el medio celular.

Conclusiones

Los niveles circulantes de METRNL son elevados en el primer año de vida y se correlacionan con los índices de actividad del TAM y de CXCL14, una adipocina marrón. Estos datos, asociados a la alta expresión de *METRNL* en el TAM neonatal y en adipocitos marrón/beige estimulados termogénicamente, sugieren que el TAM secreta activamente METRNL, por lo que este parámetro puede ser un biomarcador circulante de la actividad del TAM en etapas tempranas de la vida.

SP2/d1-082 Metabolismo y nutrición

CONCENTRACIONES CIRCULANTES DE PROGRANULINA EN NIÑOS: RELACIÓN CON EL CRECIMIENTO PRENATAL Y LA NUTRICIÓN NEONATAL

Díaz, M.¹; Mestres-Arenas, A.²; López-Bermejo, A.³; De Zegher, F.⁴; Villarroya, F.²; Ibáñez, L.¹.

¹Institut de Recerca Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, 08950 Esplugues, Barcelona, Spain. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. Esplugues de Llobregat, España; ²Departamento de Bioquímica y Biomedicina Molecular, Instituto de Biomedicina, Universidad de Barcelona, 08028, Barcelona, Spain. Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain., Barcelona, España; ³Departamento de Pediatría, Hospital Dr. Josep Trueta, 17007 Girona, e Instituto de Investigación Biomédica, 17007 Girona, Spain., Girona, España; ⁴Pediatric & Adolescent Endocrinology, University Hospital Gasthuisberg, 3000 Leuven, and Department of Development & Regeneration, University of Leuven, 3000 Leuven, Belgium., Leuven, Bélgica.

Introducción

La progranulina (PGRN) es una glicoproteína que desempeña funciones biológicas pleiotrópicas tales como la embriogénesis temprana, la proliferación celular, la función lisosomal y neuronal y la reparación de heridas. A pesar de su utilidad como biomarcador de enfermedades metabólicas, no se ha explorado la ontogenia de sus niveles circulantes ni su valor potencial como indicador de alteraciones metabólicas en etapas precoces de la vida.

Objetivos

Determinar longitudinalmente las concentraciones de PGRN en niños nacidos con peso adecuado para la edad gestacional (AEG) y pequeños para la edad gestacional (PEG), éstos últimos con un riesgo incrementado de desarrollar síndrome metabólico, obesidad y diabetes tipo 2, en especial si experimentan una excesiva recuperación postnatal en peso y son alimentados con fórmula (FOF).

Materiales y métodos

La población de estudio consistió en 183 niños que se alimentaron exclusivamente con leche materna [(BRF), AEG, n = 66; PEG, n = 40] o con FOF (AEG, n = 31; PEG, n = 46) durante los primeros 4 meses de vida. El peso y la longitud se midieron al nacimiento, a los 4 meses, y a los 12 meses de edad. Las muestras de sangre se obtuvieron al nacer de la vena umbilical, previo a la expulsión de la placenta y en ayunas a los 4 y 12 meses. La glucosa se midió por el método de glucosa oxidasa. La insulina e IGF-1 se midieron por inmunoquimioluminiscencia (DPC IMMULITE 2500, Siemens). La resistencia a la insulina se estimó con el homeostatic model assessment (HOMA-IR). La adiponectina de alto peso molecular (adipo-APM), GDF15, leptina y PGRN se cuantificaron mediante ELISA específicos (R&D systems, Minneapolis). GLP-1 se midió por ELISA (Millipore, Billerica, MA, USA). Los coeficientes de variación intra- e inter-ensayo (CVs) fueron <10% en todos los casos. Los Neutrófilos (N) y Linfocitos (L) se cuantificaron mediante tecnología MAPSS (CELLDYN Ruby System, Abbott Diagnostics Europe). El cociente N/L se obtuvo a partir del recuento absoluto de neutrófilos y linfocitos. La composición corporal se determinó a los 15 días, a los 4 meses y a los 12 meses por absorciometría de doble energía (DXA). Los coeficientes de variabilidad para la masa grasa y masa magra fueron < 3%.

Resultados

Los niveles de PGRN fueron bajos al nacer y no se vieron afectados por el crecimiento prenatal. La PGRN aumentó significativamente a los 4 y 12 meses de vida, aunque en menor medida en los niños PEG, y no se relacionó con el tipo de alimentación temprana. La concentración sérica de PGRN correlacionó con marcadores de adiposidad, inflamación y de sensibilidad a la insulina, especialmente en los niños alimentados con FOF.

Conclusiones

El incremento atenuado de los niveles circulantes de PGRN en los niños PEG durante el primer año de vida, junto con su asociación con marcadores de perfil metabólico desfavorable, sugieren un papel de la PGRN en las alteraciones que potencialmente contribuyen a aumentar el riesgo de síndrome metabólico en esta población.

**SP2/d1-083 Metabolismo y nutrición
PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DEL ÍNDICE DE MASA TRIPONDERAL (KG/M³) PARA IDENTIFICAR INTOLERANCIA A LA GLUCOSA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS.**

Arciniegas, L.¹; Mogas, E.¹; Soler, L.²; González, N.²; Campos, A.¹; Clemente, M.¹; Yeste, D.¹.

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

Introducción

La identificación de los pacientes obesos con mayor susceptibilidad y riesgo para presentar estados de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 requiere de la práctica de un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG). Recientemente se han publicado los valores de referencia del IMC y del IMT según la edad y sexo de los niños sanos sin malnutrición ni obesidad (*). Los valores del IMT se mantienen muy uniformes en ambos sexos desde la edad de 8 años hasta los 18 años, por lo que un único punto de corte es preciso para identificar el sobrepeso (IMT ≥ 13,8 y ≤ 15,2) y la obesidad (IMT ≥ 15,3).

Objetivos

1. Determinar la prevalencia de los estados de intolerancia a la glucosa y de diabetes tipo 2 en una cohorte de niños y adolescentes obesos y 2. establecer la capacidad predictiva del índice de masa triponderal (IMT) y de otros parámetros antropométricos para identificar estas comorbilidades.

Pacientes y métodos

Estudio transversal de 239 pacientes (125 varones) obesos de 8 a 18 años (12.5 ± 2.3). El 45,9% presenta obesidad grado 3. Se utilizan las curvas ROC para buscar el mejor punto de corte para: IMT

(kg/m³), IMC (kg/m²), valor z-score del IMC (zslMC) e índice cintura/talla (ICT) para identificar los pacientes con intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2 según criterios de la Asociación Americana de Diabetes.

Resultados

La prevalencia de la intolerancia de la glucosa y de diabetes tipo 2 en esta cohorte es de 9% (10 varones y 12 mujeres) y 0% respectivamente, sin observarse diferencias con relación a sexo y edad.

Conclusiones

La precisión diagnóstica del IMT para identificar los niños y adolescentes obesos de 8 a 18 años con intolerancia a la glucosa es superior al resto de parámetros antropométricos evaluados y permite clasificar correctamente al 83.2% de los pacientes. Los pacientes obesos con IMT > 21.5 deben ser considerados tributarios de efectuar un TTOG.

(*) Carrascosa A, Yeste D, Moreno-Galdó A, Gussinyé M, Ferrández A, Clemente M “et al”. Índice de masa corporal e índice de masa triponderal de 1.453 niños no obesos ni malnutridos de la generación del milenio. Estudio longitudinal de Barcelona. *An Pediatr (Bar)*. 2018;89:137-143.

**SP2/d1-084 Metabolismo y nutrición
EFECTO DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO SOBRE LA ACTIVIDAD TERMÓGENA Y ENDOCRINA DEL TEJIDO ADIPOSO MARRÓN Y SOBRE EL LIPIDOMA DE NIÑOS NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL**

Murillo Vallés, M.¹; González López, L.²; Valls Llussà, A.³; González Riaño, C.⁴; Cereijo Tellez, R.⁵; Jimenez Pavón, D.⁶; Barbas, C.⁴; Villarroja, F.⁷; Sánchez Infantes, D.⁸.

¹Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Institut investigació Germans Trias (IGTP), Badalona. Barcelona, España; ²Institut investigació Germans Trias (IGTP), Badalona. Barcelona, España; ³Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. Barcelona, España; ⁴CEMBIO-Universidad San Pablo CEU, Madrid, España; ⁵Hospital sant Pau, Barcelona, España; ⁶Universidad de Cádiz, Cádiz, España; ⁷Universidad

Tabla I.

| | AREA ROC | Sensibilidad | Especificidad | Clasificados correctamente | Punto Corte (Youden) | Mejor punto Corte (AUC) |
|--------------|----------|--------------|---------------|----------------------------|----------------------|-------------------------|
| IMC | 0.630 | 59.9 | 70.5 | 69.4 | 32.6 | 32.6 |
| zslMC | 0.612 | 59.0 | 66.3 | 65.6 | 5.8 | + 5.8 |
| IMT | 0.582 | 31.8 | 88.4 | 83.2 | 23.1 | 21.5 |
| ICT | 0.557 | 40.0 | 80.1 | 76.5 | 0.66 | 0.63 |

de Barcelona, Barcelona, España; ⁸Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España.

Introducción

El tejido adiposo marrón (TAM) oxida ácidos grasos y glucosa para producir calor, y además secreta moléculas (batoquinas) capaces de modular el metabolismo sistémico. Los niños nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) tienen menos grasa corporal total, masa magra y contenido mineral óseo.

La hormona de crecimiento (GH), utilizada en pacientes PEG que no realizan recuperación de talla, tiene acción hiperglucémica, produce lipólisis, disminuye la grasa subcutánea sin afectarse la grasa abdominal y aumenta la masa muscular. Sin embargo, no hay estudios en humanos sobre el efecto de la GH en el TAM y el lipidoma.

Objetivo

Evaluar el efecto de la GH sobre el TAM y el lipidoma en pacientes PEG y su relación con la adherencia al tratamiento.

Material y métodos

Realizamos un estudio longitudinal observacional descriptivo. Se reclutaron 11 pacientes PEG prepúberes entre 3-9 años. Se clasificaron en dos grupos: a) tratados con GH (PEG-GH: 7 pacientes) y b) sin tratar con GH (PEG: 4 pacientes). La GH indicada fue somatropina (Saizen® de Merck-Serono) mediante dispositivo EasyPodSystem a dosis 0,035 mg/kg/día.

Se realizó una visita al inicio a todos los pacientes y en el grupo PEG-GH se hizo un seguimiento a los 3 meses de tratamiento. En cada visita (basal y 3 meses postratamiento) se tomaron datos antropométricos y de adherencia mediante la plataforma EasyPodConnect®, así como una muestra de sangre en ayunas. Se realizó hemograma y bioquímica básicas, y se midieron los niveles de hormonas (insuli-

na, TSH, T4 libre IGF1, IGFBP3, SHBG), batoquinas y las concentraciones de las moléculas de interés (CXCL14, FGF21, GDF15, leptina, IL6, IL8, resistina, adiponectina, MCP1 y BMP8B). También se determinó la capacidad termogénica del TAM supraclavicular mediante termografía infrarroja tras estímulo de frío. Por último, se realizó un análisis lipídico por espectrometría de masas en el suero de estos pacientes. El análisis estadístico se realizó mediante IBMSPSS-Statistics19.0.

Resultados

Todos los pacientes presentaron una correcta adherencia a la GH. La Tabla 1 indica los datos clínicos del seguimiento. No hubo diferencias significativas en los niveles de batoquinas y moléculas de interés entre grupos. A los 3 meses de tratamiento con GH, se observó una tendencia de aumento en las concentraciones de CXCL14, FGF21, IL-8, leptina, y MCP1, y un ligero descenso de GDF15, adiponectina, y resistina. El grupo PEG mostró menor temperatura basal en reposo del TAM supraclavicular que el grupo PEG-GH. El tratamiento con GH no produjo cambios destacables en la capacidad termogénica salvo en una paciente cuya baja respuesta de crecimiento a la GH coincidió con un empeoramiento de la capacidad termogénica del TAM. A nivel lipídico, 42 especies lipídicas aparecieron moduladas cuando comparamos PEG vs PEG-GH en basal. El tratamiento con GH en los PEG-GH produjo un aumento significativo de los niveles de ácidos grasos de cadena impar (OCSFA) que se relacionan con una protección del riesgo cardiovascular. Por último, observamos un aumento en los niveles de algunas especies lipídicas marcadoras de senescencia celular en el suero de los PEG-GH después de 3 meses de tratamiento.

Conclusiones

Nuestros resultados sugieren que la GH podría regular la actividad del TAM modulando los niveles de

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes

| Paciente | Género | GH | Talla al nacimiento (DE) | Peso al nacimiento (DE) | Edad (años) | Talla inicio (DE) | Talla 3m de GH (DE) | Adherencia GH | IGF1 basal (DE) | IGF1 3m de GH (DE) |
|-------------|--------|----|--------------------------|-------------------------|-------------|-------------------|---------------------|---------------|-----------------|--------------------|
| Paciente 1 | M | No | -2,3 | -1,6 | 6,4 | -2,1 | ----- | ----- | -0,5 | ---- |
| Paciente 2 | M | Si | -2,9 | -2,9 | 4,6 | -2,6 | -2 | 98% | +0,2 | +0,2 |
| Paciente 3 | F | Si | -3,6 | -2,7 | 4,3 | -2,5 | -2,1 | 100% | +0,5 | +2,5 |
| Paciente 4 | F | Si | -2,2 | -0,6 | 5,5 | -2,5 | -2,2 | 100% | +0,8 | +2,1 |
| Paciente 5 | F | No | -1,8 | -2,7 | 4,9 | -2,1 | ----- | ---- | +0,4 | ---- |
| Paciente 6 | F | Si | -3,2 | -2,9 | 4,8 | -3,6 | -3 | 94% | -0,1 | +0,2 |
| Paciente 7 | F | Si | -2,4 | -1,5 | 4,2 | -3,2 | -3 | 90% | +1,5 | +1,6 |
| Paciente 8 | F | Si | -2,0 | -2,4 | 7,1 | -2,8 | -2,5 | 86% | -0,1 | -0,2 |
| Paciente 9 | F | No | -2,0 | -1,4 | 7,2 | -2,5 | ---- | ---- | -0,2 | ---- |
| Paciente 10 | M | No | -2,7 | -1,7 | 7,1 | -2,3 | ---- | ---- | +1 | ---- |
| Paciente 11 | F | Si | -2,0 | -1,0 | 4 | -2,7 | -2,7 | 89% | -0,2 | +0,01 |

algunas batoquinas con efecto sistémico. Además, revela que dicho tratamiento con GH estaría generando un aumento de algunas especies lipídicas relacionadas con una protección del riesgo cardiovascular pero también de otras marcadoras de senescencia celular.

SP2/d1-085 *Metabolismo y nutrición*

LA EXPRESIÓN GÉNICA DE MEST EN LA PLACENTA SE ASOCIA CON PARÁMETROS DE CRECIMIENTO Y OBESIDAD A LOS 6 AÑOS DE EDAD

Mas Parés, B.¹; Gómez Vilarrubla, A.¹; Carreras Badosa, G.¹; Oliver Vila, C.¹; Maroto, A.²; Díaz Roldán, F.²; Prats Puig, A.³; Ibañez, L.⁴; Bassols, J.¹; López Bermejo, A.².

¹Institut d'Investigació Biomèdica de Girona, Salt, España; ²Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, España; ³Escuela Universitaria de la Salud y el Deporte (EUSES), Universidad de Girona, Girona, España; ⁴Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España.

Introducción

Los genes de impronta genética están relacionados con el crecimiento prenatal, tanto de la placenta como del feto. *MEST* (Mesoderm-specific transcript) es un gen de impronta genética con expresión paterna que regula positivamente el crecimiento fetal. En tejido adiposo promueve la expansión del tejido adiposo en situaciones de balance energético positivo.

Objetivos

Estudiar la posible relación entre la expresión génica del gen *MEST* en placenta con el crecimiento postnatal y parámetros de obesidad a los 6 años de edad.

Materiales y métodos

La población de estudio fueron 109 mujeres embarazadas y sus recién nacidos de una cohorte poblacional seguidos desde el nacimiento hasta los 6 años de edad (N = 109). Tanto las madres como los recién nacidos eran sanos, todos con parto a término y peso adecuado para la edad gestacional. La población de estudio se dividió en dos grupos según el peso al nacer de la descendencia [recién nacidos con mayor peso nacimiento (N = 58) y menor peso nacimiento (N = 51), en relación con el percentil 50 de la población estudiada]. Se analizó mediante RT-PCR la expresión génica relativa de *MEST* en placenta. Se estudiaron las asociaciones de la expresión de *MEST* con parámetros antropométricos [peso, altura, índice de masa corporal (IMC), entre otros] del infante durante el primer año de vida y a los 6 años de edad.

Resultados

La expresión de *MEST* en placenta no mostró asociaciones de interés con parámetros antropométricos

en la descendencia en la muestra total de infantes, pero sí cuando se analizaron por separado de acuerdo al peso al nacimiento.

En el grupo con mayor peso al nacimiento, la expresión de *MEST* en placenta se asoció positivamente con el peso-SDS, el IMC-SDS y la masa grasa a los 6 años de edad (todos $r > 0.33$, $p < 0.02$), mientras que en el grupo con menor peso al nacimiento se asoció negativamente con el peso-SDS a los 12 meses, y con el peso-SDS, talla-SDS, masa grasa y masa magra a los 6 años de edad (todos $r = -0.28$ a $r = -0.49$, $p < 0.05$ a $p < 0.001$). Todas estas asociaciones se mantuvieron estadísticamente significativas al ajustar por variables de confusión (tabaquismo materno, IMC materno previo al parto, peso placentario, edad y sexo del infante) en modelos de regresión lineal (β desde 0.322 hasta 0.435, R^2 ajustada desde 0.085 hasta 0.467, todos $p < 0.02$).

Conclusiones

La expresión de *MEST* en placenta se asocia con varios parámetros de crecimiento y obesidad de los recién nacidos hasta los 6 años de edad. Estas asociaciones parecen ser dependientes del balance energético del individuo al nacimiento, reflejado como un mayor o menor peso postnatal. Nuestros resultados sugieren que la expresión génica de *MEST* podría tener un papel en el crecimiento y la adiposidad postnatales.

SP2/d1-086 *Metabolismo y nutrición*

LA PROTEÍNA A-KLOTHO SÉRICA SE ASOCIA LONGITUDINALMENTE CON MENOR ACÚMULO DE GRASA VISCERAL EN NIÑAS APARENTEMENTE SANAS QUE MUESTRAN UNA GANANCIA DE PESO

Puerto Carranza, E.¹; Mas Parés, B.²; Gómez Vilarrubla, A.²; Gómez Herrera, B.¹; Díaz Roldán, F.¹; Riera Pérez, E.³; Ibañez, L.⁴; Bassols, J.²; Carreras Badosa, G.²; López Bermejo, A.².

¹Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, España; ²Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona, España; ³Fundació Salut Emporda, Figueras, España; ⁴Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona, España.

Introducción

Klotho es una proteína antiedad que reduce la adiposidad y aumenta el gasto calórico, entre otros. Aunque se han descrito asociaciones entre los niveles de α -Klotho secretada y la obesidad, su relación con la obesidad central y la acumulación de grasa visceral durante la infancia es poco conocida. Nuestro objetivo fue estudiar las asociaciones longitudinales entre las concentraciones séricas de α -Klotho y parámetros de obesidad en una población pediátrica aparentemente sana.

Materiales y métodos

Estudiamos una cohorte de 208 niños aparentemente sanos (107 niñas y 101 niños) de edad escolar evaluados en el momento basal (con una edad media de 8.5 ± 1.8 años) y al seguimiento 4 años más tarde. Se midió la proteína α -Klotho sérica en el momento basal en todos los sujetos. Los parámetros de obesidad estudiados incluyeron el IMC, el perímetro de la cintura, la masa grasa corporal, la masa grasa visceral, los niveles de triglicéridos, el índice HOMA-IR y la proteína C-reactiva. Los niños y niñas se clasificaron en 3 grupos en función de la ganancia de peso entre las visitas basal y de seguimiento (aumento de IMC mayor de 0.35 DE, sin cambio de IMC, o disminución de IMC mayor de 0.35 DE).

Resultados

En las niñas (N = 107), observamos asociaciones negativas de la proteína α -Klotho sérica con el IMC, el perímetro de la cintura, la masa grasa corporal, la masa grasa visceral, el índice HOMA-IR y la proteína C-reactiva en el momento basal y también al seguimiento, las cuales no se observaron en los niños. En el análisis de subgrupos, las asociaciones negativas de la proteína α -Klotho y los parámetros de obesidad fueron más evidentes en las niñas que mostraron ganancia de peso [aumento de IMC superior a 0.35 DE]. En estas niñas, el análisis de regresión multivariante (ajustando por variables de confusión como la edad y la ratio de peso/talla basal) mostró que la proteína α -Klotho se asocia de manera independiente y longitudinalmente con el IMC, el perímetro de cintura y la masa grasa visceral (modelo R2 ajustado de 0.676 a 0.888, β de -0.363 a -0.145, p valor de 0.003 a 0.028).

Conclusiones

En niñas de edad escolar, las concentraciones séricas de α -Klotho se relacionan longitudinalmente con un perfil de parámetros de obesidad más favorable. En niñas que muestran ganancia de peso, la proteína α -Klotho podría ser un factor protector de la acumulación de grasa visceral.

SP2/d1-087 Metabolismo y nutrición

TRASTORNOS DEL SUEÑO EN UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON OBESIDAD Y SU RELACIÓN CON PARÁMETROS METABÓLICOS, NUTRICIONALES Y DE SALUD MENTAL

Meis, M.L.; Lerín Martínez, C.; Ramon Krauel, M.; Molina Giraldo, P.X.

Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España.

Introducción

La relación entre trastornos del sueño y obesidad está bien establecida, considerándose la obesidad

un factor de riesgo para trastornos respiratorios del sueño. Asimismo, algunas características del patrón del sueño como la duración pueden estar asociadas al desarrollo de obesidad infantil.

El síndrome de apnea obstructiva del sueño se ha relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 en población adulta. En niños, su gravedad se ha asociado a un empeoramiento de los niveles de insulina y la glucemia.

Objetivo

Conocer la asociación entre la presencia de trastornos del sueño y la alteración de parámetros metabólicos, salud mental y hábitos alimentarios en una población pediátrica con obesidad.

Materiales y métodos

Estudio observacional transversal en una cohorte de pacientes con obesidad (IMC-SDS >2 desviaciones estándar) de entre 10 y 18 años atendidos en una unidad de endocrinología pediátrica en un hospital de tercer nivel. Se compararon variables antropométricas y de composición corporal (bioimpedancia con Tanita MC-780 MA), parámetros analíticos y con cuestionarios validados se evaluó la adherencia a dieta mediterránea (cuestionario KIDMED) y presencia de síntomas de depresión infantil (Cuestionario de Depresión Infantil - CDI) entre los grupos sin y con trastornos del sueño (definidos según la escala del sueño de Bruni).

Los resultados se expresan en media \pm DE y las comparativas se realizan con t-student.

Resultados

Se incluyeron 55 pacientes (29 niñas; 53%), con edad media $13,8 \pm 2,6$ años e IMC-SDS $3 \pm 0,6$ kg/m² (21 pacientes con IMC-SDS >3DE; 38%). Las características de los pacientes se describen en la tabla 1. Cumplieron criterios de síndrome metabólico (criterios de la IDF) 12 pacientes (22%) y trastornos del sueño 10 pacientes (18%) (Bruni >39 de puntuación total; punto de corte de trastorno global del sueño), de los cuales 9 eran niñas.

Los pacientes con trastorno del sueño mostraron mayor porcentaje de grasa corporal total ($39,3 \pm 5,6$ vs $42,1 \pm 3,1$; $p = 0,037$); un mayor nivel de colesterol total (146 ± 31 vs 165 ± 23 ; $p = 0,037$), LDL-colesterol (82 ± 26 vs 101 ± 17 ; $p = 0,012$). Asimismo, la insulina y HOMA-IR tienden a ser mayores, pero sin alcanzar la significación estadística. No encontramos diferencias significativas en otros parámetros relevantes como los valores de tensión arterial.

La adherencia a dieta mediterránea es menor cuando existe trastorno del sueño ($p = 0,019$) y la presencia de síntomas depresivos es significativamente mayor (CDI >19 puntos) ($p = 0,002$).

Tabla I.

| VARIABLES / BRUNI | TODOS | NO ALTERADO | ALTERADO | T-student |
|---------------------------|--------------|--------------|-------------|-----------|
| N | 55 | 45 | 10 | |
| | Media (DE) | Media (DE) | Media (DE) | |
| Edad | 13,8 (2,6) | 13,7 (2,6) | 14,1 (2,7) | 0,668 |
| Peso (kg) | 85,6 (18,7) | 86,2 (19,5) | 82,9 (15,4) | 0,576 |
| Talla (cm) | 161,8 (10,2) | 162,3 (10,5) | 159,9 (8,5) | 0,466 |
| IMC (kg/m ²) | 32,3 (4,2) | 32,3 (4,4) | 32,1 (3,6) | 0,885 |
| IMC (z-score) | 3 (0,6) | 2,7 (0,6) | 2,7 (0,4) | 0,721 |
| Presión sistólica (mmHg) | 119 (10) | 120 (9,9) | 116 (10,2) | 0,331 |
| Presión diastólica (mmHg) | 74 (7) | 74 (7) | 74 (6,5) | 0,998 |
| Grasa corporal (%) | 39,8 (5,3) | 39,3 (5,6) | 42,1 (3,1) | 0,037 |
| Peso magro (%) | 57 (5) | 57,6 (5,3) | 54,9 (2,9) | 0,036 |
| Metabolismo basal (kcal) | 1844 (300) | 1875 (318) | 1708 (147) | 0,018 |
| Glucosa (mg/dl) | 89,3 (6,7) | 89,6 (6,6) | 88 (7,5) | 0,549 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 100 (66) | 99 (68) | 103 (59) | 0,856 |
| Colesterol total (mg/dl) | 149 (30) | 146 (31) | 165 (23) | 0,037 |
| HDL-Colesterol (mg/dl) | 43,8 (9) | 43,8 (9) | 43,6 (10) | 0,945 |
| LDL-Colesterol (mg/dl) | 85,5 (2) | 82 (26) | 101 (17) | 0,012 |
| ALT (U/L) | 26 (19) | 25 (15) | 32 (30) | 0,500 |
| AST (U/L) | 22 (7) | 21,6 (6,6) | 21,5 (10) | 0,981 |
| HbA1c (%) | 5,2 (0,4) | 5,2 (0,4) | 5,3 (0,4) | 0,597 |
| FT4 (pmol/L) | 11,6 (1,4) | 11,7 (1,4) | 11,2 (1,4) | 0,317 |
| TSH (mU/L) | 2,5 (1,2) | 2,4 (1,1) | 3,1 (1,7) | 0,272 |
| Insulina (mU/L) | 26,4 (26) | 21,6 (11) | 46,7 (53) | 0,167 |
| HOMA-IR | 5,9 (5,8) | 4,8 (2,5) | 10,4 (12) | 0,169 |
| HOMA-beta | 372 (375) | 304 (190) | 662 (727) | 0,156 |
| 25 OH-VIT D (ng/ml) | 18,1 (8) | 18,5 (8,4) | 16,6 (6) | 0,433 |
| Hierro (µg/dl) | 74 (29) | 76 (29) | 68 (29) | 0,548 |
| Ferritina (ng/ml) | 58 (35) | 61 (32) | 43 (41) | 0,296 |
| KidMed (puntuación total) | 6 (2) | 7 (2) | 5 (2) | 0,019 |
| CDI (puntuación total) | 12 (10) | 10 (7) | 24 (11) | 0,002 |

Conclusiones

La coexistencia de trastornos del sueño en pacientes pediátricos con obesidad se asocia a mayor porcentaje de grasa corporal, empeoramiento en el perfil lipídico, peores hábitos dietéticos y mayor frecuencia de síntomas depresivos. El estudio del sueño puede ser de utilidad en el seguimiento de pacientes pediátricos obesos. Aquellos pacientes con trastorno del sueño requerirían un seguimiento metabólico más cercano y una atención integral que incluya la salud mental.

SP2/d1-088 Hipotálamo-hipófisis MONITORIZACIÓN DOMICILIARIA DE SODIO CAPILAR COMO SOLUCIÓN EN CASOS DE SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA Y DIABETES INSÍPIDA INESTABLES

Ariza Jimenez, A.B.¹; Ariza Jimenez, J.A.²; Almeda Luna, C.¹; De La Camara Moraño, C.¹.

¹Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España;
²Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España.

Existen patologías hipotálamo-hipofisarias que pueden alternar secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y diabetes insípida (DI), lo que puede dificultar el manejo de los iones de forma domiciliar en estos pacientes. A esto se añade, situaciones como la adiposidad, que aumentan el riesgo de desequilibrios hidroelectrolíticos.

Presentamos dos casos clínicos que se han beneficiado de la monitorización de sodio capilar en nuestro centro.

Un niño de 4 años de edad que ingresa por presentar papiledema bilateral, cefalea vespertina, vómitos y diplopía desde hace 1 semana. No poliuria-polidipsia. En urgencias se diagnostica mediante prueba de imagen de craneofaringioma adamantinomatoso grado I e hipertensión intracraneal. Estudio hormonal basal normal. Edad ósea adelantada (6 años). Exploración con obesidad generalizada (Peso 4.63 DE, Talla 0.62 DE, IMC p > 99, 6.25 DE, P. abdominal p > 99, 7.02 DE), estrabismo derecho y laterocolis derecho compensador sin otros hallazgos. Se programa cirugía con resección incompleta.

En postoperatorio Sodio 143 mEq/l (132-146), TSH 0 mU/l (0.35-5.55) cortisol 9.59 mcg/dL (3-22) ACTH 3 pg/mL (5-45) Inicia tratamiento con levotiroxina y mantiene hidrocortisona.

A los 8 días tras cirugía inicia polidipsia y poliuria mayor a 3 litros/día que le despierta hasta 2 veces en la noche. Sodio 148 mEq/l. Se diagnostica de diabetes insípida central e inicia desmopresina.

Presenta dificultad de control del balance hidroelectrolítico con hiponatremias sintomáticas que requieren atención en urgencia e ingresos. Se constata adiposidad, por lo que inicia una cantidad fija de líquido (2 litros) que debe aumentar en caso de pérdidas, esperar a que acabe el efecto de dosis anterior de desmopresina antes de nueva dosis y recibe formación básica y recomendaciones de medidor capilar de sodio, debiendo usarlo cada 3 días siempre que no esté cursando enfermedad, resolviéndose descompensaciones, y no requiriendo más ingresos.

El segundo caso es una niña de 3 años y 8 meses que ingresa en UCIP por episodio de estatus epiléptico. Tóxicos en orina negativos, neumonía aspirativa bilateral, TC craneal normal. Sodio 159 mEq/l. En estudio hormonal: GH 0,1 ng/mL, IGFBP3 0,79 mcg/mL (1,47-3,32) ACTH 5 pg/mL, cortisol 3,17 mcg/dL y TSH 0,1 mU/l (0,35-5,55) T4 0,54 ng/dL (0,86-1,4). Requiere intubación, drogas vasoactivas y cargas de volumen por hipotensión, que no mejora hasta inicio de hidrocortisona a 10 mg/m²/día. Asocia también desmopresina 0,05 mcg cada 12 horas, y levotiroxina a 75 mcg. Tras extubación se constata hipoventilación con retención de carbónico a pesar de buena saturación con gafas de alto flujo. Se realiza polisomnografía detectándose 101 eventos de hipopnea-apnea, por lo que se facilita ventilación no invasiva domiciliar. Genética normal. Rehistoriando se detecta mutismo selectivo, estrabismo y aumento de peso de hasta 10 kg en 3 meses, por lo que se sospecha de síndrome de ROHHAD (*rapid onset obesity with hypothalamic dysregulation*). Durante su evolución alterna periodos de diabetes insípida con hipodipsia, SIADH y normalidad, lo que hace muy complicado su seguimiento, requiriendo varios ingresos. Recibe forma-

ción y se le administra medidor capilar de sodio que usa todos los días decidiendo administración o no de desmopresina y líquidos según pauta administrada de acuerdo con cifras. Desde esta medida no ha vuelto a requerir ingresos facilitando su seguimiento ambulatorio.

En conclusión, la medición de natremia capilar en domicilio es una práctica muy poco habitual pero podría facilitar el alta hospitalaria, disminuir el número de reingresos y su duración, y el número de visitas a centros sanitarios.

**SP2/d1-089 Hipotálamo-hipófisis
GERMINOMA HIPOFISARIO EN UN PACIENTE
CON HIPOPITUITARISMO Y DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO DE HIPOFISITIS**

Ontoria Betancort, M.C.¹; Díaz Martín, C.¹; García De Pablo, I.¹; Dorta Luis, I.J.¹; Duque González, S.¹; Guerrero Fernández, J.².

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

Introducción

Los tumores de la región selar y supraselar suponen aproximadamente un 10% de los tumores intracraniales pediátricos. El diagnóstico diferencial es amplio e incluye diversas entidades donde la clínica, los déficits hormonales y los hallazgos radiológicos pueden ser superponibles.

Descripción del caso/evolución

Niño de 9 años y 5 meses de edad sin antecedentes personales ni familiares de interés, que ingresa por dolor cervical, estrabismo convergente del ojo derecho, visión borrosa, vómitos proyectivos en relación con los movimientos y pérdida de 5 kg de peso. Exploración física: Peso: 51.8 kg (p98, 2.08 DE). Talla: 144 cm (p85, 1.04 DE). IMC: 24.98 % (p98, 2.15 DE). Estrabismo convergente del ojo derecho. Torticolis compensadora hacia la izquierda y adelante. Tanner 1. Resto normal por órganos y aparatos. Analítica: Iones y osmolaridad normales. TSH 4,56 µUI/mL, T4 libre 0.47 ng/dL. Prolactina: 90,15 ng/mL. ACTH: 9,3 pg/mL. Cortisol basal <1 µgr/dL, IGF1: 126 ng/mL. Alfa fetoproteína y β-HCG: negativas. RMN hipofisaria con contraste: lesión ocupante de espacio selar con extensión supraselar de 22.6 x 19 x 10 mm. Contacta con el quiasma óptico sin compresión ni alteración de señal. Mínima extensión paraselar sin invasión del seno cavernoso. Intensidad de señal similar al parénquima cerebral y realce homogéneo tras el contraste. No se visualiza parénquima glandular remanente, tallo hipofisario o punto brillante neurohipofisario. Potenciales evocados visuales en valores límite para neuropatía óptica derecha. El fondo de ojo muestra un papiledema bilateral.

Se plantean el macroadenoma hipofisario y la hipofisitis como principales opciones diagnósticas. Neurocirugía toma una actitud expectante. Tres meses después se incrementa la clínica de hipertensión intracraneal (HTIC) y la paresia del VI par craneal derecho. La RMN de control muestra un aumento del tamaño de la lesión a expensas del componente extraselar y una lobulación lateral derecha de nueva aparición que improntan sobre el suelo del tercer ventrículo y sobre el lóbulo frontobasal derecho, englobando al quiasma óptico y al tracto óptico derecho. Ausencia de punto brillante neurohipofisario en T1. Los hallazgos sugieren una hipofisitis como principal diagnóstico. Se inicia corticoterapia a dosis suprafiológicas durante 5 semanas. Tras objetivarse resolución de la clínica de HTIC y del papiledema, aunque no de la afectación del campo visual, se inicia descenso de corticoterapia hasta la dosis de 20 mg/día. Realiza un síndrome de Cushing iatrogénico. En su seguimiento clínico es valorado por oftalmología, se monitorizan los déficits hormonales con sustitución de los mismos y se realiza estudio de autoinmunidad (anticuerpos IgG4) en sangre y de marcadores de tumores germinales en LCR, resultando negativos. La RMN dos meses tras el inicio de la corticoterapia, muestra avance de la lesión. Se solicita valoración por centro de referencia donde el comité hospitalario de tumores unánimemente prima el tratamiento quirúrgico urgente. La biopsia quirúrgica realizada en hospital de referencia confirma el diagnóstico anatomopatológico de germinoma hipofisario. El paciente ha recibido 4 ciclos de quimioterapia y está recibiendo protonterapia, con una respuesta excelente.

Conclusiones

La hipofisitis linfocitaria es un proceso inflamatorio crónico con hallazgos radiológicos característicos pero inespecíficos y clínica superponible a la de otras lesiones ocupantes de espacio. Al tratarse de una entidad rara en pediatría y ante la posibilidad de una lesión oncológica subyacente, es importante no postergar el abordaje quirúrgico de la lesión para llegar a un adecuado diagnóstico etiológico y tratamiento.

**SP2/d1-090 Hipotálamo-hipófisis
SÍNDROME DEL TALLO HIPOFISIARIO INTERRUPTO: DOS FORMAS DE PRESENTACIÓN**

Hernández Suyo, A.A.; Buzón Serrano, L.; Lucendo Noriega, M.D.C.; Ferrer Lozano, M.; Labarta Aizpún, J.I.; De Arriba Muñoz, A.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción

El síndrome de tallo hipofisario interrumpido es una alteración congénita poco frecuente, incluida dentro de los defectos de línea media. Puede asociarse a

déficit aislado o combinado de hormonas hipofisarias. Según el déficit hormonal y la expresión clínica, la presentación del hipopituitarismo puede ser evidente al nacimiento o desarrollarse con el tiempo.

Objetivo

Describir dos pacientes con hipopituitarismo congénito seguidos en nuestro centro y comparar la forma de presentación clínica del síndrome de tallo hipofisario interrumpido en etapa neonatal y preescolar.

Descripción del caso/evolución

Caso 1: Paciente varón de 2 años remitido por talla baja. Controlado en Nefrología por riñón único secundario a hipoplasia/atrofia renal. Antropometría neonatal adecuada para edad gestacional y desarrollo psicomotor normal. No antecedentes familiares de talla baja. Exploración física: peso 9,23 kg (-2,85 DE), talla 78,1 cm (-4,12 DE), perímetro cefálico 47,5 cm (p5, -1,7 DE), velocidad de crecimiento (VC) < -4,87 DE, volumen testicular 1 cc (en escroto), resto normal. Analítica: test de GH tras estímulo 0,82 ng/mL, IGF-I < 15,0 ng/mL, IGF-BP-3 1,4 µg/mL, resto sin alteraciones (perfil tiroideo, LH y FSH, testosterona, prolactina, ACTH y cortisol). En resonancia magnética (RM) cerebral, destaca hipoplasia de adenohipófisis, neurohipófisis ectópica y tallo anómalo (ausente o hipoplásico), por lo que se solicita estudio genético (pendiente resultado). Se inicia tratamiento sustitutivo con GH a dosis de 0,03 mg/kg/día. Tras 5 meses, presenta mejoría de VC (1,96 DE) y ganancia de talla de 0,43 DE, sin afectación de otras hormonas hipofisarias.

Caso 2: Recién nacido varón que ingresa por hipoglucemia sintomática, precisa aportes intravenosos de hasta 12 mg/kg/min en las primeras 24 horas de vida y, posteriormente, a 2-3 mg/kg/min para mantener glucemias en rango. Antecedentes personales: primer hijo de padres consanguíneos, parto eutócico a término, antropometría neonatal adecuada para edad gestacional. Exploración física: no rasgos dismórficos, ictericia, longitud de pene de 2,2 cm, testes en escroto. Analítica basal: hiperbilirrubinemia de predominio indirecto, elevación de GGT, cribado neonatal con aminoácidos en plasma normales, resto sin alteraciones. Analítica en situación de hipoglucemia: insulina normal y cetonemia negativa, GH 3,26 ng/mL, cortisol < 0,8 µg/dL, ACTH 6,1 pg/mL, TSH 2,68 uIU/mL, T4 libre 0,54 ng/dL. Se inicia tratamiento con hidrocortisona (11 mg/m²/día) y levotiroxina (9,5 µg/kg/día) tras 48 horas, con mejoría de glucemias. En RM cerebral, ausencia de silla turca y adenohipófisis y neurohipófisis ectópica. Se solicita estudio genético (pendiente resultado) y se plantea tratamiento para hipogonadismo hipogonadotrópo.

Conclusiones

La presentación a edades más tempranas está asociada a mayor probabilidad de desarrollar défi-

cit combinado de hormonas hipofisarias; por tanto, es importante un diagnóstico precoz para evitar complicaciones, principalmente secundarios al déficit de ACTH. La longitud al nacer no suele estar afectada; por ello, la sospecha clínica en un neonato debe orientarse en datos como hipoglucemia neonatal persistente, ictericia colestásica y micropene. El hallazgo de síndrome de tallo hipofisario interrumpido en el periodo neonatal suele asociar un fenotipo clínico-analítico y radiológico más severo. El déficit aislado de GH es la forma de presentación más frecuente en la infancia, con disminución de la velocidad de crecimiento y talla baja. En pacientes con déficit aislado de GH y síndrome de tallo hipofisario interrumpido, es importante vigilar el desarrollo de otros déficits hormonales durante el seguimiento.

SP2/d1-091 Hipotálamo-hipófisis PROFUNDIZANDO EN EL ORIGEN GENÉTICO DEL HIPOPITUITARISMO: SÍNDROME DE CULLER JONES

Koukoulis Lorenzo, N.; Rey Cordo, C.L.

Hospital Álvaro Cunqueiro, VIGO, España.

Introducción

En el siguiente caso clínico hablaremos de la etiología genética del hipopituitarismo, en concreto el debido a la mutación del gen *GLI2*. Dicho gen, localizado en el cromosoma 2q14.2, forma parte de la vía de señalización Sonic Hedgehog, la cual está implicada en la formación de las extremidades, estructuras de la línea media del sistema nervioso central, así como en el desarrollo de la hipófisis. Las manifestaciones fenotípicas de la mutación de *GLI2* varían desde formas aisladas de polidactilia, pasando por el síndrome de Culler Jones (polidactilia, hipopituitarismo y rasgos faciales dismórficos) y teniendo como manifestación más grave la holoprosencefalia. En cuanto al síndrome de Culler Jones, presenta herencia autosómica dominante, con penetrancia variable. La expresividad clínica es muy diversa, con mala correlación genotipo-fenotipo. La manifestación más frecuente es la polidactilia, presente en el 65% de los casos.

Descripción del caso

Presentamos el caso de dos hermanos varones a seguimiento en consultas externas de Endocrinología pediátrica por déficit hormonal múltiple. Como antecedentes familiares destaca la interrupción de gestación previa por agenesia de cuerpo caloso. En ambos casos, los embarazos habían sido controlados de manera adecuada, sin presentar alteraciones en ecografías prenatales. Nacen a término y con un peso adecuado. Ambos presentan hipoglucemia severa en periodo neonatal inmediato, requiriendo ingreso en UCI neonatal. En la exploración física al nacer del hermano mayor destaca boca amplia, filtrum

largo, micropene y criptorquidia izquierda. En cuanto al hermano menor, se objetiva polidactilia bilateral y criptorquidia derecha. Se realiza estudio hormonal, con resultados sugestivos de déficit hormonal múltiple, sin datos de disfunción neurohipofisaria, por lo que ambos son enviados para seguimiento en Endocrinología pediátrica, donde se inicia estudio etiológico y tratamiento sustitutivo. Inicialmente se pauta levotiroxina e hidrocortisona, añadiendo a los 2 años y medio de edad tratamiento con hormona de crecimiento (logrando adecuado desarrollo pondoestatural) y, posteriormente, gonadotropinas y testosterona para inducción de pubertad (aproximadamente a los 14 años).

Como alteraciones intercurrentes, en el hermano mayor destacan testes pequeños y en ascensor (precisando orquidopexia a los 14 años), TDAH que precisa tratamiento con metilfenidato, astigmatismo e hipermetropía, así como pies planos calcáneos valgus. En cuanto al hermano menor, además de la polidactilia, destaca criptorquidia derecha con teste atrófico, así como estrabismo que precisa reparación quirúrgica.

Se solicitan múltiples pruebas para diagnóstico etiológico, entre las que destacan: cariotipo (46 XY), RM cerebral (agenesia de glándula hipofisaria y de tallo hipofisario) y estudios genéticos (genes *PROP1*, *POU1F1/PIT1* y *HESX1*) en los que no se hallan inicialmente mutaciones. Finalmente se encuentra, al realizar panel genético más ampliado en el hermano menor, la mutación patogénica: el paciente presenta en heterocigosis en el gen *GLI2* la variante NM_005270.4:c.3793C>T, p.(Gln1265*). Ante este hallazgo, se solicita mismo estudio al hermano mayor, el cual presenta también dicha mutación.

Conclusiones

La detección precoz del hipopituitarismo es fundamental para evitar complicaciones y así prevenir consecuencias en el neurodesarrollo del niño. Las causas son múltiples, ante un caso de hipopituitarismo congénito que asocie polidactilia y/o rasgos faciales característicos se debe tener en cuenta la posibilidad de síndrome de Culler Jones por mutación de *GLI2*.

SP2/d1-092 Hipotálamo-hipófisis

ADENOMA PRODUCTOR DE HORMONA DEL CRECIMIENTO EN PEDIATRÍA. REVISIÓN DE DOS CASOS CLÍNICOS

León Cariñena, S.¹; Moreno Macián, F.¹; De Mingo Alemany, C.¹; Herrero García, A.¹; Cámara Gómez, R.¹; Blasco González, L.².

¹Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España; ²Hospital de Sagunto, Sagunto, España.

Introducción

Los adenomas productores de hormona de crecimiento son una enfermedad rara en pediatría. Constituyen el tercer subtipo más frecuente de adenoma hipofisario, tras los prolactinomas y los corticotropinomas.

A diferencia de los adultos se caracterizan por presentar un mayor tamaño y agresividad y por ocurrir en el contexto de defectos genéticos como AIP, MEN1, CDKN1B, PRKAR1A, GNAS y SDHx.

Descripción del caso/evolución

Caso 1: Niña de 11.9 años sin antecedentes personales de interés que presenta un aumento de la talla y la velocidad de crecimiento desde los 6 años. No presenta antecedentes familiares contributivos. Talla diana 167 cm (+ 0.54 DS).

Exploración física 1ª visita: Peso 101.6 kg (+ 5.5 DS), talla 187.1 cm (+ 5.3 DS), IMC: 29 (+ 2.7 DS), TA: 121/72 FC: 106 ppm. Facies normal sin prognatismo. Manos y pies grandes. Acantosis nigricans en axilas. Tanner IV.

Exploraciones complementarias: GH basal 834 ng/mL (VN 0.05-5), IGF-1 775 ng/mL (VN: 76-549), Prolactina 8.9 ng/mL (VN 3.5-12.2), resto de perfil hipofisario normal. La RM craneal mostró un macroadenoma gigante de 5.7 × 7.2 × 6.2 cm. Valoración oftalmológica: normal.

Se realizó resección parcial con abordaje transcraneal sin presentar complicaciones. Posteriormente recibió tratamiento médico con análogos de somatostatina, inicialmente lanreotida autogel 90 mg durante 3 meses cambiando posteriormente a pasireotida LAR 60 mg. Pendiente segunda intervención.

La AP mostró un adenoma hipofisario lactosomatótrofo con Ki67 del 2%. El estudio genético detecta una mutación en heterocigosis en exón 6 del gen *AIP* (c.871 del; p.Val291CysfsTer12). Padre portador sano de la mutación.

Caso 2: Niña de 12 años remitida por lesión selar. RM realizada por cefalea de seis meses de evolución de predominio matutino.

Antecedentes de hepatoblastoma diagnosticado a la semana de vida. No antecedentes familiares contributivos. Talla diana 160 cm (-0.45 DS).

Exploración física 1ª visita: Peso: 47.7 kg (+ 0.16 DS), talla: 161.2 cm (+ 1.3 DS), IMC: 18.3 (-0.37 DS). TA: 106/68. FC 98 ppm. Prognatismo con nariz prominente, Tanner I. Resto normal.

Exploraciones complementarias: GH 126 ng/mL (VN: 0.06-5), IGF-1 769 ng/mL (90-581). Resto de hormonas hipofisarias normales. RM: masa selar de

2.4 x 1.5 x 2.5 cm sugestiva de macroadenoma hipofisario. Campimetría: hemianopsia bitemporal.

Se realizó resección completa transesfenoidal con GH basal postcirugía 0.91 ng/mL (VN 0.06-5) y GH tras SOG a los 3 meses 0.08 ng/mL. Como complicaciones postcirugía presenta hipopituitarismo parcial con diabetes insípida, déficit de TSH, de gonadotropinas y de GH.

La anatomía patológica mostró un adenoma hipofisario somatotropo y gonadótropo con un Ki67 del 2-3%. El estudio genético se encuentra pendiente de resultados.

Conclusiones

- Los adenomas productores de GH representan un desafío terapéutico en la edad pediátrica. Debido a su infrecuencia no existen guías clínicas en la infancia y su manejo se basa en recomendaciones de adultos, por lo que su tratamiento debería realizarse por equipos multidisciplinarios en centros de referencia.
- La mayoría de los gigantismos y las acromegalias en niños y adultos jóvenes se deben a condiciones genéticas, siendo las mutaciones en AIP la etiología más frecuente. Estos adenomas se caracterizan por presentarse a una menor edad y ser de mayor tamaño al diagnóstico y agresividad.

P-093 Hipotálamo-hipófisis ICTERICIA PROLONGADA Y COLESTASIS, ¿DEBEMOS PENSAR EN ALGO MÁS?

Gutiérrez Alonso, S.; Regueras Santos, L.; Quiroga González, R.; Martínez Badas, J.P.

Complejo Asistencial de León, León, España.

Introducción

La ictericia mucocutánea es una entidad frecuente, y en muchas ocasiones fisiológica, en el recién nacido a partir de las 24 horas del nacimiento y durante las primeras semanas de vida. Sin embargo, una ictericia prolongada más allá del mes de vida requiere de más estudios que nos ayuden a identificar la posible causa de la misma.

Caso clínico

Presentamos el caso de una lactante de dos meses, en la que en la revisión del niño sano en su centro de salud se constata tinte icterico generalizado, sin coluria ni acolia, con escasa ganancia ponderal. Como antecedentes personales destaca RN prematura tardía de 36+6 semanas de edad gestacional. Ingreso en neonatología al nacimiento por hipoglucemias asintomáticas y mala tolerancia enteral con dificultad para las tomas. Preciso SNG durante 15 días por vómitos y rechazo de tomas, se cambió leche a fórmula hidrolizada por sospecha de into-

lerancia a proteína de leche de vaca con aparente mejoría. Durante su ingreso presentó ictericia con hiperbilirrubinemia de predominio indirecto que precisó fototerapia de manera intermitente desde las 48 horas hasta los 8 días de vida.

Prueba auditiva y cribado metabólico sin alteraciones.

Evolución del caso

Ante cuadro de ictericia prolongada su pediatra solicita analítica sanguínea que refleja patrón de colestasis (bilirrubina total: 11,93 mg/dL, bilirrubina directa: 5,47 mg/dL; GGT: 239 mg/dL; FA: 655 UI/L), función tiroidea alterada con T4L baja (0.84 ng/dL) y TSH en límite alto de la normalidad (6,74 mcU/L) e hipocortisolismo (cortisol basal 1,62 mcg/dL; ACTH 61,8 pg/mL).

Se decide derivación urgente a nuestro hospital con ingreso para completar estudio. Se solicita analítica sanguínea con eje de crecimiento que evidencia IGF-1 por debajo del límite de la normalidad (HGH: 3,95 ng/mL; IGF-1 27 ng/mL; IGFBP3 4,5 mcg/mL) y prolactina en límites normales. Ante sospecha de déficit combinado de hormonas hipofisarias se realiza RMN en la que se observan hallazgos compatibles con síndrome de interrupción de tallo hipofisario y heterotopia subcortical frontal izquierda asociada sin otras alteraciones malformativas en este contexto. Se inicia tratamiento con ácido ursodesoxicólico, complejo multivitamínico, levotiroxina e hidrocortisona y se solicita tratamiento con GH al comité de nuestra comunidad autónoma.

Conclusiones

El déficit combinado de hormonas hipofisarias puede pasar desapercibido en los primeros meses de vida de un lactante aparentemente sano. Es necesario estar alerta a signos y síntomas como hipoglucemias neonatales, ictericia colestática y vómitos, entre otros, para lograr un diagnóstico lo más precoz posible e iniciar tratamiento sustitutivo cuanto antes, ya que esto va a determinar el correcto desarrollo psicomotor y pondoestatural de nuestros pacientes.

SP2/d1-094 Hipotálamo-hipófisis HIPOFISITIS COMO CAUSA INFRECUENTE DE HIPOPITUITARISMO EN LA ADOLESCENCIA

Abenza Lasso De La Vega, A.¹; Salinas Uhalte, A.²; Adán Lanceta, V.³; Aljarde Lorente, R.³; Martín Calama, J.³; Labarta Aizpun, J.I.².

¹Hospital General Universitario de Elda, Elda, España; ²Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; ³Hospital General Obispo Polanco, Teruel, España.

Introducción

La hipofisitis es una inflamación crónica de la hipófisis que provoca hipopituitarismo en grado variable, siendo

esta una causa poco frecuente, sobre todo en edad pediátrica. El diagnóstico diferencial es amplio y pueden ser de origen primario o secundario a un proceso sistémico.

Caso clínico

Niña de 14 años con historia de poliuria y polidipsia de un año de evolución. En la exploración clínica destaca: estancamiento ponderoestatural y ausencia de desarrollo puberal (Tanner infantil). Edad ósea de 12 años. Se realiza estudio confirmándose diabetes insípida central por lo que se inicia tratamiento con desmopresina con buena respuesta. Se realiza estudio hormonal con test de hipoglucemia insulínica con pico máximo de GH de 2,54 ng/mL e IGF1 basal 84,9 ng/mL, y test de LHRH con valores pico de LH de 4.52 mUI/mL y FSH de 9.61 mUI/mL y estradiol basal <15 pg/mL. Resto de estudio hormonal normal. Se realiza RMN que muestra ausencia de hiperintensidad habitual de la neurohipófisis, engrosamiento focal seudonodular del segmento distal del tallo infundibular impresionando de aumento ligero del volumen 3x4 mm.

Se completa estudio con ecografía abdominal, gammagrafía ósea, radiografía de tórax y valoración oftalmológica con resultados normales. Bioquímica y marcadores tumorales sanguíneos y en líquido cefalorraquídeo, autoinmunidad, anticuerpos antihipofisarios, serologías y quantiferón negativos.

En la analítica únicamente destaca elevación de IgG4 de 136,1 mg/dL con control posterior en aumento hasta 152.8 mg/dL (3.9-86.4) y Ac. antibeta 2 Glicoproteína I IgG positivos. Se realiza control de RMN persistiendo hallazgos similares con leve aumento del volumen del tallo infundibular de hasta 4 × 5 mm.

Ante paciente con diabetes insípida, déficit de GH y déficit parcial de gonadotrofinas, asociando engrosamiento hiposifario y elevación de IgG4 se sospecha hipopituitarismo secundario a hipofisitis linfoplasmocitaria con expresión de IgG4.

Conclusión

La hipofisitis linfoplasmocitaria con expresión de IgG4 es una entidad poco frecuente en pediatría, puede presentarse como afectación hipofisaria aislada y progresiva o asociar afectación multiorgánica, precisando realizar estudio de extensión, así como seguimiento. El diagnóstico de certeza se basa en el estudio histológico a través de la biopsia transefenoidal, reservándose para pacientes con efecto de masa importante, compresión del nervio óptico o deterioro clínico radiológico rápido. La mejoría clínica, así como el descenso de niveles séricos de IgG4 y la respuesta radiológica al tratamiento con glucocorticoides confirman el diagnóstico.

SP2/d1-095 Hipotálamo-hipófisis RETRASO PUBERAL SIN ANOSMIA EN UN PACIENTE CON SÍNDROME DE CHARGE

Alfaro Iznaola, C.; López Grondona, F.; Del Fresno Navarro, M.; García-Ochoa Fernández, E.; García Rastri-lla, R.; Villafuerte Quispe, B.

Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, España.

Introducción

El síndrome de CHARGE (prevalencia del 1-9/100 000 habitantes) agrupa anomalías congénitas que incluyen: coloboma retiniano (C), malformaciones cardíacas (H), atresia de coanas (A), retraso psicomotor y/o de crecimiento (R), hipoplasia genital (G) y malformaciones auriculares y/o sordera (E). Se debe a mutaciones heterocigotas en el gen *CHD7* localizado en la región 8q12.2 que se presentan, fundamentalmente, de novo aunque puede tener una transmisión AD. Existe riesgo de mosaicismo gonadal de un 1-2%.

Las alteraciones endocrinológicas pediátricas tienen su base en anomalías estructurales en la línea media que condicionan alteraciones adenohipofisarias. Entre éstas, las más frecuentes son el déficit de hormona de crecimiento (GH) y el hipogonadismo hipogonadotropo (Hh).

Descripción del caso/evolución

Presentamos el caso de un varón, en seguimiento desde los 8 años y 2 meses, por talla baja (TB) en contexto de síndrome de CHARGE diagnosticado mediante NGS, con mutación tipo *missense* en el exón 30 del gen *CHD7*: c.5944G>T (pGly1982Trp).

Antecedentes personales: antropometría al nacimiento normal. CIV perimembranosa, pseudocoartación de aorta, CIA ostium secundum y extrasistolia supraventricular, coloboma bilateral de nervio óptico (agudeza visual 12%), asimetría craneal con tratamiento ortésico de lactante, ectasia piélica, adenoidectomía, frenectomía y DTTs con hipoacusia conductiva leve, olfatometría normal, cefalea tensional, trastorno conductual y estereotipias. Además, estudios de RMN cerebral e hipófisis normales. Recibe tratamiento con sertralina.

Antecedentes familiares: retraso puberal en ambos padres.

En la primera consulta, edad de 8 años y 2 meses: peso: 25.8kg (p21, -0.84DE). Talla: 123cm (p4, -1.86DE). IMC: 17.11% (p41, -0.23DE). Talla diana: 183.5 ± 5cm (p82, +0.95DE) (Carrascosa 2010).

Durante su seguimiento, tallas en torno a p3-4 con velocidad de crecimiento (VC) estable y edades óseas acordes. A los 13 años y 10 meses de edad, talla:

146.8 cm (p2, -2.06 DE) con Tanner II y retraso madurativo óseo de 1 año. Mantiene esta tendencia sin crecimiento testicular (volumen testicular 4 mL) con perfil gonadal basal compatible con Hh (FSH: 1.47 mUI/mL, LH: 1.5 mUI/mL, testosterona: 0.04 ng/mL, testosterona libre: 0.33 pg/mL). Dado el inicio puberal espontáneo y antecedente de retraso puberal en ambos padres, se propone prueba terapéutica con testosterona intramuscular durante 6 meses sin clara respuesta analítica (FSH 1.51 mUI/mL, LH 1.7 mUI/mL, testosterona 0.54 ng/mL, testosterona libre 0.43 pg/mL) ni clínica (volumen testicular 4 mL).

Con el fin de descartar el Hh, se revalora estudio hormonal completo que resulta normal (PRL: 10.5 ng/mL, IGF-1: 283 ng/mL, IGF-BP3: 4.59 mcg/mL, ACTH: 24.2 pg/mL, cortisol: 11.6 mcg/mL, TSH: 0.81 mcUI/mL, T4L: 0.98 ng/dL).

Asimismo, se realiza ecografía testicular que es normal y test de LHRH (FSH basal-60 min: 1.53 mUI/mL-3.12 mUI/mL y LH basal-60 min: 1.69 mUI/mL-11 mUI/mL), hormona antimülleriana: 72.30 ng/mL (1.5-50) e inhibina B: 117 pg/mL(25-325).

A pesar de que estos datos sugieren actividad gonadotropa a nivel adenohipofisario, se decide inducción con gonadotropinas: BHCG 500UI/dosis bisemanal y a los tres meses se añade follitropina alfa subcutánea 75UI/dosis bisemanal por nivel de testosterona superior a 1,5 ng/mL. Como respuesta, se objetiva progresión testicular a 4-5mL de Prader en última revisión con talla 155 cm (p < 1, -2.36 DE), a los 15 años y 6 meses.

Conclusiones

El síndrome de CHARGE está relacionado con alteraciones adenohipofisarias siendo frecuentes el déficit de GH y el Hh. La olfatometría puede orientar a la asociación con Hh. Este caso muestra la importancia de hacer un seguimiento de estos pacientes ya que, a pesar de antecedentes familiares compatibles y pruebas complementarias aparentemente normales, puede ser necesario un tratamiento hormonal.

SP2/d2-096 Diabetes/páncreas endocrino DIABETES NEONATAL TRANSITORIA RELACIONADA CON 6Q24: RESULTADOS FUTUROS E IMPORTANCIA DEL CONSEJO GENÉTICO

Zamorano Bonilla, L.; Cid Galache, P.; Delgado Mainar, P.

Hospital Santa Ana de Motril, Motril, España.

Introducción

La diabetes mellitus neonatal transitoria relacionada con 6q24 (6q24-TNDM) se define como diabetes mellitus neonatal transitoria causada por alteraciones genéticas del locus impreso en 6q24. Las ca-

racterísticas cardinales son: retraso grave del crecimiento intrauterino, hiperglucemia que comienza en el periodo neonatal en un lactante a término y se resuelve antes de los 18 meses de edad, deshidratación y ausencia de cetoacidosis.

Descripción del caso

En esta presentación queremos mostrar la evolución y desenlace de un paciente que fue diagnosticado en nuestra unidad hace 15 años así como la importancia de un adecuado consejo genético realizado en base al error encontrado durante el diagnóstico. Es importante resaltar la necesidad de estudiar el error de impronta parental para poder realizar este adecuado consejo genético.

El diagnóstico inicial se realizó mediante microsatélites buscando una isodisomía o duplicación paterna. En nuestro caso se encontró una isodisomía. Hemos realizado un seguimiento a lo largo de estos años para ver la evolución de nuestra paciente.

La paciente dejó de necesitar insulina a los 9 meses de edad y ha estado absolutamente asintomática hasta los 12 años. Hace apenas 20 meses (a los 13 años) comenzó a presentar niveles anormales de HbA1C (7,2%) que han requerido tratamiento insulínico. En la actualidad controla perfectamente esta diabetes de nueva aparición utilizando dosis muy bajas de insulina glargina. Sólo necesita 0,28 U/kg para mantener los niveles de azúcar en sangre dentro del rango en el 90% de las lecturas. El paciente no necesita hasta ahora insulina de acción rápida. Actualmente se está ofreciendo a la familia un cambio de tratamiento. Se planea comenzar con glibenclamida en un futuro próximo.

Conclusiones

La diabetes neonatal transitoria relacionada con 6q24 puede tener una recaída en la segunda o tercera década de vida en el 50% de los casos. Es importante saber que no se trata de una diabetes tipo 1 o 2 típica. Hasta ahora, esta recaída está teniendo muy buenos resultados utilizando dosis bajas de insulina glargina. Las probabilidades de que los padres del bebé tengan otro hijo con TNDM son muy bajas (<1%). Además, es muy poco probable que un bebé con TNDM causada por disomía uniparental tenga un hijo con TNDM.

SP2/d2-097 Diabetes/páncreas endocrino LECCIONES APRENDIDAS TRAS LA GENERALIZACIÓN EN EL USO DE MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA Y EL CONTROL PARENTAL

Rivero Martín, M.J.¹; Santibañez Pérez, C.²; García-Ochoa Fernández, E.³; Alcázar Villar, M.J.³.

¹Hospital Universitario de Fuenlabrada. Universidad Rey Juan Carlos, Fuenlabrada, Madrid, España;

²Universidad Rey Juan Carlos, Fuenlabrada, España;
³Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España.

Introducción

Entre 2017 y 2019 se generalizó el uso en la práctica clínica de la monitorización continua de glucosa, especialmente con sistemas flash (MCGF). Los datos obtenidos y almacenados nos permiten tomar decisiones, optimizar la teleasistencia, planificar y potenciar el autocuidado.

La actividad escolar se percibe en ocasiones como una situación de riesgo en los niños con diabetes tipo 1 (DT1), en cierta medida por el miedo a empeorar el control metabólico al perder parte del control parental.

El confinamiento de la población entre marzo-junio de 2020 nos ofreció la posibilidad de tener un período de observación y homogeneización de la actividad para evaluar el control metabólico.

Objetivo

Analizar si la interrupción de la actividad escolar y extraescolar junto con un mayor control parental cambió el control metabólico de niños y adolescentes con DT1. Analizar las diferencias en función de la edad y terapia basal de insulina.

Material y método

Estudio observacional retrospectivo de sentido longitudinal en portadores de MCGF. Se recogen datos epidemiológicos, clínicos y descargas del sensor en la plataforma Libreview. Se analizan parámetros de control metabólico [tiempo de sensor activo, tiempo de glucemia en rango (TIR), tiempo por encima de rango, tiempo por debajo de rango, glucemia media, GMI: indicador de manejo de glucosa, variabilidad y delta TIR (TIR preconfinamiento-TIR al mes y 3 meses), pauta de insulino terapia (bomba de insulina, terapia basal-bolus con análogos de insulina lenta, o terapia basal-bolus con análogos de insulina ultralenta).

Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar comparándose mediante la prueba 't' de Student. Las cualitativas como frecuencias y se compararan mediante la prueba de la 'chi cuadrado'. Nivel de significación estadística $p < 0,05$. La relación entre las variables independientes y la variable dependiente se estudia con el modelo de regresión lineal múltiple.

Resultados

Se incluyeron 41 pacientes (48.8% varones y 51.2% mujeres). Edad \bar{x} 13.3 años (DE: 2.9), 14.6% de 4-10 años y 85.4% de 10-17 años. Terapia basal con análogo de insulina lenta 56%, análogo de ultralenta 21.9% y bomba de insulina 21.9%.

El TIR \bar{x} preconfinamiento fue 55,8% (DE: 14); y al mes y 3 meses 58,15% (DE: 14,11) y 60,66% (DE: 12,05), $p = 0.3$. Tampoco hubo diferencias significativas en el resto de parámetros de control metabólico. El Delta-TIR \bar{x} al mes y 3 meses fue de -2,34 (DE: 9,6) y -4,85 (DE: 7,9).

Existe una correlación positiva entre el TIR preconfinamiento y el TIR al mes ($r = 0.77$; IC 95 0.6-0.87) y 3 meses ($r = 0.83$; IC 95 0.7-0.9) $p < 0.01$; así como con Delta-TIR al mes ($r = 0.33$ IC 95: 0.025-0.58) $p < 0.05$ y 3 meses ($r = 0.52$ IC 95:0.25-0.71) $p < 0.01$. Esta correlación también se encuentra entre el GMI preconfinamiento y al mes ($r = 0.74$; IC 95:0.56-0.85) y a los 3 meses ($r = 0.78$ IC 95:0.6-0.87) $p < 0.01$.

El grupo con insulina lenta presentaba mayor TIR preconfinamiento (59.7%; DE: 12) que el grupo con basal ultralenta (43.7%, DE: 15,3) y que el de terapia con bomba de insulina (57.8%, DE: 11.4), $p = 0.009$ y menor tiempo muy por encima de rango preconfinamiento (lenta 10.8%, DE:7,7; ultralenta 22.4%, DE: 9.6; bomba 11.3%, DE: 9,5) $p = 0.04$. Estas diferencias desaparecieron con el confinamiento.

Conclusiones

El control metabólico en DT1 se mantuvo estable a pesar de los cambios en la rutina diaria.

La no asistencia al colegio y mayor presencia parental no mejoró el control metabólico.

La interpretación de los datos es esencial en la educación diabetológica.

SP2/d2-098 Diabetes/páncreas endocrino INFLUENCIA DE LA FASE MENSTRUAL EN EL CONTROL METABÓLICO DE PACIENTES ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS DE TIPO 1

Alonso Díez, C.¹; Arroyo Ruiz, R.¹; Villoria Crespo, I.²; Sánchez Pino, M.F.¹; Prieto Matos, P.¹; Martín Alonso, M.M.¹.

¹Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España; ²Estudiante de Medicina en Universidad de Salamanca, Salamanca, España.

Introducción

El ciclo menstrual se encuentra estrechamente regulado por la secreción pulsátil de GnRH, FSH y LH y los niveles de estrógenos y progesterona. Consta de dos fases separadas por el momento de la ovulación: una primera fase folicular en la que predominan los estrógenos y una segunda fase lútea en la que predomina la progesterona. Es bien conocido el efecto de insulinoresistencia que produce la progesterona, el cual condiciona que para un mismo valor de glucemia se precise mayor cantidad de in-

sulina para su captación y que podría tener un papel en el control metabólico de las pacientes con DM1.

Los avances en cuanto al control de la DM1 en los últimos años, entre los que se encuentran los sistemas de asa cerrada, son capaces de autorregular mediante algoritmos internos la cantidad de insulina minuto a minuto, lo cual condiciona mayor estabilidad de la glucosa independientemente de la situación metabólica u hormonal circundante. Creemos importante tener en cuenta las variaciones hormonales intrínsecas al ciclo menstrual ya que supone un obstáculo añadido en pacientes mujeres con DM1 para lograr un adecuado control metabólico.

Objetivo

Estudiar en pacientes adolescentes en edad fértil con DM1 en tratamiento con MDI o ISCI los valores de control metabólico en función de la fase de su ciclo menstrual y establecer si existen diferencias estadística o clínicamente significativas.

Material y método

Se recogieron parámetros de control metabólico a través de las plataformas Libreview y Carelink system referentes a 51 ciclos menstruales de 12 pacientes adolescentes con ciclos menstruales estables en tratamiento con MDI o ISCI en seguimiento en las consultas de Endocrinología del Hospital Universitario de Salamanca, entre junio de 2022 y enero de 2023. Se excluyeron pacientes en tratamiento con algún tipo de anticonceptivo.

Los parámetros estudiados fueron: glucemia promedio (mg/dL), GMI, variabilidad glucémica medida como coeficiente de variación (%) y porcentaje de tiempo en cada rango de glucemia (muy alto > 250 mg/dL, alto 181-250 mg/dL, en rango 70-180 mg/dL, bajo 55-69 mg/dL y muy bajo < 54 mg/dL).

Las pacientes o sus tutores aportaron su consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con medicamentos de nuestra área de salud.

Se realizó el tratamiento estadístico de los datos con SPSS 26.0. Se fijó un nivel de confianza del 95%. El test estadístico empleado fue U de Mann-Whitney por no seguir los datos una distribución normal, tal como mostraron las pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov (en el análisis global) y Shapiro-Wilk (en el análisis paciente por paciente).

Resultados

En nuestro estudio se observan diferencias sutiles entre las dos fases para los datos promedio de cada paciente: en fase folicular glucemia promedio y GMI inferiores, mayor variabilidad, menor porcentaje en valores extremos de glucosa (>250 mg/dL y <54 mg/dL), y mayor porcentaje en rango.

No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a parámetros de control metabólico en el análisis global, en el análisis interpaciente ni en el análisis intrapaciente.

Se adjunta imagen con los resultados descriptivos y analíticos tabulados.

Conclusiones

No existen diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de control metabólico en las dos fases del ciclo menstrual en nuestras pacientes. La educación diabetológica y los avances en los sistemas de asa cerrada favorecen el buen control metabólico de nuestras pacientes.

Tabla 1.

| TABLA RESULTADOS | | | | | | |
|----------------------|--------------------|------------------|--------------------|---------------------------|-------|--|
| ANÁLISIS DESCRIPTIVO | | | | | | |
| ANÁLISIS | FASE | VARIABLE | MEDIANA | RANGO | | |
| GLOBAL | FOLICULAR | Glucosa promedio | 151 | 119 | | |
| | | GMI % | 6,9 | 2,9 | | |
| | | GMI (mg/dL/mol) | 52 | 31 | | |
| | | Variabilidad | 35,8 | 38,5 | | |
| | | Muy alto | 6 | 45 | | |
| | | Alto | 20 | 31 | | |
| | | En rango | 67 | 65 | | |
| | LUTEA | Glucosa promedio | 152,5 | 119 | | |
| | | GMI % | 6,9 | 3,2 | | |
| | | GMI (mg/dL/mol) | 53 | 38 | | |
| | | Variabilidad | 36,4 | 32 | | |
| | | Muy alto | 5,5 | 5,6 | | |
| | | Alto | 21,5 | 31 | | |
| | | En rango | 69 | 70 | | |
| INTERPACIENTE | FOLICULAR | Glucosa promedio | 150,5 | 79,5 | | |
| | | GMI % | 6,9 | 2 | | |
| | | GMI (mg/dL/mol) | 52 | 21 | | |
| | | Variabilidad | 37,87 | 26,55 | | |
| | | Muy alto | 5,5 | 31 | | |
| | | Alto | 20,25 | 22,5 | | |
| | | En rango | 67,25 | 47,5 | | |
| | LUTEA | Glucosa promedio | 155,5 | 87 | | |
| | | GMI % | 7 | 2,05 | | |
| | | GMI (mg/dL/mol) | 53,5 | 23 | | |
| | | Variabilidad | 37,3 | 22,4 | | |
| | | Muy alto | 5,5 | 36,5 | | |
| | | Alto | 22 | 20 | | |
| | | En rango | 65,5 | 50 | | |
| GLOBAL | ANÁLISIS ANALÍTICO | Muy bajo | 2,75 | 5 | | |
| | | Muy bajo | 0,25 | 4 | | |
| GLOBAL | ANÁLISIS ANALÍTICO | VARIABLE | | p-valor U de Mann-Whitney | | |
| | | Glucosa promedio | 0,297 | | | |
| | | GMI % | 0,361 | | | |
| | | GMI (mg/dL/mol) | 0,356 | | | |
| | | Variabilidad | 0,944 | | | |
| | | Muy alto | 0,456 | | | |
| | | Alto | 0,256 | | | |
| | | En rango | 0,495 | | | |
| | | Bajo | 0,382 | | | |
| | | Muy bajo | 0,915 | | | |
| | | INTERPACIENTE | ANÁLISIS ANALÍTICO | Glucosa promedio | 0,583 | |
| | | | | GMI % | 0,662 | |
| | | | | GMI (mg/dL/mol) | 0,662 | |
| Variabilidad | 0,931 | | | | | |
| Muy alto | 0,664 | | | | | |
| Alto | 0,487 | | | | | |
| En rango | 0,624 | | | | | |
| Bajo | 0,310 | | | | | |
| Muy bajo | 0,901 | | | | | |

**SP2/d2-099 Diabetes/páncreas endocrino
SÍNDROME DE SOTOS: NUEVA MUTACIÓN NO
DESCRITA PREVIAMENTE CON EXPRESIÓN FE-
NOTÍPICA CON HIPOGLUCEMIA POR HIPERIN-
SULINISMO PERSISTENTE**

Sáez Gallego, B.; Ovejero García, M.T.; Garnier Rodríguez, M.B.; Molina Suárez, R.; Gómez Díaz, D.; Murray Hurtado, M.

Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, España.

Introducción

El síndrome de Sotos es un síndrome de sobrecrecimiento causado por alteraciones del gen *NSD1*. Los rasgos clínicos más frecuente son: sobrecrecimiento pre y postnatal, macrocefalia, aspecto tosco y retraso mental. Se han descrito gran cantidad de alteraciones fenotípicas asociadas a diferentes mutaciones del gen *NSD1*, siendo documentadas en raras ocasiones hipoglucemias por hiperinsulinismo congénito, cuyo mecanismo no está totalmente definido. El hiperinsulinismo congénito en raras ocasiones aparece asociado a cuadros sindrómicos y en este caso suele presentar buena respuesta a tratamiento con diazóxido.

Descripción del caso clínico

Presentamos a una paciente, recién nacida a término sin antecedente familiares de interés. Embarazo controlado, parto eutócico. EG: 40 + 0 s. Peso: 3850 gr (p93, +1.53 DE), Longitud: 52 cm (p90, +1.32 DE). P. cefálico: 36.5 cm (p91, +1.4 DE). Con diez horas de vida se constata hipoglucemia que requiere aportes de glucosa endovenosa de hasta 10 mg/kg/día. Pruebas complementarias: Con 8 días de vida valor de glucosa en hipoglucemia (41 mg/dL) se demuestra cetonemia negativa y analítica con insulina detectable (3.8 mU/mL). Se completa estudio de hipoglucemia (IGF-1, GH, cortisol, amonio, láctico, carnitina, aminoácidos, ácidos grasos en sangre y ácidos orgánicos en orina) que es normal. Respuesta positiva al test de glucagón. PET-TC 18 F Dopa no muestra hipercaptación focal. Estudio de secuenciación masiva dirigido a hiperinsulinismo congénito normal. Se inicia tratamiento con diazóxido (dosis máxima de 9 mg/kg día) con buen control de las hipoglucemias, pudiendo suspender la glucosa intravenosa progresivamente, alta domiciliaria con 2 meses de vida.

Evolución del caso

En cuanto al control glucémico, se puede ir disminuyendo dosis de diazóxido, pudiéndose suspender a los seis meses de vida pero manteniendo aportes de hidratos de absorción lenta nocturnos. Mantiene durante todo su seguimiento percentiles altos de talla, peso y perímetro cefálico (p90-98) con aspecto tosco. Talla diana en p50. Inicia seguimiento al año y medio de vida en consultas de neurología por crisis convulsivas febriles con EEG patológico, precisando tratamiento con antiepilépticos. Se realiza RMN cerebral que es normal. En su seguimiento se objetiva hiperactividad y retraso del desarrollo. Se realiza estudio de síndrome de X-frágil que es normal. A los cinco años y medio de vida se solicita estudio genético de genes relacionados con enfermedades neurológicas mediante técnica de secuenciación masiva, detectándose una variante en heterocigosis en el gen *NSD1*: c.1064-1G>, en la posición -1 del intrón 3 no se descrita previamente, estimándose un efecto patogénico de este cambio mediante pre-

dictor bioinformático. Variantes patogénicas en este gen se asocian al Síndrome de Sotos 1 con patrón de herencia autosómica dominante. En la actualidad con 6 años (peso: +0.55 DE, talla: +1.5 DE y perímetro cefálico: +2.32 DE), todavía mantiene suplementación con hidratos de absorción lenta por la noche que (sin el aporte glucemias nocturnas en torno a 50-60 mg/dL) y desde los 3 años es portadora de sistema de monitorización continua de glucosa.

Conclusiones

Presentamos a una paciente con diagnóstico genético confirmado de síndrome de Sotos por una mutación no descrita previamente del gen *NSD1*. El caso tiene con la particularidad clínica de asociar hiperinsulinismo congénito permanente difuso no filiado, manifestación poco frecuente en el síndrome de Sotos.

En el diagnóstico diferencial del hiperinsulinismo congénito resulta importante considerar la posibilidad de su asociación con cuadros sindrómicos, siendo imprescindible adecuada exploración física por posibles rasgos fenotípicos sugestivos, como es el síndrome de Sotos.

SP2/d2-100 Diabetes/páncreas endocrino EXPERIENCIA CON LOS SISTEMAS HÍBRIDOS DE ASA CERRADA DURANTE EL MES DE NOVIEMBRE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS DE TIPO 1A

Regueras Santos, L.¹; Martínez Badás, J.P.¹; Quiroga González, R.¹; Gutierrez Alonso, S.².

¹Complejo Asistencial de León, León, España; ²Complejo Asistencial de León, León, España.

Introducción

Los sistemas híbridos de asa cerrada tienen como objetivo minimizar las hipo e hiperglucemias y mantener los niveles de glucosa dentro de un rango objetivo mediante el ajuste de la tasa basal de insulina y administración de dosis autocorrectivas en bolo. Se denominan sistemas "híbridos" porque el usuario aún debe programar manualmente los bolos de insulina con las comidas.

Objetivo

Describir el control glucémico de los pacientes pediátricos con DM de tipo 1 tratados con los sistemas híbridos de circuito cerrado (Paradigm 780G + Guardian) en nuestro hospital durante el mes de noviembre.

Material y métodos

Se recogen los pacientes pediátricos con diabetes mellitus de tipo 1 controlados en las consultas de endocrinología infantil de un hospital terciario que están siendo tratados con un sistema híbrido de asa

cerrada y tienen descargados los datos en la web carelink.medtronic.eu, se realiza un análisis descriptivo de las variables epidemiológicas como sexo, edad actual, tiempo de evolución de la diabetes, se analizaron los datos de la web carelink.medtronic.eu del mes de noviembre de 2022 (periodo de 30 días), periodos en hipoglucemia, hiperglucemia, periodo en objetivo, promedio de glucosa, variabilidad, ICG glucosa y se analizan con SPSS versión 20.

Resultados

Se analizaron un total de 25 pacientes, 13 niñas (52%) con una edad media actual de $11,8 \pm 3,3$ años, el tiempo de evolución de la DM1 era $5,7 \pm 3,14$ años. Como terapia previa al sistema híbrido 16 (64%) estaban con Bomba de infusión continua de insulina (BICI) y 9 con múltiples bolos de insulina (36%), 22 tenían un sistema de monitorización tipo flash y 3 un sistema de monitorización continua de glucosa. Con el sistema híbrido durante el mes de noviembre el tiempo en SmartGuard fue de $94,5 \pm 16,2\%$, el uso del sensor fue $95,7 \pm 3,5\%$, el promedio de glucosa $155,8 \pm 20,11$ mg/dL, ICG media $7,05 \pm 0,4$, coeficiente de variabilidad $35 \pm 6,4$. El tiempo en rango fue de $70,2 \pm 12,5\%$, 14 pacientes (56%) lograron estar más del 70% en rango. 24 pacientes (96%) tienen un tiempo total de hipoglucemia con cifras menores de 70 mg/dL $<5\%$, El 80% de los pacientes estaban el 0% del tiempo por debajo de 54 mg/dL, del 20% restante (6 pacientes) 5 tenían el 1% del tiempo y uno un 2% del tiempo por debajo de 54 mg/dL, ningún paciente presentó hipoglucemias graves clínicas. El % medio de tiempo entre 180-250 mg/dL $19,7 \pm 6,6$, el % de tiempo medio de glucosa >250 $8,04 \pm 7,6$.

Conclusiones

Con el sistema híbrido de asa cerrada, nuestros pacientes se mantienen en modo SmartGuard prácticamente todo el tiempo. El porcentaje de tiempo en hipoglucemia ha sido muy bajo en los pacientes, evitando hipoglucemias graves. Más del 50% de los pacientes están más del 70% de su tiempo en rango.

SP2/d2-101 Diabetes/páncreas endocrino COMPARACIÓN DEL CONTROL METABÓLICO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DM DE TIPO 1 EN TRATAMIENTO CON SISTEMA HÍBRIDO DE ASA CERRADA SEGÚN LA TERAPIA PREVIA; MÚLTIPLES BOLOS DE INSULINA VS BOMBA DE INFUSIÓN CONTINUA DE INSULINA

Regueras Santos, L.; Martínez Badás, J.P.; Quiroga González, R.; Gutiérrez Alonso, S.

Complejo Asistencial de León, León, España.

Introducción

Los sistemas híbridos de asa cerrada son sistemas que tienen como objetivo mejorar el control glucémi-

co de los pacientes DM de tipo 1 A mediante el uso de un algoritmo que regula la administración basal de insulina y autocorrecciones, los pacientes que comienzan con este tipo de terapia pueden estar tratados previamente o bien con múltiples bolos o con otros sistemas de infusión subcutánea continua de insulina a través de una bomba (BICI).

Objetivo

Comparar el control glucémico y el manejo de los pacientes que inician la terapia con el sistema híbrido sin conocimientos previos de la terapia con BICI (grupo 1) y aquellos pacientes que ya estaban siendo tratados previamente con un sistema BICI (grupo 2).

Material y métodos

Se dividen a los pacientes en grupo 1 y grupo 2 según la terapia que utilizaban previo al inicio del sistema híbrido y se realiza análisis descriptivo y se comparan las variables epidemiológicas, el control glucémico durante el mes de noviembre (30 días), el cambio de equipo y reservorio y el control metabólico, tiempo en rango, tiempo en hipoglucemia, etc., para comparar las variables con distribución normal se realiza Test de T-Student para grupos independientes y para las variables no paramétricas la U-Mann Whitney. Considerando significativo $p < 0,05$.

Resultados

En el grupo 1 16 pacientes (11 varones, 68,8%) con una edad media de $11,4 \pm 3,7$ años, en el grupo 2 había 9 pacientes (2 varones 22,2%) con una edad media de $10,4 \pm 2,7$ años. El grupo 2 significativamente tenía menor tiempo en hipoglucemia $0,78 \pm 0,44\%$ vs $2,69 \pm 2,02\%$, más tiempo en rango $74,6 \pm 13,4\%$ vs $67,7 \pm 11,6\%$ y menos tiempo en hiperglucemia $24,56 \pm 14,8\%$ vs $29,5 \pm 13,4\%$. La glucosa promedio era menor significativamente en el grupo 2 $151,8 \pm 20,2$ mg/dL vs $159 \pm 20,3$ mg/dL.

El ICG era menor en el grupo 2 $6,9 \pm 0,48$ vs $7,1 \pm 0,48$. El coeficiente de variabilidad era más bajo en el grupo 2 $31,1 \pm 5,2$ vs $37,2 \pm 6,08$. El tiempo en SmartGuard es significativamente mayor en el grupo 2 $98,67 \pm 1,1\%$ vs $92,25 \pm 20,1\%$ y realizaban el cambio del equipo con mayor frecuencia en el grupo 2 cada $2,8 \pm 0,65$ días vs $3,2 \pm 0,96$ días.

Comentarios

Aunque el número de pacientes es pequeño parece que el grupo de nuestros pacientes que estaban previamente con BICI, respecto a los que estaban previamente con múltiples bolos, están menos tiempo en modo SmartGuard, cambian con menor frecuencia el equipo de infusión y reservorio y presentan un peor control glucémico.

SP2/d2-102 Diabetes/páncreas endocrino
DESCRIPCIÓN DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA

Álvarez Cabrerizo, A.; Jiménez Moreno, B.S.; Salcedo Lobato, E.; Lázaro Rodríguez, I.; Pérez Segura, P.; Garzón Lorenzo, L.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva más común en la población caucásica. Se trata de una enfermedad multisistémica causada por variantes patogénicas en el gen *CFTR*. La diabetes relacionada con la FQ (DRFQ) es una complicación frecuente en estos pacientes y tiene una forma de presentación distinta de la DM tipo 1 y 2. La causa principal de esta entidad es el déficit de insulina debido a la destrucción de islotes pancreáticos, que también se ve afectada por la inflamación e infección crónicas y agudas, que causan resistencia a la insulina de forma fluctuante y por el requerimiento calórico elevado debido al gasto energético aumentado y al riesgo de desnutrición.

Objetivos

El objetivo de este trabajo es describir el perfil clínico de los pacientes diagnosticados de FQ en un hospital de tercer nivel.

Material y método

Estudio descriptivo retrospectivo mediante revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de FQ con confirmación genética. Se incluyeron un total de 98 pacientes de los cuales se recogieron variables demográficas, genéticas, clínicas y resultados de pruebas complementarias.

Resultados

En nuestro centro se realiza seguimiento a 97 pacientes con diagnóstico de FQ, 47 mujeres (48,5%) y 50 varones (51,5%) con una edad media de $9,4 \pm 5,4$ años. En la sección de Endocrinología se sigue a 36 de ellos (37,1%), presentando algún tipo de alteración de la sobrecarga oral de glucosa (SOG) 20 pacientes (20,6%).

Entre las alteraciones de la SOG, encontramos 4 (20%) con alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG), 10 (50%) con alteración indeterminada de la glucosa (AIG) y 6 (30%) con DRFQ.

De los pacientes diagnosticados de DRFQ 5 son mujeres (83%) y 1 es varón (17%). La media de edad al diagnóstico de DRFQ es $13,5 \pm 2,6$ años. Reciben tratamiento con insulina un total de 9 pacientes con alteración de la SOG (45%), 4 de ellos sin diagnóstico de DRFQ, pero motivado por sus comorbilidades. Todos iniciaron tratamiento únicamente con insulina de acción lenta con una dosis inicial media

de 0,2 U/kg/día. En el momento actual, solo uno ha precisado combinar insulina de acción rápida y lenta para un adecuado control glucémico. A los 6 meses de inicio del tratamiento, se produjo una mejoría del IMC de +0,16 DE y un cambio medio en el valor de la HbA1c de -0,3% en los pacientes con DRFQ y de -0,2% en los pacientes con AIG.

Por último, destacar que en la sección de Endocrinología, se sigue también por otros motivos a 10 pacientes con FQ, 8 por talla baja (8%) y 2 por obesidad (2%).

Conclusiones

La FQ es una enfermedad multisistémica y la DRFQ es una complicación frecuente que condiciona el pronóstico de la enfermedad y que en ocasiones debuta en la edad pediátrica. Es importante un screening adecuado para poder realizar el diagnóstico e instaurar el tratamiento de forma precoz, ya que la insulinoterapia no solo afecta al metabolismo de los hidratos de carbono, sino que ha demostrado que participa en la estabilización de la función pulmonar y mejora el estado nutricional del paciente.

SP2/d2-103 Diabetes/páncreas endocrino
DIABETES MELLITUS SECUNDARIA A SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO

Garzón Lorenzo, L.¹; Álvarez Cabrerizo, A.¹; De Cos Igartua, M.²; Roche Gómez, A.¹; Pérez Segura, P.¹; Cruz Rojo, J.¹.

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

Introducción

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una microangiopatía trombótica que afecta predominantemente al riñón y se caracteriza por la tríada trombocitopenia, anemia hemolítica y fracaso renal agudo. La mayoría de los casos pediátricos son secundarios a una infección causada por *E. coli* productora de toxina *Shiga*. Una de las manifestaciones extrarrenales de la enfermedad es la diabetes mellitus debida a isquemia y necrosis pancreática, con una incidencia aproximada del 8% de los casos de SHU en niños. La necrosis afecta tanto a las células beta como alfa pancreáticas por lo que el tratamiento debe ser la insulina subcutánea en pauta basal-bolo teniendo en cuenta el mayor riesgo de hipoglucemia que presentan estos pacientes debido a la falta de glucagón.

Caso clínico

Niño de 5 años 3 meses sin antecedentes de interés que ingresa por cuadro de gastroenteritis aguda con deposiciones sanguinolentas. Presenta progresivo empeoramiento clínico en las primeras 48 horas con anemia, trombopenia de 44.000/μl y fracaso

renal agudo (creatinina 1,7 mg/dL, urea 70 mg/dL). Ecografía abdominal con datos de pancolitis grave. Ingresa en UCI con diagnóstico de síndrome hemolítico urémico. A los 8 días de ingreso en contexto de hemodiafiltración venovenosa y múltiples transfusiones presenta hiperglucemias de hasta 450 mg/dL por lo que inicia insulino terapia iv. a dosis máximas de 0,1 U/Kg/h durante 7 días. Controles glucémicos posteriores normales sin necesidad de tratamiento hasta 2 meses después cuando se detecta glucosuria. Se reinicia monitorización continua de glucosa tipo flash evidenciándose excursiones glucémicas postprandiales de hasta 230 mg/dL e hiperglucemias en ayunas > 126 mg/dL inconstantes. Se descarta la presencia de autoanticuerpos (anti-GAD, anti IA2) por lo que con diagnóstico de diabetes mellitus secundaria a SHU reinicia tratamiento con insulina ahora subcutánea con Detemir cada 12 horas.

Evolución

Tras 1 mes de tratamiento con insulina subcutánea no ha presentado eventos de hipoglucemia significativos. Presenta mejoría del perfil glucémico con tiempo en rango (70 -180 mg/dL) 100% sin hipoglucemias. Glucemia media 110 mg/dL. Coeficiente de variación 16,8%. Destaca la mejoría del IMC desde el inicio del tratamiento con insulina.

Conclusiones

La diabetes mellitus secundaria a síndrome hemolítico urémico es una complicación rara pero ampliamente descrita sobre todo en los casos de mayor gravedad, con un aumento de la tasa de letalidad del 23% en estos pacientes. Suele ocurrir en los primeros 14 días desde el inicio de los síntomas, pero se ha descrito desarrollo de diabetes mellitus no autoinmune hasta 10 años después de haber sufrido un síndrome hemolítico urémico. Por todo ello se debe realizar una monitorización glucémica estrecha durante la fase aguda de un SHU y tener un elevado índice de sospecha de desarrollo de diabetes mellitus en estos pacientes a largo plazo.

SP2/d2-104 Diabetes/páncreas endocrino DIABETES MELLITUS EN UN PACIENTE CON FALLO HEPÁTICO AGUDO RECURRENTE DEPENDIENTE DE FIEBRE (ILFS2 #616483) Y OSTEOPENIA IMPERFECTA

Lázaro Rodríguez, I.; Medina, E.; Álvarez, A.; Jiménez, B.S.; Garzón, L.; Sánchez, J.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción

La diabetes mellitus engloba diferentes trastornos heterogéneos que tienen en común la hiperglucemia persistente. Aunque la diabetes mellitus tipo 1 y 2 son las más frecuentes, existen múltiples síndromes genéticos que pueden asociar intolerancia a los hi-

dratos de carbono y diabetes. En este caso clínico se describe la aparición de diabetes en un paciente con una alteración genética compleja ya publicado previamente [*Characterization of a complex phenotype (fever-dependent recurrent acute liver failure and osteogenesis imperfecta) due to NBAS and P4HB variants. Francisco Javier Cotrina-Vinagre et al. Molecular Genetics and Metabolism, Volume 133, Issue 2, 2021, Pages 201-210*].

Descripción del caso

Adolescente de 16 años con diagnóstico de fallo hepático agudo recurrente dependiente de fiebre (ILFS2 #616483) y osteopenia imperfecta con alteraciones detectadas por secuenciación de nueva generación en dos genes: *NBAS* (variantes en heterocigosis compuesta) y *P4HB* (variante en heterocigosis).

Como antecedentes se trata de un RNT nacido por cesárea por malposición y fractura de fémur bilateral prenatal. Peso y talla bajos para edad gestacional. Durante su vida ha presentado múltiples fracturas patológicas y baja densidad mineral ósea que ha persistido pese a recibir tratamiento con bifosfonatos. Desde el punto de vista hepático ha tenido múltiples episodios de fallo hepático en contexto de cuadros febriles con elevación de transaminasas, hipoglucemia grave y coagulopatía con normalización analítica completa tras los episodios y habiéndose descartado otras causas de fallo hepático. Mejoría de estos episodios con la edad, presentando en los últimos años únicamente elevación de enzimas hepáticas durante los episodios febriles.

Durante su último ingreso en contexto de infección por virus respiratorio sincitial, insuficiencia respiratoria crónica y hepatitis aguda presenta hiperglucemia con cifras de hasta 340 mg/dL además de hiperglucemia en ayunas de hasta 140 mg/dL. Gasometría normal. No ha recibido fármacos hiperglucemiantes durante el ingreso. Episodios previos de hiperglucemia aislada coincidente con ingresos por hepatitis con glucemia normales en ayunas tras resolverse los mismos. Nunca ha precisado insulino terapia.

Se realiza determinación de HbA1c en rango de diabetes (8.7%). Se inicia tratamiento con análogo de insulina de acción lenta glargina a 0.2 U/kg/día (8 UI) que precisa aumento hasta 14 UI al alta (0.35 U/kg/día). Además, se pauta análogo de insulina de rápida asparta inicialmente de rescate y, durante el seguimiento tras el alta se deja pauta en desayuno. Se recomienda dieta baja en hidratos de carbono y se coloca sensor flash de glucosa.

Se sospecha inicialmente insulinoresistencia por IMC elevado y distribución de grasa a nivel abdominal. En la analítica, sin embargo, destaca insulina

baja (5.2 $\mu\text{U/mL}$) con péptido C normal (2.65 ng/mL) para una glucemia de 136mg/dL. Autoinmunidad pancreática negativa (Ac. Anti GAD65 0.5 IU/mL, Ac. Anti Tirocína fosfatasa IA2 4 U/mL, Ac. Anti transportador de Zinc 8 0.00 U/mL).

Conclusiones

En los pacientes descritos en la literatura con alteraciones en el gen *NBAS* y fenotipo de fallo hepático agudo recurrente dependiente de fiebre (ILFS2 #616483) está descrita la aparición de hipoglucemia durante los episodios de fallo hepático, pero no la hiperglucemia. Describimos la aparición de diabetes en un paciente previamente publicado con esta alteración genética y que presenta autoinmunidad pancreática negativa e insulinoopenia.

SP2/d2-105 Diabetes/páncreas endocrino ATENCIÓN A ADOLESCENTES CON DIABETES DE TIPO 1 EN LA TRANSICIÓN DE PEDIATRÍA A ADULTOS: RESULTADOS CLÍNICOS DURANTE 24 MESES DE SEGUIMIENTO

Romero Pérez, M.D.M.; Guerrero Vázquez, R.; Jiménez Crespo, B.; Serrano Olmedo, I.; Martínez Brocca, M.A.; Pérez González, E.

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

Introducción

La transición de pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) desde las unidades pediátricas a las unidades de adultos tiene lugar durante la adolescencia, siendo éste un período vital de potencial riesgo para desarrollo de efectos adversos (deterioro del control metabólico, aparición y progresión de las complicaciones crónicas, así como un mayor número de ingresos hospitalarios ocasionados por descompensaciones agudas). La atención durante la transición es reconocida como un componente clave del cuidado en los adolescentes con diabetes. La mayoría de los autores, así como diversas Sociedades científicas, coinciden en reconocer la necesidad de elaborar programas específicos, coordinados y estructurados que permitan llevarla a cabo de la forma más favorable posible.

Objetivos

Evaluar la puesta en marcha de un protocolo de transición (PT) de la edad pediátrica a la edad adulta en personas con DM1 implantado entre las Unidades de Endocrinología pediátrica y Endocrinología de adultos del Hospital Universitario Virgen Macarena.

Analizar las características clínicas, metabólicas, pérdidas de seguimiento e inasistencia a consultas durante los primeros 24 meses de atención en la Unidad de adultos.

Material y método

Estudio observacional descriptivo prospectivo, iniciado en marzo 2018. Criterios de inclusión: adolescentes con DM 1 mayores de 18 años considerados aptos para el proceso de transición. Se analizaron variables de control glucémico, porcentaje de pérdidas en el seguimiento, número absoluto de inasistencias a consulta en los 24 meses posteriores a la transferencia.

Resultados

En este PT se organiza todo el proceso de la transición, que se inicia un año antes de la transferencia, con reuniones previas y una consulta de atención compartida entre el Pediatra y el Endocrinólogo de referencia, antes de la transferencia.

50 adolescentes con DM tipo 1 (60 % mujeres); edad 18,76 (SD 0,63) y tiempo de evolución de 10,2 (4,26) años. 38 (76%) en régimen bolo basal y 12 (24 %) con sistemas de infusión continua de insulina o sistemas híbrido. El 66 % era portador de MFG en la visita conjunta. 42 (85%) y 29 (58%) llevan más de 12 y 24 meses, respectivamente, de seguimiento en adultos. Las variables de control glucémico en la consulta conjunta y los 24 meses de seguimiento fueron: HbA1c 8,14 (1,45) vs 8,01 (0,88) %; glucemia promedio 184,08 (41,53) vs 177,53 (18,41) mg/dL; CV 45,67 (7,35) vs 43,74 (5,46) %; %TIR 48,73 (12,66) vs 50,32 (19,00); %TAR 40,69 (18,76) vs 39,25 (13,99) y % TBR 7,2 (4,65) vs 5,42 (3,59); respectivamente (p ns para todos los pares de muestras). Se registraron 33 inasistencias a la consulta (12 faltaron a una, 2 a dos, 4 a tres, 1 a cuatro) y un total de 5 (10 %) pérdidas completas de seguimiento.

Conclusiones

La ejecución de un PT conjunto entre las Unidades pediátricas y de adultos, permite organizar este proceso de manera eficiente y coordinada.

El control glucémico se mantiene estable durante los primeros 24 meses.

La inasistencia a consultas y las pérdidas en el seguimiento continúan siendo áreas de mejora que precisan procedimientos de recaptación más efectivos.

SP2/d2-106 Diabetes/páncreas endocrino CARACTERIZACIÓN Y CONTROL METABÓLICO DE UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE ORIGEN MAGREBÍ CON DIABETES MELLITUS DE TIPO 1 Y COMPARACIÓN CON UNA POBLACIÓN CONTROL ESPAÑOLA

Dabad Moreno, M.J.¹; Ferrer Lozano, M.².

¹Hospital General Universitario de Albacete, Albacete, España; ²Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción

El aumento de la incidencia de diabetes tipo 1 en países del Magreb, con unas de las mayores incidencias a nivel mundial y asociando una reducción de la esperanza de vida significativa, pone de manifiesto la necesidad de caracterizar a la población en estos países. Sin embargo, los movimientos migratorios podrían provocar diferencias entre las características de la población migrante con respecto a la población tanto de los países de acogida como de origen. Así, se presenta una revisión de las características de la población pediátrica migrante magrebí con diabetes tipo 1 en nuestro entorno.

Objetivos

Caracterizar a la población en edad pediátrica de origen magrebí con diabetes tipo 1 en seguimiento en consultas de Endocrinología pediátrica y comparar sus datos epidemiológicos y clínicos con niños de origen español de la misma población.

Material y método

Estudio retrospectivo observacional sobre población menor de 19 años diagnosticada de diabetes tipo 1 en seguimiento en consultas de dos hospitales de la misma ciudad en septiembre de 2022 de origen magrebí y español y en tratamiento con múltiples dosis de insulina. Se han incluido como variables datos epidemiológicos, antropométricos y de control metabólico y resultados de análisis moleculares y bioquímicos. Se ha empleado estadística descriptiva y, para la comparación de datos cuantitativos, test paramétricos y no paramétricos mediante SPSS v.29. Se ha establecido la significación estadística en $p < 0,05$.

Resultados

Se analizaron un total de 171 pacientes, 34 magrebíes (19,9% del total) y 80 varones (46,8%). La edad media al diagnóstico es de $6,96 \pm 3,65$ años (media \pm DE) para los magrebíes y $8,07 \pm 3,29$ años para los de origen español ($p = 0,093$). La edad media en la última consulta es de $11,07 \pm 4,11$ y $13,35 \pm 3,26$ años, respectivamente ($p = 0,003$). El tiempo de evolución es de $4,14 \pm 3,18$ años para los de origen magrebí y $5,28 \pm 3,78$ años para los de origen español ($p = 0,113$). El 20,6% de los magrebíes y el 19,7% de los españoles presentan antecedentes familiares de diabetes tipo 1 ($p = 0,972$) y el 50% y el 29,2%, respectivamente, antecedentes familiares de diabetes tipo 2 ($p = 0,055$). Los magrebíes tienen mayor frecuencia de haplotipos DR4-DQ8 ($p = 0,019$). La monitorización de glucosa flash es la más extendida, con 31 magrebíes (91,2%) y 128 casos de origen español (93,4%), $p = 0,645$. La media de hemoglobina glicosilada en la última consulta es de $7,23 \pm 0,93\%$ en magrebíes frente al $7,48 \pm 1,19\%$ en españoles ($p = 0,234$), con porcentajes medios de tiempo en rango (TIR) del 56,42% en magrebíes y 55,98% en españoles ($p = 0,902$). Cumplen el objetivo de hemoglobina glicosilada $<7\%$ 13 niños/

adolescentes magrebíes (38,2%) frente a 42 españoles (30,7%), $p = 0,349$. El objetivo de TIR $>70\%$ se alcanzó en 8 magrebíes (23,5%) y 30 españoles (21,9%), $p = 0,870$. La microalbuminuria en 2 o más determinaciones es más frecuente en población magrebí: 17,6% frente a 3,6% ($p = 0,002$). La media de valores inferiores de vitamina D durante el seguimiento es de $13,38 \pm 7,05$ ng/mL para los magrebíes y $22,33 \pm 8,09$ ng/mL para los de origen español ($p < 0,001$). La Tabla recoge variables de control metabólico, monitorización de glucosa e insulino terapia en la última visita.

Conclusiones

Los datos de control metabólico de población pediátrica diabética magrebí con residencia en España son similares a las cifras de la población española con la misma terapia insulínica. Algunas complicaciones y comorbilidades (microalbuminuria y déficit de vitamina D) podrían estar asociadas con mayor frecuencia a la población pediátrica de origen magrebí.

Tabla I.

| | Magrebíes (n=34) | Españoles (n=137) | Valor de p* |
|--|--------------------|--------------------|-------------|
| HbA1c (n=170) — %, media (\pm DE) | 7,23 \pm 0,93 | 7,48 \pm 1,19 | 0,234 |
| Tiempo en un determinado rango de glucemia en mg/dl — %, media (\pm DE) | | | |
| 70-180 (n=164) | 56,42 \pm 18,94 | 55,98 \pm 18,12 | 0,902 |
| 181-250 (n=161) | 21,84 \pm 8,42 | 24,11 \pm 9,92 | 0,195 |
| >250 (n=158) | 16,66 \pm 15,45 | 16,4 \pm 14,00 | 0,969 |
| 54-69 (n=162) | 2,41 \pm 4,56 | 3,4 \pm 3,44 | 0,724 |
| <54 (n=159) | 0,85 \pm 1,77 | 0,56 \pm 1,10 | 0,300 |
| Glucosa media sensor (n=166) — mg/dl, media (\pm DE) | 173,82 \pm 40,26 | 176,45 \pm 37,05 | 0,604 |
| GMI (n=151) — %, media (\pm DE) | 7,48 \pm 0,97 | 7,45 \pm 0,82 | 0,955 |
| CV (n=159) — %, media (\pm DE) | 40,20 \pm 10,78 | 39,01 \pm 7,76 | 0,830 |
| Uso del sensor (n=160) — %, media (\pm DE) | 86,28 \pm 14,90 | 80,43 \pm 21,86 | 0,171 |
| Dosis total de insulina (n=158) — UI/kg/día, media (\pm DE) | 0,70 \pm 0,31 | 0,84 \pm 0,30 | 0,026 |
| Porcentaje de insulina en bolo (n=157) — %, media (\pm DE) | 56,16 \pm 15,94 | 54,25 \pm 14,38 | 0,460 |
| Porcentaje de insulina basal (n=157) — %, media (\pm DE) | 42,48 \pm 13,10 | 45,77 \pm 14,40 | 0,351 |

SP2/d2-107 Diabetes/páncreas endocrino IMPACTO DEL USO DE ASA SEMICERRADA EN EL CONTROL METABÓLICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS DE TIPO 1 EN GRAN CANARIA

Cabrera Guedes, M.F.; Novoa Medina, Y.; Caballero Fernández, E.I.; González Perera, M.A.; Quintero González, S.; Domínguez García, Á.

Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España.

Introducción

El control metabólico de los pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) continúa siendo un reto.

En los últimos años ha habido un gran avance en el desarrollo de los sistemas integrados de infusión continua de insulina (ISCI) y monitorización continua de glucosa (MCG), mejorando el perfil metabólico de los pacientes, con reducción de los niveles de HbA1c y aumento del tiempo en rango, sin incrementar el tiempo en hipoglucemia.

Objetivo

Evaluar el impacto del uso de sistemas integrados de asa semicerrada en el control metabólico de pacientes pediátricos diagnosticados de DM1 en nuestro hospital.

Material y métodos

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo. Se incluyeron pacientes en los que se sustituyó el tratamiento con múltiples dosis de insulina por bombas de infusión continua de insulina conectadas con sistemas de monitorización continua de glucosa en asa semicerrada. Para evaluar el control metabólico pre- y post- modificación del tratamiento, valoramos el valor medio de HbA1c, el tiempo en rango (70-180 mg/dL), tiempo en hipoglucemia (<70mg/dL), tiempo en hiperglucemia (>180 mg/dL) y coeficiente de variación (CV) en los meses pre y posteriores al inicio de ISCI.

Los sistemas utilizados fueron Minimed 780G® vinculado al sensor Guardian4 en menores de 6 años y Tandem t:slimX2® con sensor DexcomG6 en los mayores de 6 años.

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics 21. Utilizamos el test de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de los datos. Usamos la t de Student para muestras dependientes para evaluar diferencias en el control metabólico. El test de Wilcoxon se usó para variables no paramétricas. Se consideró significación estadística una p inferior a 0,05.

Resultados

Se analizaron los datos de 26 pacientes: 7 de ellos conectados al sistema Minimed 780G® (edad 2.8 ± 0.7 años) y 19 con el sistema Tandem t:slim X2 (edad 7.8 ± 2.8 años).

En los pacientes con Minimed 780G® (n = 7) se objetivó una reducción no significativa en la HbA1c tras 6 meses con ISCI (7.6% vs 6.8%; p = 0.3), un aumento significativo del tiempo en rango objetivo (55.1% vs 78.5%; p = 0.003) y, una disminución significativa del tiempo en hiperglucemia (43.2% vs 18%; p = 0.009). No encontramos variaciones significativas del tiempo en hipoglucemia (2.7% vs 2%; p = 0.27) ni del coeficiente de variación (38.6% vs 35.8%; p = 0.37).

En cuanto a los pacientes con Tandem T:slimX2 (n = 19) en control-IQ se observó una reducción sig-

nificativa de la HbA1c tras 6 meses con ISCI (6.8% vs 6.4%; p = 0.001), incremento significativo del tiempo en rango (68.1% vs 79.4%; p = 0.002) y una disminución significativa del tiempo en hiperglucemia (26.2% vs 19%; p = 0.009). No encontramos diferencias significativas en el tiempo en hipoglucemia (5% vs 7,2%; p = 0.1) ni en el coeficiente de variación (33.7% vs 31.9%; p = 0.065).

Conclusiones

Los resultados obtenidos muestran una mejora en el perfil metabólico de nuestros pacientes al cambiar la modalidad terapéutica de MDI a sistemas integrados de infusión continua de insulina, con mejoras estadísticamente significativas en los valores de la HbA1c (Tandem) y en el tiempo en rango e hiperglucemia en ambos sistemas. El tamaño muestral es una limitación para detectar cambios en algunos de los parámetros estudiados.

SP2/d2-108 Diabetes/páncreas endocrino DIABETES MELLITUS DE TIPO 1 EN LA EDAD PEDIÁTRICA. ¿HA AUMENTADO SU INCIDENCIA A CAUSA DE LA PANDEMIA DE COVID-19?

García González, M.; Poses Veiga, S.; Romero Pérez, M.D.M.; Jiménez Crespo, M.B.; Bermúdez Vega, J. A.; Del Solar Rico, J.

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

Introducción

La diabetes mellitus de tipo 1 constituye una de las patologías crónicas más prevalentes en niños. Se trata de una enfermedad autoinmune en la que intervienen factores genéticos y desencadenantes medioambientales. En el contexto de la pandemia por la COVID 19 se han publicado varios estudios en los que se ha demostrado la susceptibilidad de las células beta pancreáticas a la infección y replicación de SARS-CoV-2.

Objetivos

El objetivo principal de este estudio es determinar si durante el período 2020-2022 ha aumentado la incidencia de diabetes tipo 1 con respecto a los tres años previos a la pandemia. También se describen y comparan las características al debut de los pacientes en ambos períodos.

Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo de nuevos diagnósticos de diabetes tipo 1 en pacientes menores de 14 años en los períodos 2017-2019 y 2020-2022. Se analizan parámetros clínicos y epidemiológicos: edad, sexo, forma clínica de presentación, estacionalidad, tiempo de evolución de los síntomas cardinales, parámetros analíticos (pH venoso, péptido C, hemoglobina A1c), asociación con otras

enfermedades autoinmunes e infección por SARS-CoV-2 previa o en el momento del ingreso (PCR y/o Ag SARS-CoV-2).

Resultados

Entre 2017 y 2022 se han diagnosticado un total de 130 nuevos casos en nuestro hospital, 52 (40%) en el período 2017-2019 y 78 (60%) en 2020-2022, por lo que en este período hubo un total de 50% nuevos diagnósticos más respecto al previo. Respecto al sexo, en el primer período se diagnosticaron 26 varones (50%) y 26 mujeres (50%) y en el segundo 43 varones (55%) y 35 mujeres (45%). La edad de presentación se establece en tres grupos: menores de 4 años, de 4 a 9 años y de 10 a 13 años; en el período primero hubo un total de 12 (23%), 23 (44,3%) y 17 (32,7%) pacientes respectivamente y en el segundo 16 (20,5%), 24 (30,8%) y 38 (48,7%). En el período prepandemia debutaron 10 pacientes con cetoacidosis (CAD) grave (19%) y 13 pacientes (16,6%) en el período 2020-2022. Se detectaron otras enfermedades autoinmunes en 10 pacientes (19%) diagnosticados en el primer período y 13 (16,6%) en el segundo. Se diagnosticaron, respectivamente, en los periodos de enero-abril, mayo-agosto, septiembre-diciembre: 19 (36%), 18 (25%) y 15 (29%) pacientes en el período prepandemia y 25 (32%), 29 (38%) y 24 (30%) pacientes en el segundo período. Ninguno de los pacientes de nuestro estudio resultó positivo en las pruebas diagnósticas realizadas para COVID-19.

Conclusiones

Durante la pandemia COVID-19 y los años posteriores estudiados, se objetiva un incremento en la incidencia de diabetes tipo 1 respecto al período prepandemia analizado, de hasta un 50% más de diagnósticos en nuestro hospital. Este incremento de la incidencia es concordante con lo publicado en la literatura actual. Se mantiene la incidencia de presentación con CAD grave en ambos períodos. El grupo de edad al diagnóstico con mayor incidencia en los dos últimos años de estudio fue el de 10 a 13 años. No se observa un aumento de enfermedades autoinmunes asociadas ni un patrón estacional concreto. Los datos en la literatura respecto a la precipitación de DM1 por SARS-CoV-2 en la edad pediátrica son contradictorios. Se precisan estudios de cohortes con el fin de establecer asociaciones sólidas entre el SARS-COV-2 y el incremento en la incidencia del diagnóstico de diabetes tipo 1 en la edad pediátrica.

SP2/d2-109 Diabetes/páncreas endocrino IMPACTO DEL USO DE SISTEMA AVANZADO DE ASA CERRADA HÍBRIDA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES A LO LARGO DE 12 MESES

Pretel Echaburu, C.; Suarez Ortega, L.; Diaz Naderi, R.; Molina Giraldo, P.; Cardona Hernández, R.

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Unidad de Diabetes. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Esplugues de Llobregat, España.

Introducción

El uso de sistemas avanzados de asa cerrada híbrida (AHCL) se ha asociado a aumento del tiempo en rango (TIR) y reducción de la HbA1c, el tiempo de exposición a hipoglucemia y la variabilidad en niños, adolescentes y adultos con diabetes tipo 1.

Objetivos

Evaluar el impacto de un AHCL en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 en el control glucémico durante el primer año tras su puesta en marcha.

Personas y métodos

Estudio retrospectivo observacional que evalúa pacientes entre 7-18 años con diabetes tipo 1 previamente tratados con insulina en forma de múltiples inyecciones diarias (MDI) que inician terapia con sistema AHCL. Se recogieron datos demográficos, clínicos y datos relacionados con el tratamiento con MDI previo. Se evaluaron las métricas de control glucémico, HbA1c (y/o GMI) y la distribución de la insulina a las 2 semanas, al mes, a los 3, 6 y 12 meses tras el inicio del AHCL, comparando los resultados respecto al valor previo. Se realizó un análisis por subgrupos en función del valor de la HbA1c previa al AHCL (HbA1c \leq 7,5% vs $>$ 7,5%).

Resultados

Se incluyeron 78 pacientes (47% mujeres; edad media de 12,1 \pm 2,5 años). Para el 50% (N = 39) se consiguieron datos hasta los 12 meses del inicio de terapia con AHCL y para el 88% (N = 69) hasta los 6 meses. La cohorte incluida presentó una media de HbA1c 7,18 \pm 0,7% y una media del TIR 65,01 \pm 14,6% previo al inicio del sistema AHCL. La distribución de insulina, previo al inicio de la terapia AHCL, fue del 40,35 \pm 11,6% en forma de basal y del 60,22 \pm 10,57% en bolo. Los resultados obtenidos tras la comparación de las métricas de control glucémico a lo largo de los diferentes periodos observados en relación al valor inicial, se muestran a en la tabla 1. A los 3 meses del inicio del AHCL, la distribución de insulina fue la siguiente: basal (39,72 \pm 7,3%), bolo administrado por el usuario (40,57 \pm 14,4%) y bolo de autocorrección (11,51 \pm 4,8%). 6 pacientes presentaron episodios de cetosis, de los cuales, 2 fueron en forma de cetoacidosis. No se registraron eventos de hipoglucemia grave. Un paciente suspendió la terapia con AHCL por decisión propia.

Conclusión

Los resultados obtenidos muestran que a los 15 días se constata ya un aumento del TIR que se mantiene durante todo el periodo de observación, así como un descenso de la HbA1c que se mantiene a los 3 y 6 meses. Paralelamente se constató un

Tabla I.

| DESCRIPCIÓN DE LA MÉTRICA DE CONTROL GLUCÉMICO | | | | | | | | | | | |
|--|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|---------------|----------------|--------------|------|
| | HCL 15 días | | HCL 1 mes | | HCL 3 meses | | HCL 6 meses | | HCL 12 meses | | |
| HbA1c (%) | | | | | 6,70 (0,48) | | 6,80 (1,17) | | 7,01 (0,62) | | |
| TIR (%) | 76,05 (7,6) | | 79,60 (6,54) | | 78,24 (7,76) | | 76,02 (9,07) | | 74,66 (9,43) | | |
| GMI (%) | 6,69 (0,26) | | 6,59 (0,24) | | 6,63 (0,27) | | | | 6,79 (0,34) | | |
| COMPARACIÓN DE LA MÉTRICA DE CONTROL GLUCÉMICO RESPECTO EL VALOR INICIAL | | | | | | | | | | | |
| | HCL 15 días | p | HCL 1 mes | p | HCL 3 meses | p | HCL 6 meses | p | HCL 12 meses | p | |
| ΔHbA1c (%) | | | | | -0,47 (0,44) | 0,00 | -0,39 (1,19) | 0,01 | -0,10 (0,55) | 0,26 | |
| ΔCV | +0,16 (6,52) | 0,84 | -1,25 (6,99) | 0,15 | -0,38 (6,93) | 0,66 | +0,58 (7,36) | 0,54 | -0,27 (8,15) | 0,83 | |
| ΔTIR (%) | +11,46 (13,15) | 0,00 | +16,64 (14,24) | 0,00 | +14,24 (12,72) | 0,00 | +11,57 (13,77) | 0,00 | +10,31 (10,32) | 0,00 | |
| ΔTBR <70mg/dl (%) | -0,19 (3,86) | 0,68 | -0,58 (3,63) | 0,19 | -0,33 (4,28) | 0,53 | -0,40 (4,02) | 0,42 | -1,51 (4,39) | 0,03 | |
| ΔTAR >180mg/dl (%) | -13,04 (13,24) | 0,00 | 13,90 (13,22) | 0,00 | -12,03 (13,20) | 0,00 | -9,50 (14,98) | 0,00 | -10,38 (12,3) | 0,00 | |
| COMPARACIÓN DE LA MÉTRICA DE CONTROL GLUCÉMICO SEGÚN EL CONTROL METABÓLICO INICIAL | | | | | | | | | | | |
| | HCL 15 días | p | HCL 1 mes | p | HCL 3 meses | p | HCL 6 meses | p | HCL 12 meses | p | |
| HbA1c ≤ 7,5% | ΔHbA1c (%) | | | | -0,36 (0,37) | 0,00 | -0,31 (1,20) | 0,10 | -0,07 (0,57) | 0,53 | |
| | ΔTIR, % | +9,01 (11,22) | 0,00 | +13,44 (11,7) | 0,00 | +11,63 (11,18) | 0,00 | +9,81 (13,25) | 0,00 | +8,54 (9,44) | 0,00 |
| HbA1c >7,5% | ΔHbA1c, % | | | | -0,84 | 0,00 | -0,60 | 0,09 | -0,28 | 0,14 | |
| | ΔTIR, % | +19,93 | 0,00 | +27,33 | 0,00 | +24,07 | 0,00 | +18,07 | 0,00 | 18,14 | 0,01 |

descenso en el tiempo en hiperglucemia >180 mg/dL y el tiempo en hipoglucemia <70 mg/dL. En el grupo de HbA1c previa >7.5% se constató el mayor aumento inicial del TIR, así como el mayor descenso de la HbA1c.

**SP2/d2-110 Diabetes/páncreas endocrino
CETOACIDOSIS DIABÉTICA, NO SIEMPRE SE DEBE A LA DIABETES MELLITUS 1**

Cueto-Felgueroso Ferrero, P.; Tapia Oliva, C.; Caimari Jaume, M.; Martos Lirio, M.; Moratalla Jareño, E.; Morey Arance, R.

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España.

Introducción

La diabetes MODY 5 es un tipo inusual de diabetes (1-2%) que suele aparecer antes de los 25 años, ocasionada por mutaciones en el gen *HNF1B*. Existen más de 50 mutaciones descritas, pudiendo aparecer de novo o heredarse de forma autosómica dominante, siendo esto último lo más frecuente.

Asocia un alto riesgo de complicaciones microvasculares por lo que el tratamiento debe ser agresivo desde el inicio. Frecuentemente, aparecen anoma-

lías renales, así como afectación de otros órganos (hígado, aparato genital, etc.).

Descripción del caso

Paciente mujer de 13 años que acude a urgencias debido a clínica cardinal de un mes de evolución (poliuria, polidipsia, astenia y pérdida de peso), siendo diagnosticada de debut diabético precisando ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos por cetoacidosis hiperglucémica grave (pH 7,17, HCO3 9,5, glucemia de 487 mg/dL y HbA1c al debut 16,3 %); recibiendo inicialmente insulina intravenosa y posteriormente subcutánea.

Como antecedentes destaca la detección prenatal de una hiperecogenicidad bilateral renal en seguimiento por nefrología desde el nacimiento, observándose a los 18 meses de vida nefrocalcinosis bilateral.

A los 9 años, se halló la aparición ecográfica de un quiste renal aislado, asociando además alteraciones iónicas (hipercalcemia con tendencia a la hipocalciuria e hipomagnesemia en tratamiento); y una hipertransaminasemia en aumento de forma progresiva, en seguimiento por digestivo.

Ante los antecedentes presentados, se realiza un estudio genético, encontrándose una delección de aproxi-

madamente 1,76Mb de material genético procedente de la banda cromosómica 17q12 (que incluye el gen *HNF1B*), diagnosticándose de diabetes tipo MODY 5. Se efectúa estudio de segregación familiar, que es negativo, por lo que se cataloga como mutación de *novo*.

Al diagnóstico presenta un buen control metabólico, con valores de HbA1c en torno al 7%, recibiendo tratamiento con insulina a 0,24 UI/Kg/día. Desde el verano 2022 se observa un empeoramiento de su control metabólico con niveles de HbA1c > 8%, precisando dosis de insulina crecientes, siendo actualmente de 0,67 UI/Kg/día; así como un aumento de los niveles de transaminasas.

Aunque este subtipo asocia complicaciones microvasculares, en nuestro caso la paciente presenta una función renal y un fondo de ojo sin alteraciones.

Conclusiones

Las diabetes tipo MODY son un grupo heterogéneo de enfermedades pancreáticas, siendo fundamental realizar una correcta historia clínica y la realización de pruebas complementarias dirigidas, teniendo en cuenta los cuatro puntos clave para su sospecha: edad de presentación por debajo de los 25 años, grado de hiperglucemia, ausencia de autoanticuerpos pancreáticos y herencia familiar, aunque, como en nuestro caso, en ocasiones pueden existir mutaciones de *novo*, pudiendo llegar a ser hasta del 50% para este subtipo de MODY.

En relación a nuestro caso, la asociación de patología renal y endocrinológica debe hacernos sospechar una mutación en el gen *HNF1B*.

En cuanto al tratamiento, la rápida progresión hacia déficit de insulina debido a la afectación de los islotes pancreáticos, ocasiona que esta patología se comporte de manera similar a la Diabetes Mellitus tipo 1, precisando insulino terapia y justificando así, la presentación de clínica cardinal asociada a cetoacidosis, como en el caso de la paciente.

SP2/d2-111 Diabetes/páncreas endocrino CETOACIDOSIS DIABÉTICA NEONATAL: UN CASO EXCEPCIONAL

Corredor Andrés, B.¹; Remedios Mateo, L.¹; Rodríguez Santos, C.¹; González Gómez, B.¹; González-Valcárcel Espinosa, M.¹; Campos Barros, Á.².

¹Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España; ²NGEMM, IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz y CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER, U753) ISCIII, Madrid, España.

Introducción

La diabetes neonatal (DMN) es la aparición de hiperglucemia persistente, sin otra causa que lo jus-

tifique, durante los primeros seis meses de vida. Suele presentarse tras pasado el periodo neonatal, encontrándose en el 80% una causa monogénica. La clínica inicial varía desde pacientes asintomáticos hasta cetoacidosis (CAD). Presentamos un caso atípico de DMN con cetoacidosis grave en las primeras 24 horas de vida y peso normal al nacimiento, no descrito previamente.

Descripción del caso

Neonato varón a término con peso adecuado [3815 g (0.92 SD)] con pH y glucosa al nacimiento normal. Sin antecedentes de interés de padres sanos no consanguíneos.

Ingres a las 20 horas de vida por distrés respiratorio, palidez y letargia. Se estabilizó con soporte respiratorio nCPAP, expansión con salino isotónico y antibioterapia. Hiperglucemia inicial (>685 mg/dL), acidosis metabólica (pH 7.10, pCO₂ 12 mmHg, bicarbonato 3.8 mmol/L) y cetonemia capilar (6.1 mmol/L). β-hidroxibutirato 8 nmol/L; insulina < 0.2 uUI/mL; péptido-C 0.10 ng/mL (1.10-4.40 ng/mL), ácidos grasos libres 1.88 mmol/L (0.10-0.60 mmol/L). Ante los resultados y tras descartar otras causas de hiperglucemia, se inició tratamiento con insulino terapia intravenosa (0.025 UI/kg/h).

En cuanto a la fluidoterapia, presentaba poliuria osmótica; sin datos clínicos de deshidratación. Tuvo una pérdida de peso del 6.5% respecto al nacimiento, fisiológica dentro de las primeras horas de vida. Por todo ello, el ritmo de reposición se calculó reponiendo el exceso de diuresis por encima de 2 mL/kg/h. Tras 6 horas de fluidoterapia isotónica, se iniciaron aportes de glucosa para mantener glucemias en rango (150-200 mg/dL). No presentó ninguna alteración electrolítica, precisando 1.5 mEq/kg/día de acetato potásico. Se monitorizó la saturación regional de oxígeno cerebral mediante NIRS sin cambios durante el tratamiento y con ecografía cerebral normal. La cetoacidosis se resolvió en 20 horas. Se amplió estudio con ecocardiograma, ecografía abdominal y estudio genético mediante NGS dirigida de 482 genes asociados a disglucemias que incluye todos los genes conocidos implicados en la DMN (*ABCC8*, *EIF2AK3*, *FOXP3*, *GATA4*, *GATA6*, *GCK*, *GLIS3*, *HNF1B*, *IER3IP1*, *INS*, *KCNJ11*, *MNX1*, *NEUROD1*, *NEUROG3*, *NKX2-2*, *PAX6*, *PDX1*, *locus PLAGL1/HYMAI*, *PTF1A*, *PTF1A enhancer*, *RFX6*, *SLC19A2*, *SLC2A2*, *WFS1* y *ZFP57*).

Evolución

A los 12 días de vida se inicia infusión continua de insulina subcutánea integrada con sistema CGM. Se usó insulina lispro diluida 1:5. Se mantuvo con adecuado control glucémico únicamente con insulina basal ~ 0.8 U/kg/día (imagen). No se detectaron variantes patogénicas en los genes conocidos implicados en DMN, identificándose únicamente 4 variantes de

significado incierto (VUS) en PKLR, CP, CBS (origen paterno) y PKD1 (origen materno), todos ellos asociados ontológicamente con la DMN transitoria.

A los 6 meses de vida coincidiendo con la alimentación complementaria deja de precisar insulinoterapia de forma progresiva, clasificándose de DMN transitoria.

Conclusiones

El manejo de la CAD neonatal con fluidoterapia isotónica parece seguro. En cuanto al ritmo de reposición de fluidoterapia se debe tener en cuenta el porcentaje de pérdida peso fuera del proceso fisiológico e ir reponiendo las pérdidas. Una vez resuelta la CAD es de gran importancia el inicio de sistema integrado para minimizar el riesgo de hipoglucemia, por su impacto negativo en el neurodesarrollo.

La genética juega un papel crucial, pudiendo cambiar el manejo terapéutico en el caso de presentar mutación en canales KATP, ante la ausencia de resultado patogénico se debe continuar con insulina.

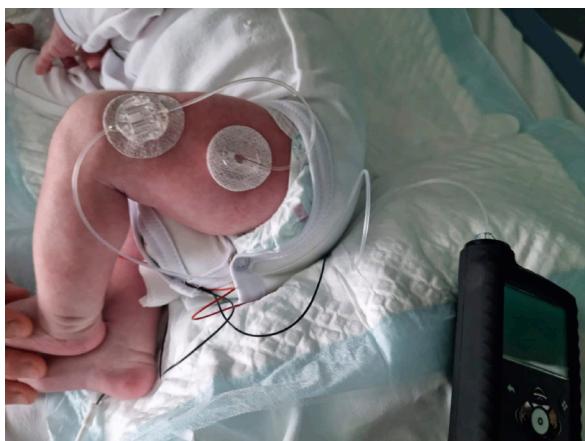


Figura 1.

SP2/d2-112 Diabetes/páncreas endocrino ¿CÓMO SON NUESTROS PACIENTES ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS DE TIPO 1?

Sánchez- Dehesa Sáez, R.; García- Quijada Gómez-Roso, M.; Muñoz Aranda, A.; Gómez Manchón, M.; Fuentes Muñoz, I.; Iglesias Irigaray, A.

¹Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España.

Introducción

En los últimos años la aplicación de las nuevas tecnologías a la DM1 ha permitido mejorar el control glucémico de los pacientes. Las recomendaciones actuales son más estrictas con límites de HbA1c <7% y tiempo en rango 70-180 mg/dL mayor al 70%. Sin embargo, no es común que nuestros pacientes adolescentes logren estos objetivos.

Objetivos

Describir las características clínicas y de control glucémico de pacientes adolescentes con DM1. Evaluar las posibles diferencias según grupos de edad.

Material y métodos

Se realiza un estudio observacional descriptivo y analítico a través de la revisión de historias clínicas de pacientes con DM1 de edades comprendidas entre los 12 y 17 años que mantienen seguimiento en consulta de endocrinología pediátrica. Dividimos los pacientes en dos grupos: grupo 1 (12- 14 años) y grupo 2 (15- 17 años).

Analizamos los datos de control glucémico obtenidos en los últimos 90 días a través de la plataforma LibreView.

Las variables recogidas fueron: edad, edad al debut, tiempo de evolución de enfermedad, sexo, HbA1c, glucosa promedio, tiempo en rango (TIR), coeficiente de variación (CV), uso del sensor, dosis de insulina, porcentajes de: hiperglucemias 180-250 mg/dL, hiperglucemias >250 mg/dL, hipoglucemia 54- 70 mg/dL e hipoglucemias <54 mg/dL, obesidad (IMC/DS), enfermedades asociadas, ingresos por descompensación y seguimiento en salud mental.

El análisis estadístico se realizó con SPSS.21.

Resultados

Se recogieron 57 pacientes. La edad media es de 15 años, con edad media al debut de 8 años y tiempo medio de evolución de 6,98 años. El 52,6% son varones. Las medias observadas son: TIR 60,64%, tiempo en hiperglucemia > 180 mg/dL: 38,5 %, hipoglucemias 54- 70 mg/dL: 3,62%, hipoglucemias < 54 mg/dL: 0,4%, HbA1c 7,24%, uso del sensor 74,88% y CV 37,33%.

Los valores de HbA1c, glucosa promedio, TIR e hiperglucemias >250 mg/dL fueron significativamente peores en el grupo 2.

El uso de sensor, hipoglucemia y CV fueron similares en ambos grupos.

El 21% presenta obesidad (DE 2,93). 22 pacientes (38%) mantienen seguimiento en salud mental, de los cuales el 58 % son obesos (p 0.01).

El 14% de nuestros pacientes presentan tiroiditis, el 3,5 % celiacía.

El 12% ha tenido algún ingreso por descompensación metabólica. Estos son más frecuentes en el grupo 2 (p 0,03), presentando el 5,7% de ellos tres ingresos.

De los pacientes en seguimiento por salud mental, el 4,5 % ha presentado algún ingreso por descompensación.

sación metabólica ($p < 0.04$). Encontramos además, diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias de HbA1c en el grupo en seguimiento por salud mental ($7,6 \pm 1.4$ DS) frente al que no mantiene seguimiento ($6,9 \pm 0,8$ DS) ($p < 0.02$).

No se encontraron diferencias al relacionar el seguimiento por salud mental con los años de evolución de la enfermedad ni con el tiempo de uso del sensor.

Conclusiones

- Es fundamental una educación diabetológica adecuada, en especial en nuestros pacientes adolescentes para optimizar el uso de tecnologías aplicadas a la DM1.
- En nuestra muestra el TIR es inferior al recomendado. Debemos incidir además en las correcciones de las hiperglucemias y en el uso del sensor.
- Los pacientes del grupo 2 presentan peor control glucémico y más ingresos por descompensación.
- Encontramos peor control metabólico y mayor incidencia de obesidad en los pacientes con DM1 en seguimiento por salud mental.

SP2/d2-113 Diabetes/páncreas endocrino
CONDUCTAS DE RIESGO EN NUESTROS ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS DE TIPO 1
García-Quijada Gómez-Roso, M.; Sánchez-Dehesa Saez, R.; Fuentes Muñoz, I.; Muñoz Aranda, Á.; Gómez Manchón, M.; Navarro Coronado, I.

Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España.

Introducción

La adolescencia es una etapa de transición entre la infancia y la adultez, donde, característicamente, existen cambios tanto en el ámbito biológico como psicosocial. Los pacientes en esta edad incrementan su autonomía progresivamente, pasando una mayor parte del tiempo libre con sus amigos sin sus cuidadores habituales.

En el 2021 en España, consumieron alcohol, al menos una vez en el año, un 70,5% de los adolescentes sanos y un 24% fumaron tabaco. Nuestros pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), invierten mucho tiempo con sus amigos, por lo que están igual de expuestos al consumo de tóxicos o a la mala alimentación.

Por otro lado, se estima una prevalencia de problemas de salud mental entre un 15-25% de todos los adolescentes en nuestro país. La existencia de una enfermedad crónica como la DM1, predispone a una mayor vulnerabilidad a la aparición de trastornos de la salud mental.

Objetivos

El objetivo de este estudio es establecer la prevalencia del consumo de tóxicos en adolescentes con DM1, la autonomía en el manejo de su diabetes y cómo les afecta su enfermedad de cara a afrontar los problemas típicos de la adolescencia.

Material y métodos

Se ha realizado un estudio observacional descriptivo por medio de encuestas anónimas entregadas a los adolescentes con DM1 entre 12 y 17 años que acudían a la consulta de endocrinología pediátrica. Las variables recogidas fueron: edad, sexo, consumo de alcohol (frecuencia y edad de inicio), consumo de refrescos azucarados, consumo de tabaco y otras drogas, control glucémico cuando salen con sus amigos, deporte, ingesta de comida rápida, sentimientos de tristeza y confianza en el equipo de consulta para resolver las dudas que puedan surgirles.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS.

Resultados

25 adolescentes con DM1 contestaron la encuesta. El 68% son varones con edad media de 15 años. Un 28% consume alcohol, con una edad media de inicio de 13,8 años. El 43% de los consumidores son mujeres. La mayoría (92%) tienen un consumo muy puntual (2-3 veces al año). El 83% de los diabéticos que consumen alcohol, lo hacen sin mezclarlo con refrescos azucarados y el 16% no se controla la glucemia tras haber bebido. Además, un 20% ha fumado tabaco y, de estos, un 40% también ha consumido cannabis.

El 80% refiere estar pendiente del control glucémico, a pesar de estar con sus amigos, y el 92% no tiene reparos en hacerse controles capilares o en administrarse insulina delante de sus iguales. Sin embargo, 4 pacientes de la muestra (16%) se han sentido excluidos alguna vez por ser diabéticos.

El 68% de los pacientes realizan un deporte regularmente. El 44% consume comida rápida al menos una vez por semana.

El 84% refiere haberse sentido triste en los últimos meses por distintas causas, siendo en el 20% de los casos debido a su enfermedad. 8 pacientes (32%) han estado en seguimiento por parte de salud mental. El 96% de los pacientes se siente cómodo preguntando sus dudas al personal del equipo de endocrinología.

Conclusiones

Los adolescentes diabéticos están expuestos a las mismas conductas de riesgo que el resto de los adolescentes. Debemos tener cuenta este hecho

para ofrecer la mejor educación y apoyo a nuestros pacientes.

En nuestros pacientes diabéticos el consumo de alcohol es inferior al observado en adolescentes sin diabetes.

SP2/d2-114 Diabetes/páncreas endocrino
A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO: DIABETES MELLITUS NEONATAL AUTOINMUNE

Acosta Cárdenas, J.; Massache Young, C.; Muzzio Prott, L.; Bohórquez Velasco, M.; Ramírez Ruiz, R.; Martínez, M.L.

Hospital de niños Dr Roberto Gilbert, caso clínico, Ecuador.

Introducción

La Diabetes mellitus neonatal (DMN) síndrome heterogéneo monogénico raro, incidencia 1 por cada 220000 nacidos vivos, RN término BPEG- RCIU (déficit de insulina- factor de crecimiento durante 3er trimestre de embarazo), caracterizado por hiperglicemia aguda, glucosuria, poliuria osmótica, gran deshidratación, cetosis, cetoacidosis, ausencia de autoinmunidad B detectable y péptido C bajo o indetectable. Por otra una causa de esta enfermedad no autoinmune encontramos el síndrome IPEX (inmunodesregulación - poliendocrinopatía - enteropatía ligada al X) considerando probable este diagnóstico en nuestra paciente.

Caso clínico

Paciente femenina de 24 días de vida ingresa por cuadro clínico de 3 días de evolución caracterizado irritabilidad, disminución de la succión, poliuria y deshidratación. A natales producto de segunda gesta de padres no consanguíneos, nació a término 37 SG, parto domiciliario. APF no refiere.

Paciente en malas condiciones generales, al ingreso hemoglucoest (HGT) 50 mg/dL es abordado como sepsis tardía, presenta al 3er día de hospitalización hiperglicemia 500 mg/dL persistente, que requirió uso de infusión de insulina regular (0.04- 0.05 UI/kg/h) por más de 15 días.

Laboratorio

hg glicosilada 8.6%, péptido-C 0.2 glucosa 545 , orina glucosuria sin cetonuria, por requerir más de 15 días de insulino terapia se solicitan anticuerpos anti-glutamato decarboxilasa 56 UI/mL (positivo mayor de 5), anticélulas de los islotes 72 UI/mL (positivo mayor de 10), antiperoxidasa y antitiroglobulina negativos.

Se inicia durante seguimiento insulino terapia con análogo ultrarrápido (aspártica) lo cual a pesar de dilución se asociaba a episodios de hipoglicemia, presente progreso de peso, por alta variabilidad se ini-

cia análogo de acción prolongada (insulina glargina) lo cual permitió glucosas entre 75 mg/dL a 240 mg/dL, con buena tolerancia oral y progreso de peso. Se encuentra en seguimiento por consulta externa cada 15 días para educación en diabetes y manejo de variabilidad glucémica.

Conclusiones

La diabetes mellitus neonatal al ser una entidad poco frecuente nos enfrenta a desafíos durante diagnóstico y seguimiento, es la primera vez que tenemos en nuestro hospital un caso de diabetes mellitus neonatal con anticuerpos pancreáticos positivos, dentro de las limitaciones que enfrentamos fue no contar con sistemas de monitoreo continuo de glucosa , ni microinfusoras de insulina, pero logramos respuesta favorable y progreso de peso y talla, somos conscientes que nuestra paciente requiere estudio molecular para su diagnóstico correcto y seguimiento en conjunto además por inmunología.

SP2/d2-115 Diabetes/páncreas endocrino
EDEMA INSULÍNICO: COMPLICACIÓN POCO FRECUENTE DEL TRATAMIENTO CON INSULINA

Martínez García, R.¹; García Zarzuela, A.²; Fernández Bravo, C.²; Baena Palomino, C.¹.

¹*Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España;*

²*Hospital Punta de Europa, Algeciras, España.*

Introducción

El edema insulínico es una complicación poco frecuente que ocurre tras los primeros días o semanas de iniciar el tratamiento con insulina o tras la optimización de este. Puede afectar a miembros inferiores (MMII) o cursar de forma generalizada, asociando ascitis y/o derrame pleural bilateral. La incidencia en niños es desconocida, aunque más frecuente en mujeres y pacientes con pérdida importante de peso al inicio de la enfermedad. Algunos estudios describen mayor incidencia con dosis de insulina mayores de 1 UI/kg/día.

Se desconoce el mecanismo fisiopatológico exacto por el que se produce, pero se postula un aumento de la permeabilidad capilar con extravasación de agua y albúmina a los tejidos por hiperglucemia mantenida, el aumento de ADH y aldosterona de forma transitoria y la acción directa de la insulina sobre el túbulo renal originando retención de sodio y agua.

El tratamiento es conservador, reduciendo la dosis de insulina cuando sea posible. El uso de diuréticos es controvertido. En casos graves se ha probado el tratamiento con efedrina, IECA y verapamilo, con resultados dispares.

Descripción del caso

Niña de 11 años, sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés, que acude al servicio de urgencias

por clínica de pérdida de peso de hasta 12 kilos, poliuria, polidipsia y polifagia de 6 meses de evolución. A su llegada presenta glucemia capilar de 437 mg/dL y CC (Cuerpos Cetónicos) de 5.3 mg/dL. Se inicia expansión de SSF a 10 mL/Kg y perfusión de insulina IV, precisando ingreso en UCI-P durante 48 horas por CAD grave. Tras presentar negativización de CC y mejoría clínica y analítica se pasó a insulino-terapia subcutánea, dándose de alta a los 6 días con DTI de 1.15 UI/Kg/D.

En consulta de revisión a las dos semanas del debut presenta edemas bilaterales en MMII sin fovea, con pulsos simétricos. No edemas a otros niveles. La familia refiere una semana de evolución de los edemas, sin predominio horario y sin antecedentes de traumatismo.

Resto de la exploración anodina, sin signos de dificultad respiratoria, ascitis ni organomegalias y constantes en rango de normalidad (T.A. 105 mmHg (p49, -0.04 DE), 71 mmHg (p78, 0.79 DE)).

Entre las pruebas complementarias se realiza analítica sanguínea en la que destaca glucosa 154 mg/dL, creatinina 0.63 mg/dL, y urea 42 mg/dL (en descenso con respecto a controles previos al alta), analítica de orina con creatinina 13.8 mg/dL y sodio 48 mEq/L, electrocardiograma que resulta normal y ecocardiografía en la que se aprecia válvula mitral levemente displásica, sin prolapso ni estenosis, con una insuficiencia moderada que llega hasta techo auricular con buena función y contractilidad. Ecocardiografías previas normales. No datos de insuficiencia cardiaca ni de edema de origen alérgico. Se decidió ingreso hospitalario con manejo conservador, siendo dada de alta a los días con resolución de los edemas y mejoría de la insuficiencia mitral.

Conclusiones

El edema insulínico es un diagnóstico de exclusión y su manejo es conservador. Nuestra paciente presentó insuficiencia mitral, no descrito en la bibliografía consultada aunque no realizada ecocardiografía en todos los casos. No derrame pleural visible ECO. Como en casos descritos en la bibliografía, nuestra paciente presentó gran pérdida de peso al debut y el edema apareció tras el inicio de la insulina subcutánea, resolviendo a la semana aproximadamente.

SP2/d2-116 Diabetes/páncreas endocrino ANÁLISIS DE LOS INGRESOS POR DIABETES MELLITUS EN MENORES DE 15 AÑOS DURANTE EL PERÍODO 1993-2020 EN UNA PROVINCIA

De La Torre Santos, S.I.; Soltero Carracedo, J.F.; Macías Panedas, A.; Jiménez Hernández, E.M.; Martín Iranzo, N.M.; Sánchez Calvo, B.

Complejo Asistencial de Palencia, Palencia, España.

Introducción

La diabetes mellitus en la infancia es un proceso potencialmente grave que puede motivar el ingreso hospitalario, tanto al inicio en forma de debut diabético, como en el caso de descompensaciones.

Objetivos

Determinar las características de los pacientes diabéticos menores de 15 años hospitalizados durante el periodo 1993-2020.

Material y métodos

Análisis descriptivo de los pacientes hospitalizados con diabetes mellitus menores de 15 años entre los años 1993-2020. Se ha seleccionado a todos los pacientes con el diagnóstico diabetes (CIE-9 y CIE-10) como código principal. Se realizó un análisis de regresión de Joinpoint para valorar la tendencia a lo largo del tiempo y un análisis de Cosinor múltiple para estimar la ritmicidad.

Resultados

El número de ingresos analizados fue de 202. El 98% correspondió a Diabetes Mellitus tipo 1, siendo el 67% por debut diabético. El 54% fueron varones y el 64% pertenecía a ámbito urbano. En el debut diabético la media de edad en años fue $8,8 \pm 3,8$ DE, mientras que en los reingresos fue $10,3 \pm 3,6$ DE ($p = 0,009$). La media de estancia en días fue de $7,5 \pm 3,8$ DE para el debut y $4,6 \pm 3,5$ DE en los reingresos ($p < 0,001$). Para valorar la evolución a lo largo de los años, se dividió el análisis en dos periodos: 1993-2010 (período 1) y 2011-2020 (período 2). Se encontró diferencia estadísticamente significativa en la media de estancia en días: $8,1 \pm 4$ DE en el periodo 1, frente a $6,5 \pm 2$ DE en el periodo 2 ($p = 0,004$). Sin embargo, no hubo diferencia en la edad al debut: $8,6 \pm 4$ DE en el primer periodo y $9,2 \pm 3$ DE ($p = 0,4$) en el segundo. La mayoría (93,7%) ingresaron con carácter urgente (97,1% de los debuts y el 86,6% de los reingresos). En el análisis de regresión log-lineal de Joinpoint de ingresos por debut ajustados por edad no existe cambio de tendencia, con un porcentaje anual de cambio de 1,2%. (IC 95%: -0,8 a 3,2; $p = 0,2$) Se realizó un análisis de transformada rápida de Fourier para valorar los periodos dominantes de los meses de debut diabético en la serie estudiada y se evaluó un modelo de ritmo estacional con análisis de Cosinor de múltiples periodos (28 12 6), encontrándose un ritmo semestral estadísticamente significativo ($p = 0,007$); con acrofases el 18 de marzo y 18 de septiembre y batifases el 17 de junio y 17 de noviembre. No existen diferencias en el día de la semana de ingreso ni de alta.

Conclusiones

En nuestra provincia, el número de ingresos por debut diabético no muestra cambio de tendencia a lo largo de los años. Tampoco se ha encontrado diferencia en la edad al debut. La duración de la es-

tancia hospitalaria ha experimentado una reducción en la última década. Se han visto picos de ingreso estacionales próximos a los equinoccios de primavera y otoño.

SP2/d2-117 *Tiroides*

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-ANALÍTICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW

Ribes Cajas, P.¹; González Cabaleiro, I.²; Marín Del Barrio, S.³; Suárez Ortega, L.¹; Casano Sancho, P.¹; Amat Bou, M.¹.

¹Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España; ²Hospital General de Vigo (Álvaro Cunqueiro), Vigo, España; ³Hospital Sant Joan de Deu, Esplugas, España.

Introducción

La enfermedad de Graves Basedow (EGB) es infrecuente en niños, sin embargo, es la 1.^a causa de hipertiroidismo en la infancia. El tratamiento de elección es el farmacológico con antitiroideos (ATD) aunque, comparado con población adulta, la tasa de remisión es baja.

Objetivos

Describir las características clínico-analíticas al diagnóstico y durante la evolución en pacientes con EGB en edad pediátrica, así como la frecuencia de remisión.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de EGB en un hospital de tercer nivel durante 2012-2022. Se recogieron variables clínico-analíticas al diagnóstico y durante el seguimiento. Se consideró remisión si se mantenía eutiroidismo tras 12 meses sin tratamiento ATD y ausencia de recaída durante el seguimiento.

Resultados

Se obtuvieron 36 pacientes diagnosticados de EGB (78% mujeres; 12,5 ± 2,8 años, rango 5,8-16,7). Al diagnóstico, todos presentaban niveles de T4 libre (LT4) y/o T3 libre (LT3) elevadas con TSH suprimida y TRAb positivos (> 1,58 U/L; 12,6 ± 11 DE U/L). El 80% había iniciado pubertad (38%; Tanner V), 92% presentaba bocio y 38% oftalmopatía. Todos los pacientes recibieron tratamiento con metimazol (dosis media al diagnóstico 0,42 ± 0,15 mg/kg/día; a los 6 meses 0,2 ± 0,17 mg/kg/día), no hubo efectos adversos graves. El 36,1% precisó asociar tratamiento con levotiroxina (tiempo inicio tras metimazol 4,1 ± 3 meses), por dificultades para mantenerse eutiroides. No se encontraron diferencias en la dosis de metimazol entre este grupo y el que no utilizó terapia combinada. A los 3 meses del inicio del tratamiento, 8,6% persistían hipertiroideos (LT4 >25 pmol/L) y

36,1% mantenían niveles suprimidos de TSH (<0,01 mU/L), mientras que al año ningún paciente permanece con LT4 alta. En 77,7% de los casos se negativizaron los TRAb con ATD a los 13,6 ± 9 meses. Del 22% que no negativizaron, 5 recibieron radioyodo y 3 siguen con ATD (evolución < 24 meses).

Del total de pacientes con seguimiento > 3 años (n = 26), en el 57,7% se pudo suspender el tratamiento tras un promedio de 37 ± DE 14 meses, y un 30,7% precisó tratamiento definitivo por: recaída (n = 5), falta de adherencia (n = 2) o efectos adversos (n = 1). Tras suspender el tratamiento, el 30,7% presentó recaída y en el 9%--> 26,9% se consiguió remisión (Figura 1). No hubo diferencias entre el grupo que presentó remisión y recaída tras suspender ATD, con respecto a la edad, sexo, duración del tratamiento, dosis ATD o niveles TRAb al diagnóstico. Sin embargo, hubo diferencias significativas (p = 0,03) en cuanto al uso previo de tratamiento combinado con levotiroxina, asociándose a recaída. Finalmente, el 46,1% requirió tratamiento definitivo y el 26,9% continúan con ATD.

Conclusiones

En nuestra cohorte de pacientes con EGB, la tasa de remisión fue similar a la descrita en la literatura con una duración media de tratamiento de 3 años. Aunque los estudios publicados son muy heterogéneos, el tratamiento prolongado con ATD se relaciona con tasas más altas de remisión, sin embargo, en nuestra serie no podemos demostrar esta relación. No se ha podido identificar factores pronósticos de recaída, probablemente por el número limitado de pacientes. Actualmente, se prefiere evitar el tratamiento combinado con metimazol y levotiroxina por los efectos secundarios asociados al uso de dosis altas de metimazol, sin embargo, en nuestra serie no hemos encontrado diferencias significativas en la dosis utilizada.

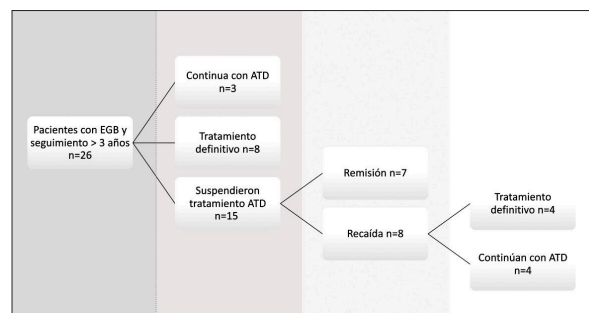


Figura 1.

SP2/d2-118 *Tiroides*

LA HIPOTIROXINEMIA DE LA PREMATURIDAD. ¿HASTA DÓNDE LLEGA LA INMADUREZ TIROI-DEA?

Grau Bolado, G.¹; Serrano Costa, L.²; Rodríguez Serna, A.³; Ferrero Saiz, N.⁴; Vela De Sojo, A.¹; Rica Echevarría, I.¹.

¹Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Cruces. BIOCRUCES. CIBERER, Barakaldo. Bizkaia, España; ²Pediatría. Hospital Universitario Cruces, Barakaldo. Bizkaia, España; ³Neonatología. Hospital Universitario Cruces, Barakaldo. Bizkaia, España; ⁴Laboratorio Normativo de Salud Pública del Gobierno Vasco, Zamuio. Bizkaia, España.

Introducción

La hipotiroxinemia del prematuro refleja la pérdida del soporte tiroideo materno y la inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo. Factores frecuentemente asociados a la prematuridad (enfermedad, medicaciones, exceso/defecto de yodo) contribuyen a mantenerla. Ajustar los valores de T4L a la edad gestacional (EG) es fundamental para un adecuado diagnóstico diferencial (enfermo eutiroideo e hipotiroidismo central) y para valorar la necesidad de tratamiento. Recientes publicaciones consideran en esta población valores de normalidad de T4L superiores a los habitualmente utilizados en la clínica y se indica que éstos debieran igualarse con los a término ya a las 4-6 semanas de vida.

Objetivos

Valorar diferencia al modificar los puntos de corte de T4L definitorios de hipotiroxinemia y evaluar la diferencia que conlleva en la evolución de grandes prematuros.

Material y métodos

Estudio retrospectivo de los nacidos < 33 semanas y/o < 1500 gramos en un hospital terciario durante 2021 (n = 53). Se recogieron variables clínicas perinatales y hormonales (T4L y TSH, a las 2 y 4 semanas de vida). Se recogieron los resultados del cribado de hipotiroidismo congénito (T4T y TSH) al 5º-7º día y a los 14-16 días de vida. Se consideró la presencia de enfermedad (ventilación mecánica/uso

de inotrópicos/sepsis/necesidad de corticoides/HIV grado III-IV) a las 2 y 4 semanas de vida. Se excluyeron 2 fallecidos antes de las 24 horas de vida.

Se definió hipotiroxinemia (T4L baja y TSH < 10 mUI/L) estableciendo 2 subgrupos según el punto de corte para T4L, en la analítica realizada a las 2 y 4 semanas de vida:

- Grupo 1: T4L < 0,8 ng/dL (opción tradicional).
- Grupo 2: T4L < 1 DE para la media en < 27 semanas (T4L 0,95 ng/dL y 1,1 ng/dL a las 2 y 4 semanas de vida según bibliografía reciente).

Resultados

En el grupo 1 la hipotiroxinemia se relacionó a las 2 semanas (4 niños) con la EG, con cifras bajas de T4T en el cribado y con las cifras de T4L a las 4 semanas. A las 4 semanas ningún niño tuvo T4L < 0,8 ng/dL. En el grupo 2 la hipotiroxinemia a las 2 y 4 semanas (11 y 8 niños respectivamente) se asoció con las mismas variables que el grupo 1 además de con el peso y longitud al nacer.

En ambos grupos la hipotiroxinemia a las 2 semanas de vida se relacionó con enfermedad en ese momento y en el grupo 2 se encontró asociación entre la hipotiroxinemia a las 2 semanas de vida y la necesidad de soporte respiratorio.

Al nacimiento 7/51 niños requirieron intubación (1/2 fallecidos antes de las 24 horas de vida). Salvo en 7 casos todas las madres recibieron corticoides prenatales. No hubo diferencias en las características clínicas al nacimiento del grupo de niños estudiados a las 2 semanas (n = 51) y a las 4 semanas (n = 31).

Comentarios

- La hipotiroxinemia se asoció con enfermedad a las 2 semanas de vida.

Tabla I.

| *U de Mann-Whitney *Chi-cuadrado | Grupo 1 | | | Grupo 2 | | | | | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|--------|------------------------------------|--------------------|--------|-----------------------------------|--------------------|--------|
| | Estudio 2 semanas | | | Estudio 2 semanas | | | Estudio 4 semanas* | | |
| | Hipotiroxinemia (T4L < 0,8 ng/dL) | NO hipotiroxinemia | P | Hipotiroxinemia (T4L < 0,95 ng/dL) | NO hipotiroxinemia | P | Hipotiroxinemia (T4L < 1,1 ng/dL) | NO hipotiroxinemia | P |
| * 4 semanas: 31 casos | | | | | | | | | |
| n | 4 | 47 | | 11 | 40 | | 8 | 23 | |
| Media EG (semanas) | 27,2 ± 2,2 | 30,5 ± 1,8 | 0,007* | 28,2 ± 2,4 | 30,8 ± 1,5 | 0,001* | 28,5 ± 2,0 | 30,1 ± 2,0 | 0,038* |
| Media longitud-SDS (cm) | -0,8 ± 0,5 | -0,2 ± 1,9 | NS | -1,0 ± 0,8 | -0,4 ± 1,9 | 0,020* | -1,0 ± 0,7 | -0,7 ± 2,0 | 0,008* |
| Media peso-SDS (gramos) | 0,9 ± 0,2 | -0,1 ± 1,2 | NS | 0,6 ± 0,6 | -0,2 ± 1,2 | 0,031* | 0,8 ± 0,4 | -0,3 ± 1,4 | 0,028* |
| TSH (mUI/L) 1º cribado | 2,0 ± 0,0 | 2,5 ± 1,1 | NS | 2,1 ± 0,6 | 2,6 ± 1,1 | NS | 2,5 ± 1,4 | 2,6 ± 1,0 | NS |
| T4T (µg/dL) 1º cribado | 5,3 ± 1,7 | 8,9 ± 2,5 | 0,005* | 6,2 ± 2,3 | 9,3 ± 2,3 | 0,001* | 6,0 ± 2,1 | 8,5 ± 2,4 | 0,016* |
| TSH (mUI/L) 2º cribado | 2,7 ± 0,95 | 3,2 ± 1,9 | NS | 2,7 ± 1,0 | 3,3 ± 2,0 | NS | 3,7 ± 1,7 | 3,8 ± 2,2 | NS |
| T4T (µg/dL) 2º cribado | 5,3 ± 1,2 | 9,7 ± 2,4 | 0,002* | 6,8 ± 2,3 | 10,0 ± 2,2 | 0,001* | 6,2 ± 2,2 | 9,4 ± 2,4 | 0,004* |
| TSH suero (mUI/L) 2 semanas | 6,4 ± 2,2 | 6,2 ± 4,1 | NS | 5,5 ± 2,0 | 6,4 ± 4,3 | NS | 7,5 ± 3,0 | 8,5 ± 4,1 | NS |
| T4L suero (ng/dl) 2 semanas | 0,7 ± 0,03 | 1,2 ± 0,2 | NP | 0,9 ± 0,01 | 1,3 ± 0,2 | NP | 0,8 ± 0,1 | 1,2 ± 0,2 | NS |
| TSH suero (mUI/L) 4 semanas* | 4,7 ± 1,5 | 5,7 ± 3,6 | NS | 4,1 ± 1,2 | 6,1 ± 3,7 | NS | 4,8 ± 1,6 | 5,8 ± 3,8 | NS |
| T4L suero (ng/dl) 4 semanas* | 1,0 ± 0,1 | 1,2 ± 0,2 | 0,039* | 1,0 ± 0,1 | 1,3 ± 0,2 | 0,010* | 0,9 ± 0,08 | 1,3 ± 0,1 | NP |
| Enfermedad 2 semanas (%) | 50 | 8,5 | 0,013* | 36,4 | 5 | 0,004* | 25 | 13 | NS |
| Soporte respiratorio 2 semanas (%) | 63,6 | 22,5 | NS | 27,2 | 0 | 0,001* | 12,5 | 4,3 | NS |

- Valores bajos de T4T ya en el cribado especialmente en los niños de menor EG nos pueden alertar de una posible hipotiroxinemia mantenida.
- Utilizando los nuevos puntos de corte de T4L, 8 prematuros de nuestra serie aún se mantenían hipotiroxinémicos a las 4 semanas de vida.

SP2/d2-119 *Misceláneas*

EXPERIENCIA CON EL USO DE PITOLISANT EN UNA PACIENTE CON SÍNDROME DE PRADER-WILLI

Eslava Carrión, A.; Joga Elvira, L.; Garcia Puig, M.; Sánchez Garvín, D.; Pérez Sánchez, J.; Corripio, R.

Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT), Sabadell, España.

Introducción

Recientemente se han publicado casos de mejoría de la función cognitiva en pacientes con Síndrome de Prader-Willi tras el uso de fármacos destinados al tratamiento de la narcolepsia. Pitolisant es un antagonista de primera generación de los receptores H3 de la histamina. Al bloquear estos receptores aumenta la actividad de las neuronas histaminérgicas relacionadas, entre otras funciones, con procesos cognitivos y de aprendizaje. La aplicación de este fármaco en pacientes con Síndrome de Prader-Willi ha objetivado un impacto positivo sobre aspectos de la función cognitiva. Bibliografía publicada hasta el momento muestra progresos en la velocidad de procesamiento, el estado de alerta, así como en la capacidad de expresión y transmisión de información en estos pacientes.

Descripción del caso/evolución

Paciente niña de 5 años diagnosticada de Prader-Willi a las 3 semanas de vida por hipotonía neonatal en Canadá. En tratamiento con hormona de crecimiento desde los 3 meses de vida. Adecuado desarrollo psicomotor con retraso significativo del lenguaje expresivo. La paciente no presenta diagnóstico de narcolepsia. Desde la Unidad Multidisciplinar de Síndrome de Prader-Willi de su centro de referencia se solicitó el uso compasivo de pitolisant. El objetivo era ayudar a progresar en sus habilidades comunicativas, el estado de alerta y la capacidad de atención para así mejorar su expresión verbal y sus interacciones sociales.

Tras la aprobación del uso compasivo de pitolisant por el Ministerio de Sanidad y por Farmacia Hospitalaria se inició en septiembre de 2020 el tratamiento a dosis ascendentes hasta un máximo de 18 mg/día (aumento 4 mg cada 2-4 semanas). Se realizó evaluación neuropsicológica basal y a los 6 meses de tratamiento. Se analizó la capacidad de elaboración de frases, la fluencia, la conducta y la capacidad intelectual a través de las escalas CELF-5, NEPSY-II, Achenbachs i Vineland –III y WPPSI-IV respectiva-

mente. Se recogieron además datos subjetivos de los padres sobre la evolución del lenguaje y la conducta a través de formularios online. Tras 6 meses de tratamiento se objetivó una mejoría en algunas puntuaciones directas de los subtest de dibujos, nombres y fluencias. La paciente presentó además mejoría subjetiva en su habilidad para seguir órdenes complejas, en su capacidad de autocorrección y en la facilidad para expresar sus sentimientos y emociones. En los primeros 6 meses de tratamiento no se objetivó ninguna reacción adversa. Posteriormente, la paciente presentó episodios de auras visuales con sensación de pánico asociado ocasionalmente. Se solicitó estudio oftalmológico, electroencefalograma y resonancia magnética cerebral que resultaron normales. La clínica se asoció a un efecto secundario del fármaco por lo que se indicó su suspensión. La paciente presentó mejoría progresiva del cuadro hasta su resolución.

Conclusiones

El uso de pitolisant se relacionó con un incremento de la función cognitiva en nuestra paciente presentando mejoría en la capacidad de expresión que se tradujo en optimización de su relación con el entorno.

El pitolisant en dosis de 18 mg/día provocó efectos adversos en forma de alteraciones neurológicas que se autolimitaron al suspender el fármaco.

Son necesarios más estudios para evaluar si una dosis menor sería adecuada para mantener los efectos beneficiosos del fármaco sin producir efectos adversos.

SP2/d2-120 *Misceláneas*

LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA INFANCIA SE ASOCIA A UN IMPACTO POSITIVO SOBRE LOS HÁBITOS DE VIDA DE LAS FAMILIAS PARTICIPANTES

Carreras Badosa, G.¹; Mas Parés, B.¹; Gómez Villarubla, A.¹; Díaz Roldán, F.²; Moreno Perdigüero, A.²; Martínez Calcerrada, J.M.³; Puerto Carranza, E.²; Basols, J.¹; López Bermejo, A.¹.

¹Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDI-BGI), Girona, España; ²Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, España; ³Instituto de Medicina Legal, Girona, España.

Introducción

Una buena alimentación, la práctica de actividad física y una correcta higiene del sueño son hábitos de vida saludables, con una repercusión importante para la salud cardiovascular, por lo que es fundamental desarrollar estrategias de concienciación sobre hábitos de vida saludables. Realizamos un estudio observacional longitudinal en población general de madres-recién nacidos seguidos hasta

los 6 años de edad (Estudio Prenatal Girona) con el objetivo de investigar factores de riesgo cardiovascular en la edad pediátrica. Al finalizar el periodo de seguimiento a los 6 años de edad valoramos el impacto del proyecto sobre los hábitos de vida de las familias mediante una encuesta anónima a los participantes.

Material y métodos

El estudio incluyó una visita de seguimiento a los 6 años de edad donde se recogieron datos antropométricos y clínicos (parámetros de composición corporal y analítica completa), así como también datos sobre alimentación, actividad física y horas de sueño mediante cuestionarios estandarizados. Las familias participantes en este seguimiento (N = 176) fueron invitadas además a contestar una encuesta (que se centró principalmente en la motivación para participar en el estudio, el nivel de satisfacción y su percepción de la importancia de tener hábitos de vida saludables para la prevención de enfermedades como la obesidad o la diabetes) para valorar el posible impacto del estudio sobre sus hábitos de vida.

Resultados

Un total de 105 familias (60%) respondieron la encuesta. El motivo principal para participar en la visita de seguimiento fue dar continuidad al estudio iniciado en el embarazo y nacimiento del niño o niña (52% de las respuestas) seguido por el interés en contribuir en investigación en salud (28%). La mayoría de las familias refirieron un nivel de satisfacción alto en relación a la información y atención recibidas durante el estudio (77%). La mayoría de los niños y niñas mostraron valores dentro de la normalidad para todos los parámetros analizados (84%). Aun así, detectamos alteraciones en la composición corporal (peso, talla, IMC o porcentaje de grasa corporal) en un 4% de los niños y niñas, así como alteraciones en algún parámetro analítico en un 12%. En paralelo, aproximadamente 2 de cada 10 familias refirieron que han cambiado sus hábitos de vida hacia hábitos más saludables después de su participación en el estudio de investigación. En concreto, un 19% cambiaron sus hábitos de alimentación, un 22% cambiaron sus hábitos de actividad física y un 14% sus hábitos de sueño. Esta frecuencia aumentó hasta 4 de cada 10 familias que refirieron cambiar sus hábitos de vida en el caso de haber detectado alguna alteración antropométrica o analítica, con el 29% refiriendo un cambio en alimentación, un 47% en actividad física y un 35% en hábitos del sueño.

Conclusiones

La participación en un estudio poblacional de investigación en salud puede tener un impacto positivo en las familias participantes ya que promueve la adquisición de hábitos de vida saludables como herramienta fundamental para la salud.

SP2/d2-121 *Misceláneas*

ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS ASOCIADAS AL SÍNDROME DE PEARSON. A PROPÓSITO DE UN CASO

Suárez Lascano, A.B.; Martín Campagne, E.; Ballester Herrera, M.J.; Palomo Atance, E.; Torrente Fernández, M.; Zriki Zahinos, N.

Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España.

Introducción

El síndrome de Pearson (SP) es una enfermedad mitocondrial de afectación multisistémica secundaria a un defecto en la fosforilación oxidativa por delección o duplicación del ADN mitocondrial (ADNmt). Es una enfermedad rara con una incidencia de 1/100.000 habitantes. Se caracteriza por anemia sideroblástica refractaria de presentación precoz con vacuolización de precursores en la médula ósea, insuficiencia pancreática exocrina, fallo de medro, alteraciones neurológicas, renales, hepáticas, gastrointestinales, cardiológicas y endocrinológicas.

Presenta alto riesgo de mortalidad en la primera infancia por sepsis, crisis metabólicas con acidosis láctica o fallo hepatocelular. Los supervivientes evolucionan con resolución de los signos hematológicos y empeoramiento de los signos neurológicos y miopáticos, pudiendo evolucionar a un síndrome de Kearns-Sayre.

Entre las alteraciones endocrinológicas destacan: insuficiencia suprarrenal, déficit de hormona del crecimiento, hipotiroidismo y diabetes mellitus.

El diagnóstico es clínico apoyado por los hallazgos de laboratorio y del estudio genético molecular de ADN. No existe ningún tratamiento específico, intentado suplir y cubrir las deficiencias o necesidades que presente con un estrecho seguimiento multidisciplinar.

Caso clínico

Niña de 2 años de edad en seguimiento por estancamiento ponderal con sospecha de enfermedad celíaca (serología positiva, mucosa duodenal atrófica y gastritis erosiva antral) y FPIES secundaria a proteína de leche de vaca. Se indica dieta exenta de gluten y PLV y omeprazol, con mejoría parcial, pero persiste estancamiento ponderal, debilidad y decaimiento. Se evidencia además insuficiencia pancreática exocrina por lo que se inicia tratamiento.

A los 2 años y 3 meses, en contexto de invaginación intestinal ileocólica, asocia cuadro de shock séptico refractario con acidosis metabólica persistente. Reingreso a los 3 días por deshidratación grave con acidosis metabólica, hiperlactacidemia e hiponatremia leve.

A los 2 años y 7 meses nuevo ingreso por decaimiento marcado y vómitos, deshidratación moderada, hiponatremia e hipoglucemia (Na 126,5 mmol/L, K 3,4 mmol/L glucemia 30 mg/dL). Sospecha clínica de insuficiencia suprarrenal, que se confirma analíticamente (cortisol < 1 ug/dL, ACTH>1250 pg/mL, GH 10,1 ng/mL, aldosterona 1,7 ng/dL, actividad de renina plasmática 7,1 ng/mL/h), iniciando tratamiento con hidrocortisona y fludrocortisona. Tras inicio de tratamiento con hidrocortisona mejoría clínica y aumento ponderal progresivo.

Con 2 años y 11 meses se confirma enfermedad metabólica (SP) con delección única de ADNmt, biopsia muscular con músculo estriado con mínimas alteraciones inespecíficas. Estudio cardiológico dentro de la normalidad.

A partir de los 3 años y medio se evidencia estancamiento estatural con hipocrecimiento mantenido y talla < P1 (-2,56 DS) a los 4 años y medio. Test de estímulo para GH (hipoglucemia insulínica) patológico (GH 4,6 ng/mL). Pendiente de inicio de tratamiento con rhGH.

Conclusiones

El SP es una enfermedad rara con un fenotipo clínico muy variable, lo que dificulta el diagnóstico. La clínica multisistémica con poca relación entre aparatos y sistemas debe hacer sospechar una enfermedad mitocondrial, especialmente en pacientes con clínica perinatal grave o incorregible con tratamientos habituales. Precisa un seguimiento e intervención multidisciplinar. Las alteraciones endocrinológicas asociadas son frecuentes y es importante saber reconocerlas de forma precoz para poder realizar un abordaje adecuado.

Nuestra paciente presenta diversas alteraciones, destacando la insuficiencia suprarrenal asociada, que de forma crónica puede manifestarse como un cuadro de larga evolución con debilidad muscular, anorexia, náuseas, vómitos, mareos, pérdida de peso, hipotensión y en ocasiones hipoglucemia.

Estos pacientes son candidatos a tratamiento hormonal sustitutivo según los déficits que presenten.

SP2/d2-122 *Misceláneas* **HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR POR VARIANTE EN EL GEN *LDLRAP1***

Escalona Gil, A.M.; Jiménez Domínguez, A.; Mosquera Froufe, M.; Alonso Díez, C.; Arroyo Ruiz, R.; Prieto Matos, P.

Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.

Introducción

La hipercolesterolemia familiar es una enfermedad hereditaria que se presenta en su forma heterocigota

en 1/500 recién nacidos y que está en la génesis de muchas enfermedades cardiovasculares. La forma homocigota, es mucho más rara teniendo una prevalencia estimada entre 1/160.000 - 1/300.000, se asocia a una enfermedad cardiovascular a edades muy tempranas. Existen distintos genes implicados en su herencia y gravedad. Presentamos el caso y evolución de una niña con un diagnóstico temprano de hipercolesterolemia familiar recesiva por variantes en el gen *LDLRAP1* que causa la hipercolesterolemia familiar autosómica recesiva.

Descripción del caso/evolución

Mujer de 2 años y medio con antecedentes de acrodermatitis enteropática en tratamiento con Zinc que es derivada a nuestra consulta por niveles de colesterol elevados. En el estudio inicial presentaba colesterol total de 666 mg/dL, LDL-c de 596 mg/dL, HDL-c 38 mg/dL, triglicéridos de 156 mg/dL y ApoB de 368 mg/dL. No había antecedentes familiares de interés y ambos progenitores presentaban un nivel de LDL-c inferior a 130 mg/dL y no referían consanguinidad de ningún grado.

Se estudian los genes *LDLR*, *PCSK9* y *APOB* y al ser normales se decide estudiar el gen *LDLRAP1* en el que se ve una variante patogénica en homocigosis (NM_015627.3: c.207delC; p.Ala70fs) responsable de hipercolesterolemia familiar autosómica recesiva. En la evolución ha sido tratada con dieta baja en colesterol y distintas combinaciones de resinoletiramina, colestipol, atorvastatina (dosis crecientes), ecetimiba, evolocumab y lomitapida con un valor mínimo de colesterol (total 166 mg/dL y LDL-C 127 mg/dL) con la combinación de lomitapida, atorvastatina y evolocumab a dosis altas.

A los 6 años es diagnosticada de una histiocitosis lumbar que es tratada con quimioterapia, precisando suspender el tratamiento hipolipemiente por elevación de transaminasas, estando en el momento actual en remisión. Hasta el momento actual (16 años) no ha presentado ningún evento cardiovascular, las revisiones cardíacas han sido normales y se ha descrito una placa de ateroma de 3 mm en carótidas.

Conclusiones

La hipercolesterolemia familiar homocigota es una enfermedad infrecuente siendo la producida por el gen *LDLRAP1* menos severa y más infrecuente. Debe ser sospechada en aquellos casos en los que los niveles de colesterol LDL son muy elevados sin que existan antecedentes familiares de hipercolesterolemia y siendo normales los genes más habituales relacionados con la hipercolesterolemia. Dada la importante repercusión en la calidad de vida del paciente, es preciso una intervención precoz y agresiva con cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico intensivo. Los nuevos tratamientos

de la hipercolesterolemia han supuesto una mejoría muy significativa de la calidad y esperanza de vida de estos pacientes.

SP2/d2-123 *Misceláneas* VARIABILIDAD CLÍNICA EN DOS PACIENTES CON SÍNDROME DE KBG

Alfaro Iznola, C.; López Grondona, F.; García-Ochoa Fernández, E.; Del Fresno Navarro, M.; Escajadillo Vargas, K.J.; Villafuerte Quispe, B.

Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, España.

Introducción

El síndrome KBG asocia alteraciones del comportamiento (93%), macrodoncia (85%), anomalías craneofaciales y esqueléticas (60-80%), convulsiones (50%), talla baja (TB, 66%), en algunos casos asociado a déficit de GH, alteraciones auditivas (25-31%) criptorquidia (31%) y, en menor proporción, pubertad precoz

Está causado por mutaciones heterocigotas del gen *ANKRD11*, localizadas en la región 16q24.3. Es de herencia AD debida, fundamentalmente, a mutaciones de novo con variabilidad fenotípica intrafamiliar.

Descripción del caso/evolución

Caso 1

Paciente varón seguido en endocrinología infantil desde los 5 años por hipotiroidismo (TSH: 16.41 mUI/mL (0.3-5.5) y T4L: 1 ng/dL (0.78-1.8), antiTG positivos intermitentemente e con hipoplasia tiroidea (volumen: 1.59 mL, p3: 1.61 mL). Tratamiento actual: levotiroxina 1 mcg/kg/día.

Antecedentes personales: antropometría neonatal: peso: 3425g (p49, -0.05DE). Longitud: 49 cm (p18, -0.95 DE). Epilepsia parcial idiopática y encefalopatía epiléptica tipo POCS y TDAH. Tratamiento: sultiamo, aripiprazol y metilfenidato hidrocloreuro. Estudio cardiológico normal. Antecedentes familiares: no significativos.

Primera valoración (5 años), talla: 106.4 cm (p4, -1.82 DE, Carrascosa 2010) con talla diana (TD): 179 ± 5 cm (p59, +0.24 DE) y pronóstico de talla adulta (PTA): 170.6 ± 5 cm (p15, -1.07 DE). Fenotipo con fascies triangular, frente amplia, macrodoncia, clinodactilia de 5.º dedo de ambas manos. Edad ósea con retraso de 2 años.

A los 8.5 años, se realiza exoma como parte del estudio del POCS, objetivándose variante genética en heterocigosis del gen *ANKRD11*:c.3309dupA (p.Asp1104Argfs*2) relacionado con síndrome KBG. Segregación en ambos padres negativa.

A los 9.5 años, talla: 125.5 cm (p3, -2.05 DE) con aumento de la velocidad de crecimiento (VC): 5.6 cm/año (p81, 0.89 DE), PTA: 166.9 ± 5 cm (p5, -1.65 DE) e inicio puberal. Test de LHRH positivo (pico LH: 13.5 mUI/mL a los 60 min), IGF-1: 78,4 ng/mL (p4) e IGFBP3 3,17 mcg/mL (p32) y RMN hipofisaria normal.

Se inicia tratamiento con análogos de GnRH. Posteriormente, presenta descenso en la VC, realizándose test de glucagón (pico GH: 1.68 ng/mL-120 minutos) y test de clonidina (pico GH: 13.2 ng/mL-90 minutos). Actualmente, edad de 11 años y 3 meses, talla: 132 cm (p2, -2.29 DE) y Tanner II.

Caso 2

Paciente varón en seguimiento desde los 11 años y 5 meses por TB y disminución de la VC, (crecimiento con talla en p25 con descenso progresivo a p3 desde los 4).

Antecedentes personales

antropometría neonatal: peso: 3110 g (p18, -0.93 DE). Longitud: 50 cm (p33, -0.46 DE). TDAH, en tratamiento con lisdexanfetamina dimesilato y guanfacina, trastorno generalizado del desarrollo y trastorno del lenguaje. Cifosis y escoliosis en tratamiento ortopédico. Estrabismo convergente e hipoacusia conductiva. RMN cerebral y arrays normales.

Primera valoración (11 años y 5 meses): talla: 134.5 cm (p3, -1.94 DE) con cociente segmento superior/segmento inferior: 1.1 y TD: 178.5 ± 5 cm (p56, +0.16 DE), manteniendo una VC: 4 cm/año (p11) durante este periodo.

A los 13 años se realiza NGS que muestra mutación heterocigota en *ANKRD11*: c.1381_1384del (p.Glu461Glnfs*48) compatible con síndrome KBG. Segregación familiar negativa.

A los 14 años y 8 meses, talla: 154.2 cm (p4, -1.82 DE), VC: 7.8 cm/año (p86, +1.1 DE), PTA: 162.7 cm (p2, -2.3 DE) y Tanner II-III.

Se realizan IGF-1: 420 ng/mL (p44) e IGF-BP3: 4.96 mcg/mL (p34), edad ósea acorde, test de clonidina (pico GH: 15.8 ng/mL-120 minutos). TSH 1.96 mUI/mL (0.27-4.20).

Actualmente, 15 años y 2 meses de edad, talla: 156.6 cm (p3, -1.91 DE), VC: 4.9 cm/año (p68, 0.47 DE), PTA 168.9 cm ± 5 cm (p10, -1.34 DE) y Tanner IV-V.

Conclusiones

Es fundamental descartar las comorbilidades descritas en introducción, sobre todo, las asociadas al déficit de GH para valorar tratamiento precoz, pero también alteraciones de la pubertad y metabólicas.

Según los datos actuales, parece que hay evidencia científica favorable para el tratamiento con rhGH, pero es necesario realizar más estudios.

**SP2/d2-124 Gónadas-pubertad
GINECOMASTIA Y TALLA BAJA DE ORIGEN FAMILIAR**

Sagastizabal Cardelus Cardelus, B.; Lopez Barrena, N.; Bravo Arcicollar, P.; Soto Sanchez, B.; Grande Herrero, L.; Alcaraz Romero, A.

Hospital Universitario de Getafe, Getafe, España.

Introducción

La ginecomastia es un proceso que afecta exclusivamente al varón y consiste en un aumento mamario, generalmente benigno, que puede ser transitorio o permanente. Etiológicamente se describen dos tipos de ginecomastia: fisiológica con aparición típica neonatal y puberal; y patológica que a su vez puede ser idiopática, familiar o secundaria a enfermedades o fármacos.

Se presenta el caso de un niño con antecedente de talla baja familiar que consulta por talla baja con ginecomastia bilateral de inicio prepuberal.

Descripción del caso

Varón de once años nueve meses que consulta por talla baja. Antecedente de ginecomastia de inicio a los nueve años. Estudiado previamente con ecografía mamaria bilateral confirmando proliferación tejido glandular, marcadores tumorales negativos y cariotipo 46 XY. Antecedentes Familiares: Padre con talla 152.5 cm (-3.9 DS) y ginecomastia. Madre: sana, Talla 158 cm (-1.09 DS). Hermana 16 años. Talla 148 cm. Antecedente Pubertad Precoz Central Idiopática tratada. Abuelo paterno con talla referida en 150 cm y Ginecomastia.

Peso: 56.9 kg (p89, 1.26 DE). Talla: 152.7 cm (p66, 0.43 DE). IMC: 24.4 % (p91, 1.38 DE). Superficie Corporal: 1.55 m². *Proporciones corporales:* - Segmentos. *Segmento superior:* 77.7 cm; *segmento inferior:* 75 cm; *cociente SS/SI:* 1 *Braza:* 153 cm.

Ginecomastia > 2cm bilateral. TANNER: Testes 6-8 mL, P5, A3 Pene morfología infantil.

Se completa estudio con edad ósea de 16 años según atlas Greulich & Pyle. Analítica hormonal basal destacando niveles de Estradiol: 39.8 pg/mL; Folitropina (FSH): 1.3 mUI/mL (1.5 - 12.4); Lutropina (LH): 4.05 mUI/mL (1.70 - 8.60); Cociente LH/FSH: 3.12. Testosterona Total: 0.14 ng/mL (2.49 - 8.36); Androstenediona: <0.3 ng/mL (0.4 - 2.6); deshidroepiandrosterona (DHEA-S): 40.5 ug/dL. Marcadores tumorales negativos.

Estudio genético con detección de duplicación en heterocigosis de aproximadamente 250 kb en la región 15q 21.2 (chr15: 51386742-51634244, Hg19) que incluye al gen *CYP19A1*.

Conclusiones

El Síndrome de exceso a aromatasa en un trastorno genético producido por mutaciones con ganancia de función en el gen de la aromatasa. El gen p450 aromatasa, también llamado *CYP19* se halla en el cromosoma 15q21.2 y catalizada la síntesis de estrógenos a partir de andrógenos en diferentes tejidos.

Los varones desarrollan ginecomastia prepuberal coincidiendo con la adrenaquia asociado a aceleración del crecimiento y maduración ósea acelerada lo que resulta en talla baja y ocasionalmente hipogonadismo hipogonadotropo. En mujeres la clínica suele ser más leve e incluye macromastia, desarrollo puberal precoz, aceleración de la maduración ósea y talla baja.

El uso de inhibidores de la aromatasa parece ser una opción eficaz cuando se inicia antes de la pubertad induciendo la virilización, reduciendo la ginecomastia y mejorando el pronóstico de talla.

La ginecomastia es un hallazgo físico poco común en edad prepuberal que debe ser estudiado con detenimiento. La combinación de ginecomastia prepuberal, aceleración de crecimiento con talla alta en esta etapa del desarrollo, edad ósea acelerada y antecedentes familiares de ginecomastia deben hacernos sospechar un exceso de aromatasa.

**SP2/d2-125 Gónadas-pubertad
CONCENTRACIONES ELEVADAS DE TIROTROPINA EN ADOLESCENTES CON SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO: EFECTOS DIVERGENTES DE DOS TRATAMIENTOS**

García-Beltrán, C.¹; Bassols, J.²; Carreras-Badosa, G.²; López-Bermejo, A.²; Ibáñez, L.¹; De Zegher, F.³

¹Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España; ²Institut Investigació Biomèdica de Girona, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, España; ³Universitat de Lovaina, Lovaina, Bélgica.

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) en mujeres se asocia con niveles circulantes elevados de tirotrópina (TSH) y con mayor riesgo de complicaciones en la gestación, incluyendo parto prematuro. Un rango bajo de TSH antes de la concepción se ha asociado con menor riesgo de prematuridad. Se desconoce si los niveles de TSH están elevados en adolescentes con SOP y, de ser así, si los tratamientos tradicionales o exploratorios pueden modificarlos.

Objetivo

Determinar los niveles circulantes de TSH en adolescentes con SOP y sin obesidad, así como los efectos sobre las concentraciones de TSH de dos tratamientos aleatorizados.

Materiales y métodos

En estudios piloto previos que compararon los efectos de un anticonceptivo oral (ACO) con los de una combinación a dosis bajas de espironolactona – pioglitazona – metformina (SPIOMET) en adolescentes no obesas con SOP, se evaluó la TSH matutina como marcador de seguridad. En un análisis post hoc se compararon: 1) los niveles circulantes de TSH en adolescentes con SOP (N = 62) vs controles; 2) los cambios de TSH durante el tratamiento (1 año); 3) las concentraciones de TSH postratamiento (1 año).

Resultados

Los niveles medios de TSH eran más elevados en las pacientes con SOP que en las adolescentes control (P < 0.01). Las concentraciones de TSH durante el tratamiento permanecieron elevadas en las pacientes tratadas con ACO y descendieron rápidamente en las pacientes que recibieron SPIOMET, alcanzando valores dentro del rango de seguridad (P < 0.001). Los niveles de TSH después del tratamiento se mantuvieron estables en ambos subgrupos. Los cambios en los niveles circulantes de TSH durante el tratamiento se asociaron con los cambios de la grasa hepática medidos por resonancia magnética (R = 0.307; P = 0.017).

Conclusiones

Los efectos normalizadores de la intervención con SPIOMET en adolescentes no obesas con SOP se amplían para incluir las concentraciones de TSH durante y después del tratamiento, que experimentan un descenso dentro del rango de seguridad pregestacional.

SP2/d2-126 Gónadas-pubertad VALORACIÓN DEL TEST DE LUFORAN PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA PUBERTAD PRECOZ CENTRAL EN PEDIATRÍA

Murillo Vallés, M.; Valls Llusa, A.; Martínez Couselo, S.; Ventura, P.S.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. Barcelona, España.

Introducción

La pubertad precoz central (PPC), una pubertad progresiva iniciada antes de lo debido, puede diagnosticarse clínicamente, pero en las primeras fases el diagnóstico es difícil y precisa confirmación con pruebas complementarias como el test de estimulación de GnRH. Recientemente en nuestro centro ha habido un cambio de tipo de test (cambio de leupro-

relina a LHRH, test de Luforan) con el cambio en los valores de referencia.

Objetivos

Evaluar los puntos de corte del test de Luforan que mejor discriminen una pubertad progresiva de una no progresiva así como buscar otros marcadores que se correlacionen con la PPC. Establecer una herramienta que englobe los diferentes parámetros y valore el riesgo de evolución a pubertad.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo en el que se recogen 40 pacientes controlados por inicio puberal precoz (telarquia antes de 8 años, aumento de volumen testicular mayor a 4 cc antes de 9 años) a los que se les solicita un test de Luforan además de otras pruebas complementarias como edad ósea, ecografía de genitales internos y analítica hormonal (estradiol, SHBG, andrógenos). Se evalúan parámetros antropométricos y puberales en cada visita trimestral. Según si la pubertad progresa clínicamente en las siguientes visitas, se cataloga a los pacientes en dos grupos, pubertad-progresiva (Grupo 1, n: 22) o pubertad-no-progresiva (Grupo 2, n: 18).

Se comparan los datos entre ambos grupos buscando diferencias significativas (prueba U de Mann-Whitney) y de las determinaciones del test de Luforan, se realizan curvas ROC para buscar los puntos de corte más discriminatorios. Se realiza un test de regresión múltiple para buscar la mejor asociación de parámetros que indiquen el riesgo de pubertad progresiva. Se utiliza el programa MedCalc 19.6. Estudio autorizado por el CEIC del hospital. Los padres firman consentimiento.

Resultados

Las características de los pacientes están resumidas en la tabla 1.

La determinación de gonadotrofinas es la que mejor discrimina una pubertad progresiva siendo más elevadas en las pacientes con pubertad progresiva. La concentración de LH basal >0,48 mUI/L sería diagnóstica. Los puntos de corte del test de Luforan de LH 30 min >5,2mUI/L y el cociente LH/FSH 30 min > 0,45 aportan la mejor sensibilidad (S), especificidad (E) y área bajo la curva (AUC) (S 78%, E 95%, AUC 0,908 y S 89%, E 91%, AUC 0,927) con buenos VPP y VPN.

En el estudio de regresión no se ha encontrado ningún otro parámetro que ayude en la diferenciación a pubertad progresiva.

Conclusiones

En este estudio preliminar -Una LH basal >0,48 mUI/L ya es 100% específica de pubertad progresiva y por lo tanto no haría falta

hacer test de estímulo (habríamos evitado hacer el test de estímulo en 8 pacientes de 40).

- La LH estimulada y el cociente LH/FSH a los 30 min son los que proporcionan mejores datos de S y E, puntos más largos (60 min, 90 min) no aportan mayor sensibilidad y por lo tanto no haría falta más extracciones.
- Para el diagnóstico de PPC pueden ser necesarios diferentes parámetros clínicos y pruebas complementarias, pero el test de estímulo sigue siendo el más importante en nuestro estudio.

Tabla I.

| | NoPPC | PPC | p |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------|
| Edad | 8,2 (7,5-8,8) | 7,3 (6,7-8,0) | 0,01 |
| LH basal (mUI/L) | 0,08 (0,08 - 0,10) | 0,33 (0,14 - 0,86) | 0,0002 |
| LH 30 (mUI/L) | 1,85 (1,48 - 3,83) | 7,20 (5,46 - 11,65) | <0,0001 |
| LH 60 (mUI/L) | 1,80 (1,39 - 3,80) | 7,40 (5,44 - 10,01) | <0,0001 |
| FSH basal (mUI/L) | 1,76 (1,31 - 2,42) | 3,11 (2,10 - 5,32) | 0,0144 |
| FSH 30 (mUI/L) | 9,72 (8,24 - 10,83) | 9,81 (8,85 - 13,30) | NS |
| FSH 60 (mUI/L) | 11,70 (10,09 - 12,99) | 9,81 (8,85 - 13,30) | NS |
| LH/FSH b | 0,06 (0,04 - 0,08) | 0,12 (0,06 - 0,18) | 0,0106 |
| LH/FSH 30 | 0,27 (0,19 - 0,35) | 0,87 (0,54 - 1,15) | <0,0001 |
| LH/FSH 60 | 0,22 (0,14 - 0,25) | 0,70 (0,44 - 1,01) | <0,0001 |
| Estradiol | 9,50 (9,00 - 12,00) | 12,00 (9,00 - 27,80) | NS |
| Testosterona | 8,55 (6,80 - 10,60) | 13,15 (10,31 - 16,22) | 0,0098 |

Medianas + 95% CI Rangos intercuartílicos

SP2/d2-127 Gónadas-pubertad

PUBERTAD EN UNA PACIENTE CON INSUFICIENCIA OVÁRICA SECUNDARIA A SÍNDROME BLEFAROFIMOSIS-PTOSIS-EPICANTO INVERSO (BPES) DE TIPO 1

Guillén Díaz, O.; Inguanzo Ortiz, M.; Manrique Cuadros, L.; Cabrera García, C.

Hospital Doctor José Molina Orosa, Arrecife, España.

Introducción

El Síndrome Blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso se trata de una enfermedad genética rara que se clasifica en dos subtipos: el tipo 1 se asocia a infertilidad en mujeres por fallo ovárico precoz mientras que el tipo 2 se limita a afectación palpebral aislada. Su transmisión es Autosómica dominante y el gen *FOXL2*, localizado en el cromosoma 3 es el único gen asociado con dicha enfermedad.

Presentación del caso

Presentamos el caso de paciente femenina de 11 años con antecedentes de haber sido intervenida en tres tiempos de Blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso por otro hospital para realizar estudio hormonal en el que se objetiva insuficiencia ovárica precoz con hipogonadismo hipergonadotropo: FSH y LH elevadas (80.2 mU/mL y 30.5 mU/mL) con estradiol bajo en 5 pg/mL. Tanner I y ovarios ecográficamente visibles.

Se solicita estudio genético del gen *FOXL2* donde se detecta mutación patogénica c582C>A [p.Y194X] en heterocigosis, no descrita en la bibliografía, aunque sí variante distinta en la misma posición que podría estar asociada al mismo fenotipo. Se realizó estudio molecular a progenitores siendo negativo por lo que se infiere un posible origen de novo.

Se asoció a Talla baja (máxima -2.16 DE) que se pudo diagnosticar de déficit de GH por lo que estuvo en tratamiento durante 3 años hasta conseguir talla final en percentil 43 (-0.2 DE) para talla genética en percentil 33.

Se realizó inducción de pubertad con terapia hormonal sustitutiva en principio con estradiol transcutáneo en monoterapia con dosis crecientes, alcanzándose niveles plasmáticos progresivamente normales sin sobrepasar niveles plasmáticos de estradiol elevados por encima de la referencia del laboratorio.

Se consiguieron cambios somáticos como el desarrollo mamario, el aumento de tamaño y forma uterina, aumento de velocidad de crecimiento y mejoría psicológica y ajuste social de la paciente. Sin embargo en el transcurso también presentó hiperestimulación estrogénica con llamativa hipertrofia de labios menores (colgantes, con longitud máxima de hasta 7 cms)

por lo que al alcanzar tamaño definitivo de genitales externos se realizó labioplastia por parte de Cirugía Plástica con resultado satisfactorio para la paciente.

Conclusión

Se debe tener en cuenta la posibilidad de la presencia de fallo ovárico precoz en pacientes con alteraciones oftalmológicas como las descritas y realizar el correspondiente estudio molecular para confirmar el diagnóstico. Se debe comenzar el tratamiento sustitutivo y atender a los posibles efectos secundarios de la estrogenización dada su importante variabilidad interindividual.

SP2/d2-128 Gónadas-pubertad

MUTACIÓN EN *PROKR2* COMO CAUSA DE HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO: A PROPÓSITO DE UN CASO

Álvaro Toquero, M.E.; Costa Alcácer, I.; Garza Espi, E.A.; Caja Calvo, M.; Jurado Portero, J.C.; Garrido García, M.B.

Hospital de Manises, Manises (Valencia), España.

Introducción

El hipogonadismo hipogonadotropo (Hh) es la carencia de esteroides sexuales por secreción baja de gonadotropinas y puede manifestarse en forma de criptorquidia, micropene, microorquidismo así como defecto o retraso en el desarrollo puberal. Se produce por disfunción o alteración en la migración de las neuronas liberadoras de GnRH desde la placoda nasal al hipotálamo. En este último caso asocia hiposmia/anosmia (Sd. de Kallmann). Ambos tipos de Hh pueden ser consecuencia de mutaciones en *PROK2* (procinetina 2) y *PROKR2* (receptor de procinetina 2), asociando posibles alteraciones auditivas, renales, sincinesias, obesidad, epilepsia, afectación del sueño y malformaciones palatinas y dentales. Solamente el 40% de los pacientes con Hh tiene una mutación genética identificada. Las mutaciones en los genes *PROK2/PROKR2* han sido descritas en el 6% de los casos con Sd. De Kallmann y en el 3% de los casos con Hh normósmico.

Descripción del caso

Varón de 12.5 años remitido por micropene. Embarazo, evolución perinatal y desarrollo psicomotor normales. No asocia alteración en el olfato. Madre hipotiroidea con talla de 143 cm; padre 179 cm, sano. Hijo único. Peso 44.9 kg (-0.36 DE), talla 142 cm (-1.79 DE) e IMC 22.2 mg/m² (0.58 DE). Testes 1-2 cc, normoposicionados. Pene de 3 cm, pubarquia 1. Fenotipo, resto de exploración y valoración audiológica normales. Se solicita cariotipo, que es 46XY; análisis hormonal basal, que muestra gonadotropinas prepuberales (LH <0.1 mU/mL, FSH 0.5 mU/mL), testosterona baja (12.8 ng/dL), hormona antimülleriana normal (35.34 ng/mL), inhibina B baja

(29 pg/mL), IGF-1 y resto de hormonas hipofisarias normales. Edad ósea de 11 años. Ecografía pélvica normal sin restos müllerianos. Respuesta parcial al test de Luforan (máximo LH 3.18 mU/mL); test de HCG normal (niveles de testosterona y deshidrotestosterona antes de administración de HCG 13.7 ng/dL y 16 ng/dL, respectivamente; después 28.7 ng/mL y 17 ng/dL, respectivamente). RMN hipofisaria normal. Ante sospecha de Hh se solicita un panel genético que objetiva una mutación de *PROKR2*, también hallada en la madre. A los 14.9 años, con Tanner 1, se induce la pubertad con dosis crecientes de HCG: los primeros 6 meses se administran 250 UI 2 veces a la semana por vía subcutánea; los siguientes 6 meses, 500 UI 2 veces a la semana. En la última consulta, 1 año tras comienzo de tratamiento, los testes miden 6 cc, el pene mide 9 cm y la testosterona es 258 ng/dL. Se progresa en el tratamiento: se aumenta la dosis de HCG a 1.000 UI 2 veces a la semana y se añade FSH recombinante alfa subcutánea 75 UI 3 veces a la semana.

Conclusiones

Nuestro paciente presenta un Hh aislado sin otras alteraciones descritas en las mutaciones de *PROKR2*.

Acorde con el diagnóstico de Hh, las gónadas de este paciente son funcionales y está presentando una adecuada respuesta al tratamiento con gonadotropinas.

Dado que algunos casos desarrollan una pubertad espontánea en la edad adulta, sobre todo si no asocian alteración olfativa, en un futuro estaría indicado reevaluarlo.

El fenotipo de los pacientes con esta mutación es variable, posiblemente consecuencia de alteraciones oligogénicas en lugar de monogénicas.

Las mutaciones en *PROKR2* deben ser consideradas en los pacientes con Hh con y sin anosmia ya que identificar pronto un caso de Hh permite un tratamiento precoz con gonadotropinas.

SP2/d2-129 Gónadas-pubertad

DOCTOR/A, A MI HIJA LE HA CAMBIADO EL TONO DE VOZ

Aljarde Lorente, R.¹; Benito Ruiz, E.²; Martín Calama Valero, J.¹; Martínez De Zabarte Fernández, J.M.¹; Martín Ruiz, N.¹; Clemente Tomás, C.¹.

¹Hospital General Obispo Polanco, Teruel, España;

²Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción

Los tumores de células de Leydig del ovario son un tipo raro de tumores del estroma del cordón sexual,

representando menos del 0.5% de los tumores ováricos. Aparecen típicamente en mujeres menopáusicas, siendo causa rara de hiperandrogenismo. Son unilaterales y de tamaño pequeño, formando parte del tejido ovárico. Clínicamente se caracterizan por una virilización rápida y progresiva por la excesiva producción no regulada de testosterona. El tratamiento es quirúrgico y suelen tener un comportamiento benigno con remisión de los síntomas tras la cirugía. Se presenta el caso de un tumor de células de Leydig de ovario en niña con signos de virilización rápida.

Caso clínico

Niña de 12 años que refiere cambios en el tono de voz de 3 meses de evolución. Asocia acné progresivo y aumento de vello con ausencia de desarrollo puberal normal con menarquia a los 11 años y 2 meses. Al examen físico destaca acné progresivo y vello en cara, espalda, nalgas e ingles. No asocia hipertrofia de clítoris, estrías cutáneas ni masas abdominales palpables.

Se realiza estudio funcional hormonal con niveles de Testosterona 4.08 ng/mL (0.025-0.237), SHBG 23.6 nmol/L (19.8-155.2), Estradiol 42.8 pg/mL (12.4-233) y Test de ACTH con Androstenediona 5.5 ng/mL y Androstenediona 60' 5.64 ng/mL, DHEA-S 2 mcgr/mL y DHEA-S 60' 1.5 mcgr/mL, 17 OH progesterona 5.17 ng/mL y 17 OH progesterona 60' 7.21 ng/mL, Cortisol basal 5.71 mcgr/dL (6.2-17.9) y Cortisol 60' 20.6 mcgr/dL, 17 OH pregnenolona 1.69 ng/mL (<3.98) y 17 OH pregnenolona 60' 20.41 ng/mL. Se solicitan marcadores tumorales HE4 marcador tumoral 40.6 pmol/L (<70), Antígeno carcinoembrionario (CEA) 0.72 ng/mL (0-5), Alfa fetoproteína 2.8 ng/mL (0-6.2), CA 12-5 11.1 (0-35), CA 19-9 6.51 (0-37), HCG < 0.2 mUI/mL (0-5).

Se realiza ecografía transrectal con ovario derecho de aspecto atrofico y ovario izquierdo con imagen sugestiva de tumoración de 41 x 31 x 30 mm, con áreas sólidas y quísticas, de contorno regular, con Doppler escaso en periferia. En la RNM describen aumento de tamaño de ovario izquierdo con tumoración de 48 x 36 x 37 mm, bien delimitada, que incluye áreas quísticas irregulares y marcada restricción a la difusión del componente tumoral sólido.

Con la sospecha diagnóstica de hiperandrogenismo secundario a tumor de ovario se realiza anexectomía izquierda laparoscópica con informe anatomopatológico de tumor de células de Sertoli-Leydig de ovario, grado moderado y pobremente diferenciado (G2-3), limitado a ovario con cápsula intacta y trompa uterina y márgenes libres. El comité de tumores concluye que la paciente no precisa tratamientos complementarios, asegurando un correcto seguimiento.

Tras la cirugía, seguimiento con niveles de testosterona 0.117 ng/mL (0.025-0.237) seriados en rango de normalidad, ciclos menstruales regulares y disminución progresiva de acné e hirsutismo, persistiendo los cambios en el tono de voz.

Conclusiones

- En mujeres con rápida virilización, es fundamental una historia clínica y exploración física detallada, debiendo realizar una adecuada valoración hormonal.
- Aunque el tumor de células de Leydig es causa poco frecuente de virilización en la mujer premenopáusica, debe ser considerado en mujeres jóvenes con signos de virilización rápida y niveles elevados de andrógenos, después de excluir las causas suprarrenales.
- El tratamiento de elección es la ooforectomía. Aunque son generalmente benignos, existe riesgo de potencial malignización, recomendando seguimiento del paciente.

SP2/d2-130 Gónadas-pubertad

IMITANDO LA MINIPUERTAD: TRATAMIENTO DEL HIPOGONADISMO HIPOGONADÓTROPO EN EL LACTANTE VARÓN

Aguilar Janita, B.¹; Navarro Molina, D.¹; Jiménez Maciá, M.²; Fenoy Rodríguez, A.³; Mesas Arostegui, M.A.⁴; López Sigüero, J.P.¹.

¹Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España; ²Hospital General Universitario, Elche, España; ³Hospital Torrecárdenas, Almería, España; ⁴Hospital de Baza, Baza, España.

Introducción

Durante los primeros meses de vida, se produce una elevación de los niveles de esteroides sexuales y gonadotropinas, similar a lo que ocurre en la pubertad, pero de menor intensidad, que se conoce como "minipubertad". Este proceso condiciona el desarrollo de los genitales externos, así como la función reproductiva posterior.

En el hipogonadismo hipogonadotropo existe una insuficiencia hipotálamo-hipofisaria que da lugar a una deficiente secreción de gonadotropinas, aislada o combinada con otras hormonas hipofisarias, que en el caso de los varones puede condicionar micropene, criptorquidia y alteraciones de la fertilidad. La minipubertad es un periodo ventana esencial para el diagnóstico y tratamiento del hipogonadismo hipogonadotropo congénito.

Idealmente, el tratamiento sustitutivo debe iniciarse con gonadotropinas lo antes posible y dentro del periodo de minipubertad. El valor de la testosterona es un marcador de la finalización de la minipubertad y podría ser útil como referencia para suspender el tratamiento.

Tabla I.

| CASOS | Pene (mm) pretratamiento | VT (mm ³) pretratamiento | Testosterona pretratamiento (ng/ml) | Pene (mm) postratamiento | VT (mm ³) postratamiento | Testosterona fin tratamiento (ng/ml) | Inicio/Duración tratamiento (meses) |
|-------|--------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| 1 | 18x5 | 1 | 0,04 | 45x12 | 2 | 6,62 | 1,5/3,5 |
| 2 | 20x6 | <1 | 0,03 | 42x14 | 2 | 14,56 | 0,5/6 |
| 3 | 19x8 | <1 | 0,38 | 38x13 | 2 | 9,61 | 2,5/3 |
| 4 | 21x6 | 1 | 0,23 | 47x16 | 2 | 9,85 | 1,5/4 |
| 5 | 18x6 | <1 | 0,07 | 42x13 | 2 | 6,75 | 1/3 |

VT: Volumen Testicular.

El objetivo de este trabajo es describir una serie de casos de lactantes con hipogonadismo hipogonadotropo tratados con HCG y FSH en los primeros 6 meses de vida.

Descripción de los casos

Presentamos cinco casos clínicos de lactantes varones con hipogonadismo hipogonadotropo (tabla 1), diagnosticados entre los quince días y dos meses y medio de edad. Todos ellos presentaron al diagnóstico micropene y volumen testicular <1 mm³. Se inició tratamiento con FSH (37,5-75 UI) SC 3 veces por semana y HCG (250-500 UI) SC 2 veces por semana, manteniéndose de tres a seis meses. Durante el periodo de tratamiento se constató un aumento del volumen testicular, del tamaño del pene y de los niveles de testosterona en todos los casos. El tratamiento se retiró tras objetivar un descenso de los niveles de testosterona (final de la "minipubertad").

Conclusiones

En todos nuestros casos se ha observado una resolución del micropene, aumento del volumen testicular y elevación de la testosterona. Sería importante el seguimiento de estos pacientes en la pubertad para valorar la función germinal.

SP2/d2-131 Gónadas-pubertad SÍNDROME DE KALLMANN SECUNDARIO A VARIANTE PATOGENÉTICA EN SOX11

Cuan Escobar, S.; Aguilar Riera, C.; González Llorens, N.; Yeste Fernández, D.; Gómez, D.; Clemente Leon, M.

Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España.

Introducción

Las causas congénitas del hipogonadismo hipogonadotropo (Hh) pueden clasificarse en Síndrome de Kallmann e Hh idiopática sin anosmia.

El síndrome de Kallmann (SK) se produce por mutaciones en genes (*ANOS1*, *FGFR1*, *FGF8*, *CHD7*, *SOX10*, *PROKR2* y *PROK2*) que causan una alteración en la señalización migratoria de las células

secretoras de GnRH y olfatorias. Existen diferentes rasgos fenotípicos y alteraciones orgánicas en función del gen afecto. Recientemente se ha determinado la asociación de variantes patogénicas de *SOX11* con SK. Los pacientes con variantes patogénicas en *SOX11* asocian hipoacusia neurosensorial, retraso del neurodesarrollo, malformaciones genitourinarias y rasgos fenotípicos comunes (facies toscas, hipertriosis, talla baja, microcefalia, clinodactilia e hipoplasia ungueal del quinto dedo del pie). Presentamos un paciente con SK retraso del neurodesarrollo y fenotipo característico con afectación en el gen *SOX11*.

Descripción del caso

Paciente varón de 15 años con Hh de diagnóstico en el período neonatal. Familiares no consanguíneos. Madre con riñón hipoplásico ectópico, abuela materna con anosmia y menopausia precoz, y tío materno con micropene (no estudiado) y fertilidad normal.

Antecedente de RNAT pequeño para edad gestacional (-2.5 DE) con microcefalia (-4 DE), micropene 2.2cm (vn: 3.5cm ± 0.4) y criptorquida bilateral.

Como otros antecedentes personales presenta retraso del neurodesarrollo, hipoacusia neurosensorial portador de implantes cocleares y displasia renal bilateral con enfermedad renal crónica grado II.

En la analítica hormonal a los 1.5 meses de vida presentaba LH < 0.1 U/L (vn: 0.13-2.76 U/L), FSH 0.15 U/L (vn: 0.20-1.77 U/L) y una respuesta positiva a test de HCG (500UI × 7 dosis): androstenediona basal 0.54 ng/mL y final 0.58 ng/mL, testosterona basal < 10 ng/dL y final 441 ng/dL, inhibina B 99 pg/mL.

La RMN cerebral mostró ausencia de visualización de bulbo olfatorio derecho y aspecto hipoplásico del izquierdo, con probable hipoplasia de vermis cerebeloso.

Recibió tratamiento con HMG + HCG 6 dosis en total con aumento de la longitud peneana a 3cm.

A los 3 años de vida inició tratamiento con rhGH por PEG sin crecimiento recuperador con mala respuesta. A los 12 años se realizó inducción puberal con testosterona intramuscular presentando una correcta virilización, inhibina B 18 pg/mL. No presenta otros déficits hormonales asociados. En la exploración física actual destaca fenotipo característico con orejas de implantación baja, cejas arqueadas, hipertrofia gingival, facies toscas, quinto metacarpiano corto bilateral, clinodactilia cuarto y quinto dedo bilateral. Talla final 154.4 cm (-2.3 DE), estadio Tanner G4P5 pene de 2.5 cm de grosor y longitud normal, testes en canal inguinal VT 2/2 cc.

En referencia a los estudios genéticos, inicialmente se estudió el gen ANOS1 y se reportó una variante patogénica no descrita y de significado incierto, presente en la madre, actualmente la variante no está descrita como patogénica. Posteriormente se realizó Array CGH sin alteraciones y un exoma clínico que muestra una variante patogénica en SOX11 en heterocigosis c.359>A(p.P120H) de herencia autosómica dominante.

Conclusiones

Describimos a un paciente con SK y otras anomalías fenotípicas asociadas que presenta una alteración genética en SOX11, gen que previamente no se había relacionado como causa de Hh. Las variantes patogénicas en SOX11 deben considerarse dentro del estudio genético en pacientes afectados de SK.

SP2/d2-132 Gónadas-pubertad PERFILES CLÍNICOS DE LAS DERIVACIONES A LA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA

Menéndez Fernández, A.R.; Montero, M.D.R.; Bermejo, M.D.R.; Sarubbo, F.; Vidal, M.D.C.

Fundación Hospital Son Llätzer, Son Ferriol, España.

Introducción

El desarrollo puberal ha cambiado en los últimos años, estando objetivado un adelanto del mismo. En España, parece ser que la tendencia secular es la disminución de edad de la menarquia en 0.22 años de media por cada década.

La causa de este adelanto en el desarrollo parece multifactorial, habiéndose descrito factores genéticos, nutricionales, ambientales... Sin embargo, ninguno de estos justifica un cambio tan llamativo.

Objetivo

Describir las características clínicas y los diagnósticos finales de los niños derivados a endocrinología pediátrica en nuestro hospital entre los años 2017 y 2021 por sospecha de un adelanto en el desarrollo puberal.

Material y métodos

Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo de las derivaciones al servicio de endocrinología durante cinco años (2017-2021). Se han analizado las siguientes variables: sexo, síntoma de inicio y edad de presentación, etnia, edad gestacional (EG) y peso al nacimiento, edad de menarquia de la madre, tipo de lactancia recibida y, en caso de ser materna (LM), duración de la misma; índice de masa corporal (IMC) en la consulta y diagnóstico final.

Resultados

En los años analizados hemos tenido 257 pacientes. El 48,6% de todas las consultas se produjeron durante la pandemia por SARS-COV2 (2020 y 2021). El 86,4% eran niñas. Cuatro pacientes fueron adoptados.

El principal motivo de consulta fue telarquía en un 44.7% de los casos y pubarquia en 42%, con una media de inicio de 6 años y 5 meses.

La etnia más frecuente fue la caucásica (38.9%) seguida de la sudamericana (9.7%), africana (5.4%) y asiática (0.8%).

Como antecedentes, el 69.3% de las madres de nuestros pacientes habían tenido un inicio puberal a edad normal, y el 5.1% de la muestra reconocía el uso esporádico de disruptores hormonales, aunque ha resultado un dato muy poco reflejado en la anamnesis.

Respecto al peso al nacimiento, sólo el 3,1% había presentado bajo peso para la EG. Un 54% habían recibido LM, durante una media de 10.8 meses, y un 37% artificial.

Se ha medido el IMC en la primera consulta, y se ha estratificado a los pacientes según el estudio longitudinal de crecimiento español 1997-2017. Los resultados se exponen en la tabla 1. Hemos dividido los datos en dos periodos de tiempo, antes y después de 2020, objetivándose un incremento de los pacientes obesos en el segundo periodo. Esta diferencia ha sido estadísticamente significativa.

La mayoría de los pacientes (60.3%), tuvieron como diagnóstico final una variante de la normalidad, siendo las más frecuentes adrenarquia precoz y telarquía transitoria. El 22.6% tuvieron pubertad precoz, siendo el 64% de los diagnósticos en los dos últimos años, y el 11.7% adelantada. Un 5.1% tuvieron un desarrollo puberal normal.

Tabla 1.

| | 2017-2019 | 2020-2021 | Total |
|-----------|-----------|-----------|-------|
| Normopeso | 66.9% | 69.6% | 68.6% |
| Sobrepeso | 30.8% | 15.6% | 22.2% |
| Obesidad | 2.3% | 14.8% | 8.2% |

Conclusiones

- Hemos observado un aumento de las consultas de endocrinología por adelanto del desarrollo puberal coincidiendo con los años de pandemia, además de mayor número de diagnósticos de pubertad precoz.
- Como factores de riesgo asociado, además de antecedentes familiares, hemos encontrado un aumento en el IMC en el 30,4% de los pacientes, siendo éste mayor en el periodo de la pandemia (2020-2021). Las variantes de la normalidad son los motivos de consulta más frecuentes.
- Reivindicamos la necesidad de que nuestros niños sean atendidos por especialistas en pediatría que conozcan bien el desarrollo puberal y de este modo se eviten consultas y pruebas innecesarias.

SP2/d2-133 ADS

VARIABILIDAD FENOTÍPICA EN PACIENTES CON DISGENESIA GONADAL MIXTA

Ovejero García, M.T.; Sáez Gallego, B.; Garnier Rodríguez, M.B.; Molina Suárez, R.; Gómez Díaz, D.

Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, España.

Introducción

La disgenesia gonadal mixta (DGM) es un tipo de DSD (Desarrollo sexual diferente) secundario a una alteración cromosómica (45X0/ 46 XY). Dependiendo del grado de diferenciación gonadal, el fenotipo de los pacientes es muy variable, como demuestra nuestra serie de casos.

Casos clínicos

Presentamos tres casos de pacientes diagnosticados de DGM:

Tabla I.

| | Paciente 1 | Paciente 2 | Paciente 3 |
|----------------------------------|---|---|--|
| Motivo de estudio | Talla baja | Cardiopatía + doble sistema pielocalicial izq. | Alteración cromosómica en determinación de ADN fetal en sangre materna |
| Edad al diagnóstico | 4 años | 4 años | Prenatal |
| Cariotipo | 45,X0 (13%)/46,XY (87%) | 45 X0 (30-40%) / 46 XY | 45 X0 (50%), 46 XY (35%), 46 XY "y isodicéntrico (15%) |
| Genitales internos | (restos tubáricos en ambas gónadas + restos de ovario atrófico izq) Útero de tamaño normal | (cintilla gonadal izq + teste der) Restos müllerianos ausentes | Restos müllerianos ausentes |
| Genitales externos | Aspecto femenino Vagina normal | Aspecto masculino. Hemiescrotos izq vacío. Teste der en bolsa 3cc. Circuncisión peneana | Ambos testes en bolsa, pene de tamaño normal. Sin alteraciones fenotípicas |
| Fenotipo | Femenino. Rasgos turnerianos (hipertelorismo mamario, tórax ancho, pabellones auriculares de implantación baja, pterigium coli) | Masculino Acortamiento mesomélico de miembros, paladar ojival, aspecto musculado | Masculino |
| Talla diana/ última talla | TD: 154 cm ±5 cm (p5,-1,69 DE) Talla final (14 años): 154 cm | TD: 177 ± 5cm (p48,-0,07 DE) 8,5 años: 124 cm (p6, -1,61 DE)/ vc 6,4 cm/año | TD: 171,5 ± 5cm (p18,-0,93 DE) 2 m: 53 cm (p9, -1,35 DE) |
| Tratamiento quirúrgico | - 1ª Laparoscopia (6 años): gonadectomía bilateral -2ª Laparoscopia (14 años): colecistectomía (pólipos) + extirpación de resto gonadal izq (fragmento tubárico) | - 6m: Coartación de aorta - 7,5 años: Gonadectomía cintilla gonadal izq + orquidopexia y biopsia de gónada der compatible con testículo prepúber | |
| Tratamiento médico | -GH: 5-14 años -THS: inducción puberal 11,5 años, tratamiento combinado desde 14 años | - GH: Desde los 5 años (Haploinsuficiencia gen SHOX) | |

Tabla I.

| | Paciente 1 | Paciente 2 | Paciente 3 |
|-----------------------|------------------------------------|--|--|
| Seguimiento | | - Exploración cada 6 meses - β HCG, α FP, LDH y ecografía testicular anual - Analítica y edad ósea anual (GH) | Pendiente realizar biopsia gonadal (1-2 año) |
| Comorbilidades | ORL: Hipoacusia derecha incipiente | - Cardiología: CoA y aorta bicúspide. - Cirugía pediátrica: pendiente ortoplastia/prepucioplastia + Gonadectomía/biopsia testicular der tras finalizar pubertad | |

Destacar que, dos de los pacientes, recibieron tratamiento con análogos de GH, una de ellas, por ser erróneamente diagnosticada de Síndrome de Turner, y otro de ellos, por asociar una Haploinsuficiencia del gen *SHOX*.

Conclusiones

- Radicar la importancia de solicitar un cariotipo como prueba de primer nivel en el estudio de niñas con talla baja, así como, de pacientes con genitales ambiguos y/o síndromes polimalformativos.
- No existe correlación genotipo-fenotipo. Una misma alteración cromosómica puede afectar en diferente grado al desarrollo gonadal, y secundariamente, al desarrollo de genitales internos y externos.
- El riesgo de desarrollar un tumor de células germinales es elevado (15-35%), por lo que, se recomienda la gonadectomía, aunque se puede valorar diferir según grado de virilización, identidad de género y deseo genésico (si se verifican posibilidades de fertilidad).

- En caso de fenotipo femenino, se recomienda la gonadectomía bilateral precoz.

- En caso de fenotipo masculino, se recomienda realizar orquidopexia si gónadas no palpables y biopsia prepuberal bilateral. Si tejido testicular, se recomienda seguimiento estrecho (exploración física, ecográfica y analítica con marcadores tumorales) durante la pubertad. Se deberá repetir la biopsia una vez finalizada esta, para valorar gonadectomía.

SP2/d2-134 ADS

VARIABILIDAD FENOTÍPICA DE LA MUTACIÓN DEL GEN *NR5A1*

Porcar Lozano, S.¹; León Cariñena, S.²; De Mingo Alemany, M.D.C.²; Moreno Macián, F.².

¹Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy, España; ²Hospital Universitario La Fe, Valencia, España.

Introducción

El desarrollo sexual diferente (DSD) se define como una discordancia entre los criterios cromosómico, gonadal y fenotípico de un individuo. Existen múltiples causas genéticas descritas, siendo las mutaciones en el gen *NR5A1* (*Nuclear Receptor Subfamily 5 group A member 1*) una etiología comúnmente conocida. Este gen es el encargado de codificar la proteína SF-1 (*Steroidogenic Factor-1*), un activador transcripcional implicado en la determinación del sexo y el desarrollo adrenal. Las mutaciones en este gen se han relacionado con disgenesia gonadal completa, insuficiencia suprarrenal, fallo ovárico precoz, ovotestes, hipospadias y criptorquidia.

Dada la amplia variabilidad fenotípica de las que puede ser responsable esta mutación se presentan cinco casos con diferentes implicaciones clínicas.

Descripción del caso

1º CASO CLÍNICO: Recién nacida a término, sin antecedentes personales ni familiares de interés, con fenotipo femenino y sinequia de labios menores. El estudio hormonal inicial fue normal y una ecografía abdomino-pélvica con gónadas en canal inguinal. El estudio genético evidenció cariotipo 46,XY y una mutación heterocigota en el gen *NR5A1* (c.1084C>T p.Gln362X, exón 6). Padres no portadores. Asignación de sexo femenino. Hasta el momento actual (8 años de edad), se ha realizado seguimiento ecográfico y analítico, sin practicarse descenso gonadal, biopsia ni gonadectomía por decisión familiar.

2º CASO CLÍNICO: Recién nacido con hipospadias proximal y criptorquidia bilateral. En el estudio inicial presentaba analítica hormonal normal, cariotipo 46,XY y mutación en *NR5A1* en heterocigosis (c58G>C, exón 2), siendo el padre portador de la misma mutación. En el test de ACTH se objetivó una adecuada respuesta adrenal. Durante los primeros años del seguimiento se realizó orquidopexia y cirugías correctoras del hipospadias. A los 12 años de edad se realizó biopsia gonadal (túbulos seminíferos con ausencia de células germinales, estudio inmu-

nohistoquímico frente a OCT3/4 negativo), plastia escrotal por escroto bífido y fistulorrafia.

3º CASO CLÍNICO: Paciente de 4 años que derivan desde Urología Infantil por hipospadias proximal. En las pruebas complementarias se objetivó un cariotipo 46,XY y una mutación en el gen *NR5A1* (c.191G>A p.Arg64His, exón 3, heterocigosis), de herencia materna. Se ha realizado corrección quirúrgica y seguimiento.

4º CASO CLÍNICO: Paciente de 6 años, en seguimiento desde el nacimiento por Urología y Endocrinología Infantil por hipospadias distal, no intervenido. Ante antecedente familiar de hermano con hipospadias, se solicitó estudio genético con hallazgo de mutación en el gen *NR5A1* (c.769G>A p.Asp257Asn, heterocigosis), de herencia paterna. Se realizó estudio genético al hermano, resultando no portador.

5º CASO CLÍNICO: Paciente de 12 años que derivan desde Atención Primaria por micropene. Antecedente de intervención quirúrgica por hipospadias distal a los 2 años de edad. En las exploraciones complementarias se detectó una mutación en el gen *NR5A1* (c.608G>T p.Ser203Ile, exón 4, heterocigosis), con cariotipo 46,XY. Posteriormente ha presentado un desarrollo puberal normal.

Conclusiones

La amplia variabilidad fenotípica hace necesario el estudio precoz y el seguimiento estrecho. Se debería solicitar un cariotipo, un estudio hormonal, pruebas de imagen y un estudio genético en casos seleccionados. En los casos expuestos ha sido realizado también consejo genético y estudio genético en los familiares de primer grado.

La biopsia gonadal sigue siendo el “gold standard” para la evaluación del riesgo potencial de desarrollar tumor de células germinales.

¹Hospital Universitario, Burgos, España; ²Hospital Comarcal los Santos Reyes, Aranda de Duero, España; ³Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) engloban un amplio abanico de alteraciones consideradas como “enfermedades raras” con una incidencia estimada en 1/2000 recién nacidos vivos. Son de causa genética, principalmente monogénica.

Se clasifican en función de la causa, en ADS debidas a alteraciones cromosómicas, ADS con cariotipo XY o aquellas con cariotipo XX.

La más frecuente es el síndrome de insensibilidad completa a andrógenos (CAIS), definido por una alteración en el gen *AR* (Xq11-12) de herencia recesiva ligada al X, que traduce disfunción del receptor de andrógenos. Son individuos con cariotipo 46,XY, pero con genitales externos femeninos y ausencia de genitales internos femeninos (ausencia de estructuras müllerianas). Suele debutar como hernia inguinal bilateral o labios protruyentes en la época de lactante (debidos a la presencia de testículos), como amenorrea primaria o como tumores pélvicos. La tendencia actual en estas pacientes es mantener los testículos hasta finalizar la pubertad ya que se puede llegar a conseguir una feminización espontánea secundaria a la aromatización de la testosterona en la grasa, con desarrollo mamario adecuado pero ausencia o escasa pubarquia y axilarquia.

En la mayoría de ADS la presencia de gónadas supone un riesgo aumentado de desarrollar tumores por lo que se requiere seguimiento estrecho con pruebas de imagen, analíticas o biopsias. El riesgo de malignización en el CAIS es de los más bajos dentro de las ADS, estimándose en un 14%, por lo que las recomendaciones en la actualidad son conservar los testículos hasta la pubertad tardía y extirparlos una vez la hayan completado.

Descripción del caso

Adolescente de 14 años de edad, natural de China, con adopción internacional a los 6 meses de vida. Fue intervenida a los 11 meses de hernia inguinal bilateral. Durante la cirugía se detectó la presencia de testículos en canales inguinales, recolocándolos en cavidad abdominal. Estudio genético en el que presentó una mutación en el gen *AR* que confirmó el diagnóstico de CAIS.

Se realiza seguimiento con pruebas de imagen y analíticas (con marcadores tumorales negativos en todo momento) durante la etapa escolar. Inició de manera espontánea desarrollo mamario, pero estando en estadio II-III de Tanner se detectan por RMN imágenes sugestivas de malignidad. En febrero de 2021 se realiza gonadectomía derecha que

Tabla I.

| | Mutación | Herencia | Fenotipo |
|--------|--|-----------------------|---|
| Caso 1 | c.1084C>T p.Gln362X, exón 6, heterocigosis. | Padres no portadores. | Femenino. Sinequia de labios menores. |
| Caso 2 | c.58G>C, exón 2, heterocigosis. | Padre portador. | Masculino. Hipospadias proximal y criptorquidia bilateral. |
| Caso 3 | c.191G>A p.Arg64His, exón 3, heterocigosis. | Madre portadora. | Masculino. Hipospadias proximal. |
| Caso 4 | c.769G>A p.Asp257Asn, heterocigosis. | Padre portador. | Masculino. Hipospadias distal. |
| Caso 5 | c.608G>T p.Ser203Ile, exón 4, heterocigosis. | Padres no estudiados. | Masculino. Hipospadias distal y micropene. |

SP2/d2-135 ADS

RIESGO TUMORAL EN EL SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD COMPLETA A ANDRÓGENOS

Arteta Saenz, E.¹; Blanco Barrio, A.¹; Puente Ubierna, L.¹; Perez Arnaiz, L.¹; Mateos Benito, A.F.²; Guerrero Fernandez, J.³.

confirma la existencia de un carcinoma in situ de células germinales. En octubre de 2021 se decide realizar gonadectomía profiláctica izquierda e inicio de tratamiento con estrógenos transdérmicos. La anatomía patológica del testículo izquierdo detecta también la presencia de carcinoma de células germinales in situ.

Analíticamente presenta un hipogonadismo hiper-gonadotropo con una edad ósea acorde a la edad cronológica y una talla de 158 cm (p33).

Actualmente se encuentra en estadio IV de Tanner, con pubarquia grado I. Pendiente de valoración por Cirugía Infantil para iniciar tratamiento con dilatadores vaginales.

Conclusiones

- El síndrome de resistencia completa a andrógenos es una de las anomalías de la diferenciación sexual más frecuente, con una incidencia de 1/25000-65000 recién nacidos.
- Tiene un riesgo de desarrollo de tumor gonadal menor que otras ADS pero mayor que en la población general.
- No está indicada la extirpación de las gónadas si se detecta a edades precoces ya que pueden llegar a conseguir una feminización espontánea.
- Se debe realizar un seguimiento analítico (marcadores tumorales) y por imagen (ecografía, RMN) estrecho de las gónadas.

SP2/d2-136 ADS

DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE CROMOSÓMICO: MOSAICISMO (45,X0/46,XY)

Homar López, A.¹; Flaquer Pérez De Mendiola, J.M.¹; Gregg Azcarate, E.¹; Benito Sánchez, A.V.²; Moratalla Jareño, E.¹.

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España; ²Unidad de Neonatología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España.

Introducción

El desarrollo sexual diferente (DSD) constituye un amplio grupo de patologías, cuyo origen se produce en alguna de las etapas del periodo fetal produciendo discordancia entre los criterios cromosómicos, gonadales y fenotípicos (genitales) que definen la diferenciación sexual. El mosaicismo 45,X0/46,XY, se agrupa dentro de dichas alteraciones y presenta una amplia variedad fenotípica.

Presentamos un caso de un recién nacido con genitales ambiguos durante la gestación y detección en ADN fetal en sangre materna de cariotipo 45,X0. La familia rechaza estudio genéticos invasivos.

Caso

Nace recién nacido a término, con embarazo controlado con controversia en la determinación sexual y con ADN fetal en sangre materna con cariotipo 45,X0. Embarazo no consumo de fármacos ni virilización materna. No antecedentes familiares de interés. A la exploración física no rasgos dismórficos, no ictericia, no hiperpigmentación, buen estado de hidratación, destacan genitales de aspecto masculino (Prader IV) con escroto fusionado y palpación de ambas gónadas en bolsa, pene con importante incurvación ventral, glándula hendida y meato interescrotal, sin hiperpigmentación asociada, ano normoconfigurado. No se aprecian otras alteraciones a la exploración física. Ingresa en la unidad de cuidados intensivos neonatales para completar estudio. A nivel genético el cariotipo resulta ser un mosaicismo con dos líneas celulares (45,X0, 46,XY –siendo el cromosoma Y isodiccéntrico-). A nivel hormonal presenta niveles de testosterona (1 ng/mL) e inhibina (128 pg/mL) en rango normal para sexo masculino, FSH 1,6 mUI/mL, 17-beta-estradiol <24 pg/mL, dihidrotestosterona 0,374 ng/mL, encontrándose bajos los niveles de hormona antimülleriana (29.22 ng/mL), hormonas suprarrenales normales. En ecografía abdomino-escrotal: Cavidad compatible con vagina, útero de pequeño tamaño con una longitud de 11 mm, un diámetro AP de 9 mm y pequeña línea endometrial. Fallo con presencia de cuerpo esponjoso y cuerpos cavernosos de tamaño normal. Gónada derecha en bolsa escrotal con morfología de teste, de 0.44 mL. Gónada izquierda en pliegue labioescrota de 0.9 cc, morfología tubular y una ecoestructura anómala sin evidencia de quistes o folículos.

Se realiza abordaje con familia y equipo multidisciplinar. Ante grado de virilización la familia decide que el sexo para la crianza sea el masculino.

Durante su ingreso y en posible relación al mosaicismo celular se realizan controles ecocardiográficos detectándose a los 18 días de vida coartación de aorta que precisa intervención. Se detecta también malformación pulmonar vascular derecha.

Pendiente de biopsia gonadal de ambas gónadas, para ver histología y potencial reproductivo y de malignización. Pendiente de cistoscopia para valorar la situación de la uretra y estructuras müllerianas. Estudio genético de ambos progenitores normal.

Conclusiones

El mosaicismo 45,X0/46,XY con cromosoma Y isodiccéntrico, se agrupa dentro de las alteraciones de la diferenciación sexual cromosómicas y presenta una gran variedad fenotípica. El diagnóstico es importante para un adecuado manejo de estos pacientes, así como apoyo a la familia para la toma de decisiones. Además, es muy importante realizar un correcto seguimiento multidisciplinar.

SP2/d2-137 ADS**AMBIGÜEDAD GENITAL: UN RETO DIAGNÓSTICO**

Andrés Sesma, C.; Elcano Sarasibar, L.; Galé Pola, I.; Saloni López, N.; Berrade Zubiri, S.; Ayuso González, L.

Hospital Virgen del Camino, Pamplona, España.

Introducción

El desarrollo sexual diferente incluye un conjunto amplio de discrepancias entre los criterios gonadal, cromosómico y genital que definen el sexo fetal. Aparece en 1 de cada 4.500-5.500 recién nacidos vivos y la etiología es muy variada desde causas genéticas hasta ambientales. Esto conlleva un amplio número de posibilidades etiológicas que suponen un reto diagnóstico. Describimos el caso de una paciente con desarrollo sexual diferente, su manejo clínico y diagnóstico etiológico.

Descripción del caso

Neonato que nace con genitales ambiguos impresionando de femeninos virilizados con labios mayores fusionados, sin labios menores, hiperplasia de clítoris con orificio uretral en la base y sin gónadas palpables. Embarazo normal, sin complicaciones, no enfermedades maternas ni toma de fármacos y parto normal a término.

En época neonatal, realizado estudio con cariotipo 46,XX, gen *SRY* negativo, estudio de hiperplasia suprarrenal normal para 21-hidroxilasa y causas menos frecuentes, ecografía con presencia de útero y vagina sin objetivar ovarios y estudio genitográfico donde se objetiva comunicación de la vagina con uretra (seno urogenital).

A los 8 meses de vida, se realiza intervención quirúrgica consistente en clitoroplastia y vaginoplastia y continúa seguimiento en consultas de endocrinología pediátrica.

En los primeros años de vida, se constata crecimiento adecuado y se realizan hasta 3 ecografías donde se objetiva útero, pero no se visualizan gónadas. Así, con 10 años, se realiza RM abdominal que pone de manifiesto el útero sin fundus cervical y no se encuentran ovarios.

Al no encontrar gónadas, se realiza test de beta-HCG con elevación de testosterona y dihidrotestosterona x 6 y 10 veces el valor normal respectivamente. Se solicita estudio genético donde no se detectan alteraciones.

A los 11 años y medio, se realiza laparoscopia exploradora donde se identifican cintillas ováricas bilaterales que se biopsian, con trompas y útero rudimentarios y se realiza vaginoscopia donde se visualiza cérvix hipoplásico.

El estudio anatomopatológico de la biopsia de las cintillas ováricas identifica parénquima testicular infantil sin espermatogonias y sin tejido ovárico, todo ello compatible con disgenesia gonadal con tejido exclusivamente testicular en paciente con cariotipo 46 XX y *SRY* negativo.

Finalmente, a la edad de 12 años se retiran gónadas y de acuerdo con la paciente y su familia se inicia tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos.

Conclusiones

1. El cariotipo, el estudio hormonal que descarte hiperplasia suprarrenal como primera causa de virilización fetal femenina, y la ecografía abdominal para visualizar genitales internos son las pruebas de primer nivel diagnóstico ante un recién nacido con genitales ambiguos.
2. Ante dudas diagnósticas, pueden ser necesarias pruebas de segundo nivel como el test de beta-HCG o de ACTH.
3. La identificación de las gónadas mediante ecografía no siempre es fácil y su no detección no siempre implica ausencia de las mismas. Cuando no son visualizadas por ecografía, puede ser necesario ampliar estudio con RM o laparoscopia exploradora.
4. Estos pacientes requieren un manejo multidisciplinar que incluya especialistas en endocrinología pediátrica, genética, cirugía pediátrica y psicología.

SP2/d2-138 ADS**MANEJO DEL DOLOR PÉLVICO CÍCLICO EN UNA PACIENTE CON SÍNDROME DE ROKITANSKY**

López Capapé, M.; Gonzalo, H.; Barrios, U.; Cuscó, M.J.; Tarjuelo, I.; Luján, J.

Hospital Universitario La Moraleja, Madrid, España.

Introducción

El síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) se caracteriza por agenesia de útero y de los 2/3 superiores de la vagina, que puede asociarse con otras malformaciones como las renales (40%), esqueléticas (20-25%) y auditivas (10%). Mutaciones en genes específicos que intervienen en las etapas tempranas del desarrollo embrionario parecen tener un papel importante en este síndrome. Las pacientes tienen cariotipo 46 XX y una función ovárica normal, con desarrollo de caracteres sexuales secundarios y amenorrea.

Está descrito en un 5% dolor cólico cíclico mensual relacionado con restos de endometrio en cuernos uterinos rudimentarios funcionales.

Descripción del caso clínico

Niña de 12 años de edad con MRKH que presenta

dolor abdominal cíclico en la etapa puberal de meses de evolución.

Antecedentes personales: embarazo controlado por HTA materna y diabetes gestacional, agenesia renal derecha de diagnóstico prenatal. Nacida por cesárea a término con peso adecuado, exploración física normal salvo hernia inguinal izquierda. Realizadas pruebas de imagen (ecografía y RM) que confirman hernia con ovario incarcerated y ovario derecho en región pélvica de aspecto normal, ausencia de útero y de riñón derecho. Analíticas normales con cariotipo 46, XX. Herniorrafia inguinal a los 2 meses de vida. A los 3 años intervenida de hernia umbilical se realiza laparoscopia y genitoscopia exploradoras sin nuevos hallazgos.

Evolución

Mantiene revisiones por Nefrología con función renal normal hasta edad peripuberal en que retoma revisiones en S. Endocrinología. La paciente presenta curva de talla en p3 con talla diana en p11, adecuada velocidad de crecimiento y edad ósea acorde. Inicia telarquía a los 10 años y 9 meses con progresión puberal normal.

Desde los 11 años refiere episodios de dolor abdominal pélvico cíclico intenso requiriendo ingreso hospitalario por mal control del dolor. Realizada RM identificando a nivel genital ovarios de tamaño normal, derecho en fosa iliaca y el izquierdo anterior a vasos iliacos ipsilaterales con fenómenos adherenciales en pared abdominal anterior. No se aprecian imágenes de fistulas, abscesos ni restos uterinos. Valorada por S. Ginecología se decide iniciar tratamiento anovulatorio con drospirenona presentando una evolución clínica favorable.

Actualmente la paciente tiene 13 años y medio con talla 146.7 cm (p3); peso 49.3 kg e IMC 22.9 (p70), no ha presentado nuevos episodios de dolor y está pendiente de programación de técnica Vecchiatti laparoscópico por S. Ginecología.

Conclusiones

Las pacientes con MRKH y dolor pélvico cíclico deben ser estudiadas para descartar posibles restos uterinos rudimentarios funcionales. Dichas pacientes pueden beneficiarse para el manejo del dolor que no responde a analgesia habitual, del tratamiento anovulatorio.

SP2/d2-139 Suprarrenales INSUFICIENCIA SUPRARRENAL AGUDA AUTO- INMUNE RELACIONADA CON EL SARS-COV-2: A PROPÓSITO DE DOS CASOS

García De Pablo, I.; Ontoria Betancort, M.C.; Díaz Martín, C.; Dorta Luis, I.J.; Portela Liste, A.; Raya Vázquez, I.

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España.

Introducción

La insuficiencia suprarrenal (ISR) primaria tiene una incidencia muy baja fuera del periodo neonatal. Dentro de las etiologías que nos encontramos en este período, la causa orgánica más frecuente es la autoinmune (AI), formando muchas veces parte de síndromes poliglandulares autoinmunes (SPGA). Más infrecuente todavía es la presentación de estos pacientes como crisis Addisoniana grave.

En los últimos años tras la vacunación e infección de la población por SARS-CoV-2, se han descrito casos de enfermedades AI posiblemente desencadenadas por la vacuna o la propia infección. Una de las teorías es la posible reactividad cruzada por mimetismo molecular entre los anticuerpos dirigidos contra la proteína S del SARS-CoV-2 y diferentes antígenos tisulares, pudiendo explicar la aparición o exacerbación de diferentes enfermedades AI.

Descripción y evolución de los casos

Caso 1: Paciente de 13 años y 11 meses sin AP de interés ingresa por deshidratación, hipotensión (82/40), hipoglucemia (58 mg/dL), hiponatremia (126 mmol/L) con discreta hiperpotasemia (5,89 mmol/l) y acidosis metabólica (bicarbonato 9 mmol/L). Inicio de debilidad tras 10-15 días de administración de segunda dosis de la vacuna SARS-CoV-2 (Vacuna de ARNm). Debilidad en aumento, hiperpigmentación cutáneo-mucosa y pérdida de peso. Crisis addisoniana grave con hipotensión 66/24, debilidad extrema, taquicardia (107 lpm), relleno capilar enlentecido (3-4 segundos) y vómitos en poso de café. Analíticamente hiponatremia (126 mmol/L), hiperpotasemia (6,1 mmol/L), cortisol basal < 1 mcg/dL, ACTH > 2000pg/mL, ARB 86,3 pg/mL.

Estabilización con volumen, drogas vasoactivas y bolos de corticoides (100 mg/m2/día) hasta en 4 ocasiones. Inicio de fludrocortisona (90 mcg/m2/día) a los 3 días. Derrame pleural bilateral que no precisa drenaje (máx 1 cm) y ascitis. Disminución de hidrocortisona hasta dosis fisiológica y fludrocortisona a 55 mcg/m2/d. Resolución de alteraciones iónicas y metabólicas junto con mantenimiento de tensiones en rango.

En estudio etiológico, positividad para anticuerpos anti-21-hidroxilasa (15,5 VN: 0-1) y anticápsulas suprarrenales (1:80). Descartado síndrome poliglandular autoinmune 1 y el resto de las causas.

Evolutivamente buen control de la enfermedad con tratamiento sustitutivo. Persistencia de anticuerpos suprarrenales positivos tras 1 año y en evolución, positividad para anticuerpos IA2 pero con glucemias por el momento normales.

Caso 2: Niño de 10 años y 9 meses sin AP de interés que ingresa por cuadro de vómitos, diarrea y dolor abdominal en el contexto de infección por SARS-CoV-2 (1 dosis de vacuna ARNm). Deshidratación, hiponatremia (123 mmol/L) e hipoglucemia (55 mg/dL). Determinación de cortisol 2,6 mcg/dL con ACTH 174 pg/mL y ARB 80,2 pg/mL. Se diagnostica de ISR primaria y se inicia tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y fludrocortisona con resolución del cuadro.

En estudio etiológico positividad para anticuerpos anti 21-hidroxilasa (13.32 VN:0-1) y anticápsulas suprarrenales (1:320). Descartado SPGA y otras causas.

Evolutivamente tratamiento con hidro y fludrocortisona sin incidencias. En estudios complementarios Acs-Transglutaminasa + (> 200 UA/mL) y Acs-Endomisio + (1/160) en seguimiento por digestivo.

Conclusión

Destacar la importancia de sospechar esta entidad en pacientes con clínica sugerente y realizar tratamiento intensivo dada la baja incidencia y la gravedad del cuadro. Plantear la infección/vacunación contra SARS-CoV-2 como causa de ISR aguda de causa AI y posibilidad de asociarse con otras enfermedades AI a lo largo de la evolución.

SP2/d2-140 Suprarrenales
INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA CAUSADA POR UNA MUTACIÓN NUEVA EN NROB1
 Hernández Herrero, M.; Folch Briz, R.; Bobé Pol, A.

Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, España.

Introducción

La insuficiencia suprarrenal primaria (ISP) puede ser debida a un defecto en la biosíntesis de los esteroides o bien, en el caso de la hipoplasia suprarrenal congénita (hSC), a un desarrollo anormal de la glándula suprarrenal. La hSC se estima tiene una incidencia de 1:12500 nacidos vivos y se puede heredar de forma autosómica recesiva o ligada al cromosoma X. Los casos ligados al cromosoma X son debidos a mutaciones en el gen *NROB1* localizado en Xp21. *NROB1* se expresa en la corteza suprarrenal, gónadas, hipófisis anterior e hipotálamo. Los niños afectados tendrán una presentación clínica variable, desde formas severas pierde sal en el período neonatal a formas más insidiosas de insuficiencia suprarrenal en la edad infantil hasta casos aislados de hipogonadismo hipogonadotropo.

Presentamos un recién nacido niño con hSP que debutó con una clínica pierde sal en el período neonatal secundaria a una mutación hasta ahora nunca descrita en el gen *NRBO1*.

Descripción del caso

Recién nacido varón a término con peso de 4169 g (+2.3 DE) con madre diabetes mellitus tipo 2 insulinizada. TPAL 3-0-1-3. Apgar 9/10/10. Desde las primeras horas presenta tendencia a la hipoglucemia precisando ayudas de fórmula artificial a la lactancia materna. Presenta ictericia no isoimmune que requiere fototerapia intermitente durante los primeros 13 días de vida. Pérdida ponderal del 12% con hipoactividad. Se descarta infección y se objetiva hiponatremia (Na de 125 mEq/l) con hiperpotasemia (K 7.8 mEq/l) con función renal normal. Se inician aportes de sodio endovenosos (e.v.) y ante sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita se extrae analítica de estudio y se inicia hidrocortisona e.v. A las 48 h se añade fludrocortisona. Buena respuesta progresiva con normalización de las diselectolitemias. El estudio hormonal revela una ACTH elevada (786 pg/mL, normal: 56.3 ± 20.7) con un cortisol "anormalmente normal" (14,4 mcg/dL), 17-OH-progesterona baja (0.17 ng/mL, normal: 2.97-9.65), androstenodiona baja (<0.3 ng/mL, normal: 0.3-2.5), DEHAS en el rango bajo de la normalidad (301.4 ng/mL, normal: 221-2410), 17-OH-pregnenolona baja (0.66 ng/mL, normal: 2.29-31), aldosterona baja (3.7 ng/dL, normal: 21-128) con una renina alta (>32 ng/mL/h, normal: 2.6-24). El cariotipo es 46,XY. La ecografía suprarrenal no muestra alteraciones. Ante este patrón de andrógenos bajos con una elevación de ACTH se orienta como una hSC que se confirma a nivel genético con una mutación hasta ahora no descrita de c.880dup (p.L294Pfs*5) en el gen *NROB1* ligada al cromosoma X. Actualmente está pendiente el estudio genético en progenitores y hermanos.

Conclusiones

Con este caso queremos remarcar que no toda ISP en el período neonatal es una hiperplasia suprarrenal congénita clásica. Es necesario una correcta interpretación de los valores hormonales con un estudio genético dirigido a fin de llegar a un correcto diagnóstico y apropiado manejo del paciente. En los casos de mutaciones del gen *NROB1* no solo habrá que hacer un seguimiento de la función suprarrenal sino que requerirá seguimiento también a nivel hipotálamo-hipofisario y gonadal.

SP2/d2-141 Suprarrenales
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA CLÁSICA. ¿UTILIDAD DE LA FARMACOCINÉTICA DE ESTEROIDES 24 HORAS?

Aguilar Riera, C.; Clemente, M.; Mogas, E.; Diaz Troyano, N.; Giralt Arnaiz, M.; Yeste, D.

Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España.

Introducción

Los pacientes afectados de la forma clásica de Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) requieren susti-

Tabla I.

TABLA1: Perfil farmacocinético 24 horas pacientes 1 y 2.

| Fecha | Hora | Hidrocortisona oral | Cortisol (vn 5.27-22.45 ug/dL) | 17OHP (vn <2ng/mL) | Androstendiona (vn <0.3ng/ml) | ACTH (vn 4.7-48.8pg/ml) | Testosterona (vn 7-11.86ng/dl) | 11-desoxicortisol (vn <7.2ng/ml) | TA (mmHg) | Na+/K+ (vn 136-146 y 3.5-5.1mmol/l) |
|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------|-------------------------------|-------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-----------|-------------------------------------|
| PACIENTE 1 | | | | | | | | | | |
| DÍA 1 | 7:30 PRE | - | 2.23 | 0.22 | 0.5 | no | <7 | - | - | 137 |
| | 8:00 | Hidrocortisona 5mg | | | | | | | | |
| | 14:00 | Hidrocortisona 5mg | | | | | | | | |
| | 16:00 POST | - | 11 | 0.19 | <0.3 | - | <7 | - | - | - |
| DÍA 2 | 19:00 PRE | - | 5.14 | 0.18 | <0.3 | - | <7 | - | - | - |
| | 20:00 | Hidrocortisona 5mg | | | | | | | | |
| | 1:00 PRE | - | 7.78 | - | <0.3 | - | <7 | - | - | - |
| | 2:00 | Hidrocortisona 5mg | | | | | | | | |
| | 7:00 PRE | - | 3.4 | 0.22 | <0.3 | - | <7 | - | - | - |
| | 8:00 | Hidrocortisona 5mg | | | | | | | | |
| | 10:00 POST | - | 15 | - | - | 7.79 | <7 | - | - | 142/3.2 |
| | 13:00 PRE | - | 2.78 | - | - | 8.8 | <7 | - | - | 141/3.5 |
| | 14:00 | Hidrocortisona 5mg | | | | | | | | |
| | 19:00 PRE | - | 4.65 | 0.15 | <0.3 | 6.98 | <7 | - | - | - |
| | 20:00 | Hidrocortisona 5mg | | | | | | | | |
| | DÍA 3 | 1:00 PRE | - | 4.75 | - | - | 5.1 | <7 | - | - |
| 2:00 | | Hidrocortisona 5mg | | | | | | | | |
| 7:00 PRE | | - | 4.69 | - | 0.4 | 5.72 | <7 | - | - | - |
| 8:00 | | Hidrocortisona 5mg | | | | | | | | |
| 13:00 PRE | | - | 4.6 | - | - | 6 | <7 | - | - | 140/3.3 |
| 14:00 | | Hidrocortisona 5mg | | | | | | | | |
| 16:00 POST | | - | 10.55 | 0.19 | <0.3 | 6.16 | <7 | - | - | 139/3.5 |
| 19:00 PRE | | - | 4.26 | 0.18 | <0.3 | - | <7 | - | - | - |
| 20:00 | | Hidrocortisona 4.5mg | | | | | | | | |
| DÍA 4 | 1:00 PRE | - | 3 | 0.25 | 0.4 | 9.4 | <7 | - | - | - |
| | 2:00 | Hidrocortisona 4.5mg | | | | | | | | |
| | 7:00 PRE | - | <0.5 | 2.17 | 0.7 | 19.98 | 8.2 | - | - | 140/3.8 |
| PACIENTE 2 | | | | | | | | | | |
| DÍA 1 | 7:30 PRE | - | 4.46 | 0.19 | 0.9 | 26.21 | <7 | 9.5 | - | - |
| | 7:30 | Hidrocortisona 4mg | | | | | | | | |
| | 13:00 PRE | - | 2.46 | 0.2 | 1.31 | 38.51 | 9.2 | 11 | - | - |
| | 13:00 | Hidrocortisona 3.5mg | | | | | | | | |
| | 15:00 POST | - | 8.83 | 0.14 | 0.91 | 41.08 | <7 | 9.1 | - | - |
| | 19:30 PRE | - | 2.98 | - | 0.37 | 9.87 | <7 | 3.3 | 101/64 | - |
| | 19:30 | Hidrocortisona 3.5mg | | | | | | | | |
| | 21:30 POST | - | 10.76 | < 0.03 | 0.33 | - | <7 | 3.9 | 112/74 | - |
| | 1:30 PRE | - | 4.51 | <0.03 | 0.3 | - | <7 | 2.4 | - | - |
| | 1:30 | Hidrocortisona 4.5mg | | | | | | | | |
| DÍA 2 | 3:30 POST | - | 13.57 | 0.15 | 0.91 | 20.1 | 9.53 | 8.7 | 112/74 | - |
| | 7:30 PRE | - | 2.93 | <0.03 | 0.37 | - | <7 | 3.2 | - | - |
| | 7:30 | Hidrocortisona 4mg | | | | | | | | |
| | 9:30 POST | - | 16.82 | < 0.05 | 0.53 | - | <7 | 6.3 | - | - |
| | 13:00 PRE | - | 2.55 | 0.08 | 0.87 | - | <7 | 6.2 | 112/59 | - |
| | 13:00 | Hidrocortisona 3.5mg | | | | | | | | |
| | 15:00 POST | - | 7.89 | 0.04 | 0.45 | - | <7 | 4.1 | - | - |
| | 19:30 PRE | - | 2.55 | 0.07 | 0.51 | - | <7 | 3.8 | - | - |
| | 19:30 | Hidrocortisona 3.5mg | | | | | | | | |
| | 21:30 POST | - | 6.94 | 0.04 | 0.4 | - | <7 | 3 | - | - |
| | DÍA 3 | 1:30 PRE | - | 6.63 | < 0.03 | 0.35 | - | <7 | 2.8 | 109/69 |
| 1:30 | | Hidrocortisona 4.5mg | | | | | | | | |
| 3:30 POST | | - | 4.64 | <0.03 | 0.34 | - | <7 | 2.3 | - | - |
| 7:00 PRE | | - | 5.31 | 0.22 | 1.23 | - | 8.57 | 9 | 110/75 | - |
| 7:30 | | Hidrocortisona 4mg | | | | | | | | |
| 9:30 POST | | - | 9.69 | 0.03 | 0.48 | - | <7 | 3.6 | 101/60 | - |
| 13:00 PRE | | - | 1.59 | 0.18 | 0.63 | - | <7 | 3.7 | - | - |
| 13:00 | | Hidrocortisona 3mg | | | | | | | | |
| 15:00 POST | | - | 6.89 | <0.03 | 0.3 | - | <7 | 2.9 | 100/58 | - |
| 19:30 PRE | | - | 1.74 | <0.03 | 0.41 | 10.12 | <7 | 1.8 | 106/67 | - |
| 19:30 | Hidrocortisona 3mg | | | | | | | | | |
| DÍA 4 | 21:30 POST | - | 8.4 | <0.03 | 0.33 | - | <7 | 2.5 | 106/61 | - |
| | 1:30 PRE | - | 3.42 | <0.03 | 0.33 | - | <7 | 2.1 | - | - |
| | 1:30 | Hidrocortisona 4mg | | | | | | | | |
| | 3:30 POST | - | 11.2 | 0.06 | 0.58 | - | <7 | 5.4 | - | - |
| | 7:00 PRE | - | 2.31 | <0.03 | 0.32 | - | <7 | 1.3 | - | - |
| 7:30 | Hidrocortisona 4.5mg | | | | | | | | | |

tución adecuada de cortisol. El ritmo circadiano de cortisol presenta un pico a las 6:00-8:00 h de la mañana, un descenso al final de la tarde y valores mínimos entre las 22:00-00:00 h. La hidrocortisona oral presenta pico a los 60-90 min con vida media de 80 min. En pacientes con mal control de la enfermedad puede resultar de interés conocer el perfil esteroideo 24 horas (observar si la sustitución de cortisol es

a adecuada y monitorizar la supresión androgénica) con el objetivo de optimizar el tratamiento (dosis y distribución horaria).

Objetivo

Evaluar la utilidad del perfil de esteroides de 24 horas en pacientes con HSC clásica de difícil control.

Pacientes y métodos

Estudio prospectivo de dos pacientes en tratamiento con hidrocortisona oral cada 6 h. Ingreso en Hospital de tercer nivel, colocación de catéter venoso medial y extracciones séricas de cortisol, ACTH, testosterona, 17-hidroxiprogesterona (17OH), androstenediona (A4), iones y 11-desoxicortisol predosis y 2 h posdosis.

Resultados

Paciente 1: mujer de 5 años con HSC clásica con pérdida salina por déficit de 21-hidroxilasa que requiere aumento de dosis de hidrocortisona por hiperandrogenismo. Actualmente peso: 24 kg(+2.47 DE), talla: 126.1 cm (+4.95 DE), velocidad crecimiento (vc): 12 cm/a (+4DS). Exploración física: hiperpigmentación nudillos, periumbilical y encías. Tanner S1P3. Edad ósea 11a. Analítica (hidrocortisona 4 mg/6 horas, 17.4 mg/m²/día, predosis 8am) Testosterona 209 ng/dL, A4 8.6 ng/mL, 17-O H 157 ng/mL. Previo al perfil se aumenta hidrocortisona 21.7 mg/m²/día (5 mg/6 horas) y fluorhidrocortisona 0.2 mg/día (0.1 mg/12 horas). En perfil farmacocinético observamos 3 picos de cortisol a las 2 h de hidrocortisona, todos >10 ug/dL (día 1 y 3: 16:00 h, día 2: 10:00 h). Predosis, mayoría de niveles >4.5-5 ug/dL, algunos inferiores aún con misma dosis. El tercer día se disminuye la hidrocortisona de las 20:00 h y las 02:00 h, pero cortisol valle posterior a esta última <1 ug/dL. Al alta se disminuye la dosis de las 20:00 h, con Hidrocortisona total 21.1 mg/m²/día (5 mg 02:00 h, 8:00 h y 14:00 h, 4.5 mg 20:00 h). Presenta algunas determinaciones de potasio <3.5 mmol/L y se disminuye fluorhidrocortisona a 0.1 mg/día.

Paciente 2: mujer de 9 años afecta de HSC clásica por déficit de 11-β-hidroxilasa con aumento de hidrocortisona progresiva hasta 15.2 mg/m²/d (4.5 mg 01:30 h, 4 mg 7:30 h, 3.5 mg 13:00 h y 19:30h) e hipertensión arterial. Actualmente peso: 28.9 kg (-0,41DE), talla: 130 cm (-0,72DE), vc: 4.2 cm/a (+1.2DS), TA 128/80 mmHg (p99). Presenta pigmentación de nudillos y areolas. Tanner S1P2. Edad ósea 11 años. Analítica (3 h posdosis, 4 mg hidrocortisona) testosterona 14 ng/dL, A4 1.8 ng/mL, 17-O H 0.47ng/mL, cortisol 28.63 mcg/dL y 11-desoxicortisol 128 ng/mL. En perfil farmacocinético observamos todos los picos de cortisol >5 ug/dL. Se disminuyen las dosis, pero los picos de cortisol son <5 ug/dL y se mantiene misma dosis total, pero diferente distribución: 4.5 mg 01:30 h y 7:30 h, 3.5 mg 13:00 h y 3 mg 19:30 h simulando ritmo circadiano.

Conclusión

En la práctica clínica resulta un procedimiento complejo que requiere hospitalización y múltiples extracciones, además de la dificultad en la interpretación/ análisis de resultados para realizar ajustes de dosis. En nuestro estudio las pacientes presentaban mal

control pese a tratamiento optimizado con hidrocortisona cada 6 h. Encontramos cuestiones sin resolver sobre los controles posteriores y la frecuencia de estos. Probablemente, sólo un grupo muy seleccionado de pacientes con mal control de la enfermedad pese a dosis altas de corticoides podrían beneficiarse.

SP2/d2-142 Suprarrenales

TEST DE ACTH. REVISIÓN DE UN AÑO CON TODOS LOS RESULTADOS NORMALES

Quiroga González, R.; Regueras Santos, L.; Gutiérrez Alonso, S.; Martínez Badás, J.P.

Complejo Asistencial de León, León, España.

Introducción

En nuestra consulta se realiza test de ACTH siguiendo las recomendaciones establecidas [andrógenos elevados; 17 hidroxiprogesterona (17OHP) >1 ng/mL (ó > 2 ng/dL en peripuberales y puberales), signos de virilización, aceleración de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea > 2 años]. Nos preguntamos si los test cumplían los requerimientos o había test cuya realización se podría evitar.

Objetivos

Comprobar si estamos seleccionado los pacientes de forma óptima.

Material y métodos

Estudio retrospectivo mediante revisión de historias clínicas de los pacientes. Se recogen parámetros clínicos, analíticos y radiológicos.

Resultados

Durante el año 2022 se realizaron 29 test. La mayoría a niñas (75.9%). La aparición de adrenarquia precoz o adelantada se produjo en 25 de los casos (86.2%). 64% de forma precoz y 36% adelantada.

Dentro del grupo de presentación precoz (16 casos); 9 de ellos (56.3%) asociaban telarquia o aumento de volumen testicular al diagnóstico (Se confirmó pubertad precoz central en 6 de ellas, un 66.7%). Así mismo, 9 pacientes (56.3%) presentaban aceleración de la edad ósea mayor a dos años. De los que asociaban aceleración de la edad ósea, no todos asociaban telarquia o aumento del volumen testicular (un 22.2% no lo hacía). Respecto a la 17OHP basal el 50% presentaba un valor > 1 ng/dL. Por último, sólo 6 (un 37.56%) presentaba elevación de andrógenos.

En el grupo de presentación adelantada (9 casos); 5 de ellos (5) presentaba telarquia o aumento del volumen testicular (confirmándose activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal en 2 de ellas, un 40%). La aceleración de la edad ósea > 2 años es-

taba presente en 7 de los casos (77.8%). Dentro del grupo con aceleración de la edad ósea, un 66.7% presentaba en el momento de diagnóstico telarquia o aumento del volumen testicular. En este grupo sólo un paciente (11.1%) asociaba una 17OHP basal > 2 ng/dL. A diferencia del grupo precoz, en éste, un 77,8 % (7 casos) tenían los andrógenos elevados. Cabe destacar un caso, con 17OHP basal de 17.2 ng/mL a la que se realizó directamente estudio genético. El resultado fue normal por lo que se realizó una prueba de ACTH ampliada (17OHP, 11-DOCA y andrógenos) con resultado normal (17-OH-P basal en el test 1.4 ng/dL; a los 60 minutos 1.9 ng/dL). A 4 pacientes (13.8%), se les realizó el estudio sin antecedentes de adrenarquia precoz o prematura. Sin embargo, todos presentaban edad ósea acelerada, 17OHP basal > 2 ng/dL, y andrógenos elevados. Destaca en este grupo la asociación con obesidad que está presente en el 75% de los casos. Revisando los casos de adrenarquia en los dos primeros grupos, no parece que la obesidad pueda ser un factor de confusión, ya que está presente sólo en el 16% de los pacientes (18.7% en el grupo precoz y un 11.1% en la adelantada).

Conclusiones

Durante el pasado año 2022 los test realizados se acogen a las indicaciones establecidas. Si bien, se han identificado también en nuestra muestra dos factores confusionales ya conocidos. La aparición conjunta de pubertad de forma precoz/prematura y la presencia de obesidad en los casos estudiados con pubertad normal. Es en estos pacientes donde se juntan dos condicionantes, en los que deberíamos individualizar la realización de la prueba. Y se podría valorar aumentar la cifra de 17OHP basal considerada normal para los pacientes puberales.

SP2/d2-143 Suprarrenales PSEUDO-CUSHING. UNA PATOLOGÍA EXCEPCIONAL EN PEDIATRÍA

Vela Desojo, A.; Grau Bolado, G.; Bermejo Bretos, M.; Vázquez Ronco, M.; Garrido Barbero, M.; Rica Echeverría, I.

Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, España.

Introducción

El pseudo-Cushing es una patología poco frecuente, que engloba un grupo heterogéneo de enfermedades, como el alcoholismo, anorexia nervosa, depresión, cuya etiopatogenia está pobremente explicada. En adultos se han publicado numerosos casos, pero en pediatría es excepcional.

Objetivo

Descripción de un caso de pseudo-Cushing en un paciente ingresado en planta de un Hospital terciario y resultados de un estudio para descartar hipercor-

tisolismo secundario al stress en pacientes pediátricos hospitalizados en enfermedad aguda.

Pacientes y métodos

Caso clínico: Paciente de 13 años y 2 meses que ingresa por un cuadro de vómitos y dolor abdominal. Por la presencia de unas estrías se hace estudio de hipercortisolismo.

Antecedentes personales: Invaginación ileocecal y apendicectomía profiláctica a los 2 años y medio. Controlado por pediatría general por vómitos recurrentes (varios ingresos). Antecedentes Familiares: sin interés para el proceso actual.

Exploración física: Fenotipo normal. Peso: 69 kg (p90-p97), Talla: 168,1 cm (p90). TA: 117/77. Estrías de color claro en espalda. Desarrollo puberal grado IV de Tanner.

No asociaba otra clínica sugestiva de Hipercortisolismo. Velocidad de crecimiento normal.

Durante el ingreso no recibió ninguna medicación, salvo sueroterapia y analgesia con paracetamol.

Metodología del prospectivo

Ante lo excepcional del proceso y la posibilidad de que se debiera a la situación de stress vivida por el paciente se decidió realizar un estudio prospectivo para descartar hipercortisolismo en pacientes ingresados en planta de forma aguda. Tras el 2º día del ingreso se realizaron pruebas de 1º nivel: cortisoluria de 24 horas, cortisol salivar nocturno (23-24H) y analítica sanguínea a las 8 AM (glucemia, cortisol y ACTH).

Resultados

Caso clínico:

Exploraciones complementarias: Glucosa: 104 mg/dL; Bioquímica normal, HbA1c: 4.8%.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS REALIZADOS DURANTE EL INGRESO.

Exploraciones complementarias: Glucosa: 104 mg/dL; Bioquímica normal, HbA1c: 4.8%

Cortisoluria de 24 horas: 1º muestra: 464 µg/24 h; 2º muestra: 428 µg/24 h.
(valores normales (1-100 µg/24 h).

Analítica sanguínea:

1º muestra: Cortisol: 37,3 µg/dL (valores normales: 4.5-25 µg/dL), ACTH 45 pg/mL (valores normales: 5-49 pg/mL).

2º muestra: Cortisol 26,2 µg/dL, ACTH: 45 pg/mL. Cortisol libre en saliva 23 h: 1º muestra: 1.15 mcg/dL; 2º muestra: 0.73 mcg/dL (valores normales <0.2 µg/dL).

Test de supresión con Dexametasona: ACTH: indetectable, Cortisol: 2 mcg/dL.

RNM Hipotálamo-Hipofisaria: Hipófisis de morfología y densidad normal.

ANALÍTICA 1 SEMANA TRAS SER DADO DE ALTA:

- Cortisoluria de 24 h: 22 mcg/24 horas.
- Cortisol salival: indetectable.
- Cortisol nocturno: 1 mcg/dL.

Ante la desaparición de la hipercortisoluria en varias determinaciones se descarta la presencia de un hipercortisolismo y pasa a seguimiento por Pediatría General. Tras un año del ingreso el paciente está asintomático.

Prospectivo: Se han valorado 5 pacientes y en ninguno se ha objetivado un Pseudo-Cushing.

Comentarios

El pseudo-Cushing es excepcional en Pediatría, pero el conocimiento de esta entidad puede evitar falsos diagnósticos y errores en el tratamiento. Una velocidad de crecimiento y ganancia ponderal normales nos puede orientar hacia dicho diagnóstico.

SP2/d2-144 Suprarrenales

SÍNDROME DE CUSHING EXÓGENO, UN RETO DIAGNÓSTICO

Martínez Rodríguez, E.E.; Carcavilla Urquí, A.; González Bertolin, I.; De Miguel Cáceres, C.; Aracil Santos, F.J.; González Casado, I.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

El síndrome de Cushing es una entidad poco frecuente, con una incidencia global de 2 casos/1.000.000/año, y aún más infrecuente en la población pediátrica. La causa más frecuente es la iatrogénica o síndrome de Cushing exógeno; sin embargo, dentro del diagnóstico diferencial de esta entidad siempre se debe descartar la producción endógena de ACTH, CRH o cortisol.

Descripción del caso

Se presenta el caso de una paciente mujer de 6 meses de edad, que consultó en la urgencia por cuadro de 17 días de evolución consistente en irritabilidad, insomnio, polifagia y ganancia de peso hasta 1 kg. A la exploración física inicial, destacaba la presencia de cara en luna llena, panículo adiposo abundante en región supraclavicular y cifras de tensión arterial elevadas. En cuanto a antecedentes personales, los padres referían tratamiento con omeprazol para reflujo gastroesofágico.

Ante la sospecha de hipercortisolismo, se solicitó una analítica inicial obteniendo los siguientes resultados: cortisol en orina de 24 h de 7 µg, cortisol sérico a las 09 h de 0.7 µg/dL, ACTH sérica a las 09 h de <5 pg/mL, cortisol sérico a las 23 h de 0.6 µg/dL. Ante el hallazgo de hipocortisolismo e inhibición del eje adrenal, se sospechó un síndrome de Cushing secundario a administración de glucocorticoides exógenos, de manera electiva o inadvertida y se decidió solicitar determinación de glucocorticoides en sangre (dexametasona, prednisona, metilprednisolona y prednisolona) los cuales fueron indetectables. Adicionalmente se envió a analizar la fórmula magistral de omeprazol que estaba recibiendo la paciente, y se suspendió su administración. Ante el riesgo de insuficiencia suprarrenal y a la espera de los resultados, la paciente permaneció ingresada. Se repitió la analítica a los 7 días tras la suspensión del omeprazol en los que se evidenció reactivación bioquímica del eje adrenal con cortisol sérico a las 09 h de 14.1 µg/dL, ACTH sérica a las 09 h de 8 pg/mL.

Los resultados del instituto nacional de toxicología informaron que en el contenido de la fórmula magistral se detectaba una sustancia cuyo peso molecular coincidía con clobetasol, otra de las fórmulas magistrales que se preparaban en su farmacia, y no con omeprazol. El clobetasol es un corticoide tópico de alta potencia y se desconoce su efecto cuando se absorbe de manera sistémica.

Ante la estabilidad clínica de la paciente se decidió alta hospitalaria con posterior seguimiento en la consulta; donde se objetiva normalización de la función del eje adrenal y adicionalmente una mejoría lenta de los cambios corporales.

Conclusiones

El estudio del síndrome de Cushing se debe realizar de manera sistemática para constatar el estado de hipercortisolismo y posteriormente llegar al diagnóstico etiológico sin la necesidad de realizar pruebas diagnósticas innecesarias. Cabe resaltar que la anamnesis, como en este caso, es una herramienta fundamental para el diagnóstico etiológico.

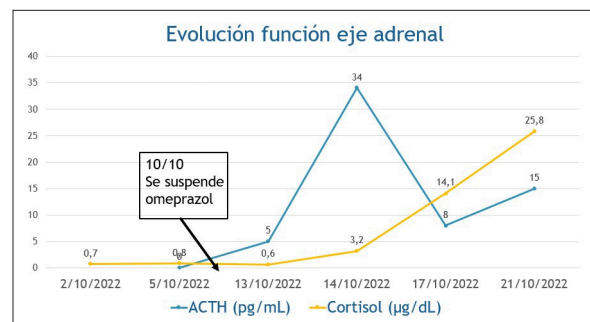


Figura 1.

SP2/d2-145 *Suprarrenales* HIPERCORTISOLISMO CÍCLICO A ESTUDIO

Porter Almaraz, M.T.; Carcavilla Urquí, A.; Barreda Bonis, A.C.; Ferreira-Mazón García-Plata, P.; Heath, K.; González Casado, I.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España..

Introducción

El síndrome de Cushing (SC) engloba un grupo de síntomas y/o signos debidos a una exposición excesiva y prolongada a glucocorticoides. En los pacientes pediátricos, la causa más común es iatrogénica, mientras que las causas endógenas son raras. Una de las primeras manifestaciones en la edad pediátrica es el enlentecimiento del crecimiento, aunque se ha descrito que los SC cíclicos pueden tener una velocidad de crecimiento preservada.

Descripción del caso

Paciente varón de 12 años, derivado a consultas de Endocrinología Infantil por sospecha de SC con aumento de peso, cara de luna llena, giba de búfalo y acné, asociando en los últimos 3 años, episodios de 1-2 meses de duración de hinchazón de cara y tronco, e hiperfagia. Primera exploración física con peso y talla dentro de percentiles, testes de 3-4 cc, y velocidad de crecimiento normal.

En las pruebas complementarias iniciales se obtiene ACTH <5 pg/mL (5-46), CLU 85 ug/24 h (20-90) y cortisol sérico tras supresión con 1 mg de dexametasona (test de Nugent) de 10.2 ug/dL (inadecuada frenación), confirmando el hipercortisolismo. Avisan telefónicamente de nuevo episodio de hinchazón facial, decidiéndose ingreso para completar estudio, presentando valores de ACTH de 17 pg/mL y cortisol basal en suero de 5.7 ug/dL (5.3-22.5); se realiza test de supresión con 8 mg de dexametasona, con descenso de cortisol basal sérico a 4.4 ug/dL (descenso del 22%); se solicita RMN cerebral que muestra un microadenoma de 4 mm en adenohipófisis. A pesar de este hallazgo, los resultados analíticos resultaban dispares, y dos meses después, ante nuevo episodio de hinchazón, se realiza control observando hipercortisolismo ACTH independiente (ACTH <5 pg/mL, cortisol basal sérico 9.6 ug/dL, CLU 352 ug/24h); ante la presencia de episodios de hipercortisolismo cíclico de características periféricas se realiza test de supresión con dosis crecientes de dexametasona (test de Liddle clásico) con CLU basal 33 ug/24h y CLU el 6º día 543 ug/24h, observando un aumento paradójico de los niveles de CLU > 50%, sugerente de enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria (PPNAD). Se solicita TAC abdominal que muestra engrosamiento de aspecto nodular del brazo medial de la adrenal izquierda, con adrenal derecha de tamaño y morfología preservada. Ante sospecha de PPNAD se solicita estudio genético detectándose una variante en heterocigosis,

NM_002734.5:c.491_492del p.(Val164Aspfs*5), en el exón 5 del gen *PRKAR1A*, clasificada como patogénica. Dada la presencia de esta entidad como parte del conocido como complejo de Carney (CC), se llevan a cabo una serie de pruebas complementarias (serie ósea, ecografía cervical, valoración dermatológica y oftalmológica) que resultan normales, salvo la ecografía testicular que muestra lesiones ecogénicas bilaterales próximas a mediastino testicular, alguna calcificada, compatibles con tumor de Sertoli multifocal-variante de célula grande calcificante. Dada la persistencia del cuadro, con aumento de la frecuencia de los episodios y que finalmente se observa repercusión en la talla, se decide inclusión en lista de espera quirúrgica para suprarrenalectomía bilateral.

Conclusiones

La velocidad de crecimiento puede ser normal en el SC cíclico. El diagnóstico de PPNAD debe sospecharse ante un aumento paradójico de los niveles de cortisol libre urinario tras test de Liddle clásico. El TAC abdominal es la prueba de imagen de elección, aunque no todos los pacientes tienen el patrón micronodular característico. El tratamiento de elección es la suprarrenalectomía bilateral; como terapia puente se pueden emplear fármacos como el ketoconazol o el mitotano.

SP2/d2-146 *Suprarrenales* SÍNDROME DE DELECIÓN 22q11 ASOCIADO A DEFICIENCIA DE GLUCOCORTICOIDES AISLADA

Gómez Cano, M.Á.¹; Palma Milla, C.²; Quesada Espinosa, J.F.²; Jiménez Moreno, B.S.²; Álvarez Cabrerizo, A.²; Garzón Lorenzo, L.².

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

Introducción

La deficiencia familiar de glucocorticoides es una enfermedad poco frecuente, de herencia autosómica recesiva, caracterizada por el déficit aislado de glucocorticoides por falta de respuesta de las células de la zona fasciculada de la corteza suprarrenal al estímulo de la ACTH. Suele presentarse en período neonatal o en la infancia temprana en forma de hipoglucemia, fallo de medro e hiperpigmentación cutánea. La resistencia clásica a ACTH está causada por alteraciones en el receptor de ACTH (MC2R) o en la proteína accesoria de éste (MRAP), habiéndose ampliado en los últimos años los genes implicados en esta patología, encontrándose entre ellos el gen *TXNRD2* (selenoproteína mitocondrial tiorredoxina reductasa tipo 2), localizado en la región 22q11.21.

Descripción del caso

Presentamos el caso de un niño de 6 años con diagnóstico de síndrome de delección 22q11 y sospecha

de insuficiencia suprarrenal primaria de origen no filiado.

Mayor de dos hijos de padres sanos no consanguíneos. Hermano de 2 años con trastorno del espectro autista. Fruto de una gestación gemelar con pérdida de uno de los fetos en primeros meses de gestación. No patología materno-obstétrica durante el embarazo. Nacido a término con peso adecuado, destacando al nacimiento dismorfias faciales y micropene con estudio hormonal sin alteraciones reseñables.

Desde los 8 meses de vida presenta infecciones recurrentes precisando múltiples ingresos hospitalarios, con estudio inmunológico normal. En varios de estos ingresos presenta hipoglucemia sin alteraciones iónicas asociadas, realizándose en uno de ellos determinación de cortisol basal que se encuentra bajo (4.3 µg/dL) sin respuesta al test corto de ACTH con dosis altas (250 µg) y con ACTH muy elevada (2.558 pg/mL). Ante hallazgos sugerentes de insuficiencia suprarrenal primaria, se realiza determinación de anticuerpos antiadrenales que son negativos y ecografía abdominal con áreas suprarrenales sin alteraciones. Se inicia tratamiento con hidrocortisona a 10 mg/m²/día con adecuada respuesta.

Ante la sospecha de déficit aislado de glucocorticoides, no pudiendo explicarse por la patología de base del paciente, se realiza estudio genético dirigido al gen *TXNRD2*, localizado en la región 22q11.21 y relacionado con deficiencia de glucocorticoides tipo 5. El estudio revela una variante patogénica (NM_006440.4) c.1341T>G, p.(Tyr447Ter) en el gen *TXNRD2*, que junto con la delección del otro alelo en la región 22q11.21, explicaría la deficiencia de glucocorticoides en el paciente.

Conclusiones

Variantes en el gen *TXNRD2* en homocigosis han sido descritas en la literatura en una familia con alto grado de consanguinidad y varios miembros afectados de deficiencia familiar de glucocorticoides. La variante presente en esta familia es la misma que la que se encuentra presente en nuestro paciente c.1341T>G, p.(Tyr447Ter), lo que junto a la delección del otro alelo en la región 22q11.2, confirmaría la sospecha clínica de deficiencia de glucocorticoides.

SP2/d2-147 Suprarrenales HIPONATREMIA RECURRENTE

Moreno De Guerra Beato, M.T.; Carcavilla Urqui, A.; García Romero, M.D.M.; Martínez Rodríguez, E.E.; González Casado, I.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

La hiponatremia es el trastorno electrolítico más fre-

cuente en niños. En hospitalización suele estar debido a procesos respiratorios agudos, que asocian SIADH, o al uso de sueros hipotónicos. Sin embargo, hay que tener en cuenta otros diagnósticos, especialmente si es de repetición.

Descripción del caso

Presentamos el caso de un niño de 4 años que consulta en Urgencias de un hospital terciario por 4 vómitos y febrícula de 8 horas de evolución.

A la exploración física presenta hiperpigmentación generalizada, lesiones maculares eritematosas y faringe hiperémica. Se extrae analítica con gasometría con sodio 126 mmol/L. Rehistoriando a la familia comentan cuadros de vómito y decaimiento en episodios de fiebre, pérdida de peso en 2 meses y apariencia bronceada de largo tiempo de evolución.

Se revisan historias de ingresos previos:

- En enero 2021 acude por fiebre de 24 horas de evolución y vómitos con deshidratación con glucemia de 55 mg/dL, sodio 129 mmol/L y potasio 4.6 mmol/L. Continúa con fiebre los 3 primeros días de ingreso cumpliendo criterios de enfermedad de Kawasaki.
- En diciembre 2021 acude por cuadro de vómitos, dolor abdominal y fiebre de 3 días. Presenta test COVID positivo y analítica con glucemia 40 mg/dL, sodio 132 mmol/L, potasio 4.7 mmol/L, PCR 124 mg/L, PCT 5.2 ng/mL. Recibe un bolo intravenoso de glucosa e ingresa con cefotaxima iv.

En la analítica presenta glucosa 125 mg/dL, sodio 124 mmol/L, potasio 4.7 mmol/L, PCR 21.9 mg/L, PCT 4.37 ng/mL, test antígeno COVID positivo. El paciente presenta cada vez más decaimiento, se realiza una TC craneal sin alteraciones significativas y punción lumbar con citoquímico anodino. Ante sospecha de insuficiencia suprarrenal primaria (ISRP), se solicita cortisol, ACTH y bolo de hidrocortisona a 60 mg/m². Continúa con Glasgow de 14/15 con taquicardia e hipotensión a pesar de 2 expansiones y cefotaxima intravenosa, por lo que se contacta con Cuidados Intensivos Pediátricos.

Evolución

Al ingreso en CIP se inicia noradrenalina 0.1 mcg/kg/min, fluidoterapia para un déficit 15% en 48 horas, hidrocortisona 100 mg/m²/día (descenso 20% diario hasta 15 mg/m²/día), cefotaxima y clindamicina.

Como estudio de ISRP se realiza:

- Osmolaridad plasmática 258 mOsm/kg, sodio urinario 97,8 mmol/L
- Analítica: cortisol 5.8 mcg/dL, ACTH 14216 pg/mL, renina directa (CRD) >1000 mUI/L, 17-OH-progesterona 0.71 ng/mL, aldosterona 2,50 ng/dL

- Ecografía abdominal normal
- Anticuerpos antiadrenales negativos
- VIH negativo, CMV IgG negativo, VEB, VHS negativo

Al alta de Hospitalización recibe hidrocortisona a 15 mg/m²/día oral y fludrocortisona 0.025 mg/12 horas. Se reciben resultados de ácidos grasos de cadena muy larga elevados (C24:0: 72; C26:0: 1.53; C24:0/C22:0: 1.67). Se extrae muestra genética, mostrando una variante patogénica p.(Pro143Arg) en el gen *ABCD1* heredada de la madre, asociada a adrenoleucodistrofia con herencia recesiva ligada al cromosoma X.

Se deriva a Neurología Pediátrica y se realiza RM craneal con una imagen muy dudosa en difusión en esplenio de cuerpo caloso, posible artefacto, con dudosa captación. Presenta empeoramiento progresivo de los potenciales evocados visuales. Dado la importancia del tratamiento precoz para evitar progresión de la enfermedad, se deriva a Hematología. Finalmente se realiza trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en diciembre 2022.

Conclusiones

Ante hiponatremia recurrente, especialmente si asocia hipoglucemia e hiperpigmentación cutánea, hay que pensar en insuficiencia suprarrenal primaria. Esta puede ser la primera manifestación de una enfermedad como la adrenoleucodistrofia, especialmente en niños pequeños con anticuerpos antiadrenales negativos.

SP2/d2-148 Suprarrenales

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE DE TIPO 2: ASOCIACIÓN DE DIABETES 1, GASTRITIS ATRÓFICA Y ENFERMEDAD DE ADDISON

Berrade Zubiri, S.; Chueca Guindulain, M.; Andrés Sesma, C.; Peñafiel Freire, D.M.; Gordo Baztán, I.; Izpura Bueno, U.

Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España.

Introducción

El síndrome poliglandular autoinmune (SPA) es un trastorno raro, que se caracteriza por la coexistencia de al menos dos enfermedades glandulares autoinmunes (AI), asociadas o no a otras enfermedades AI no endocrinológicas. Se clasifican en 4 grupos siendo el tipo SPA tipo2 el más frecuente (1:20000), aunque es excepcional en edad pediátrica. Clínicamente asocia enfermedad de Addison (100%), enfermedad tiroidea AI (70%), diabetes tipo 1 (50-60%) y en menor medida hipogonadismo primario, hipofisitis y otros trastornos no endocrinos como vitíligo, gastritis atrófica, miastenia grave y síndrome de Sjögren.

Material y método

Se presenta un caso clínico pediátrico de SPA de tipo 2 que asocia diabetes de tipo 1 y enfermedad de Addison.

Caso clínico

Se trata de un adolescente de 16 años, con antecedente de diabetes de tipo 1 y gastritis atrófica autoinmune que tras sufrir un episodio convulsivo hipoglucémico es diagnosticado de enfermedad de Addison. A los 8 años de edad debuta con diabetes de tipo 1, iniciando terapia insulínica MDI con una evolución sin complicaciones y un buen control metabólico (Hb glicosilada anual entre 6.7-7%). Estudio de autoinmunidad tiroidea y celiacía negativo. Cuatro años después presenta periodos de anemia ferropénica con buena respuesta a sales ferrosas. En controles analíticos rutinarios se detectan anticuerpos anticélula parietal gástrica, por lo que se completa el estudio con gastrina: 517 ng/L (vn 13-115) y pepsinógeno I: 6,9 ng/mL (vn >20), todo ello compatible con atrofia de células parietales gástricas. Se realiza gastroscopia y biopsia que confirma el diagnóstico de gastritis atrófica autoinmune. A los 15 años presenta una crisis convulsiva por hipoglucemia y se constata un alto porcentaje de hipoglucemias en los dos últimos meses, a pesar de la reducción progresiva de la dosis de insulina. Se completa estudio con niveles de cortisol 8am: 0.7 ug/dL (vn:5-25), ACTH: 1665 ng/L (vn:10-60) y posteriormente con anticuerpos anti 21-hidroxilasa (1:160; vn<1:20) que confirman la enfermedad de Addison. Se inicia tratamiento con hidrocortisona y fluorhidrocortisona. A partir de entonces el control metabólico se deteriora (Hb glicosilada entre 9-10%) por lo que se decide cambio de terapia MDI a sistema híbrido con 780G, con buena evolución clínica. No ha presentado episodios intercurrentes

Comentario

La asociación de diabetes 1 con otras enfermedades AI es frecuente, especialmente enfermedad tiroidea, gastritis atrófica y enfermedad celiaca, pero es excepcional su asociación con enfermedad de Addison.

En pacientes con diabetes 1 es importante descartar la coexistencia de insuficiencia suprarrenal ante un incremento inexplicable de episodios hipoglucémicos y/o disminución importante de los requerimientos de insulina, especialmente si se produce una hipoglucemia grave.

La asociación de enfermedad de Addison y diabetes de tipo 1 dificulta mucho el manejo metabólico con incremento de las crisis hipoglucémicas, que pueden minimizarse con terapia de sistema híbrido.

SP2/d2-149 Suprarrenales HIPERCORTISOLISMO EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ESTROGÉNICO. ¿SE PRECISAN PRUEBAS COMPLEMENTARIAS?

Devesa Jover, P.; Pons Fernández, N.; Tarragón Cros, A.; España Marí, M.; Domingo Pla, A.; Peris Peris, A.

Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva, España.

Introducción

El síndrome de Cushing es una entidad infrecuente en la edad pediátrica. La clínica es variable y precisa la realización de pruebas complementarias para confirmar el diagnóstico. Sin embargo, es fundamental la presencia de signos y síntomas sugestivos de esta patología, aunque ninguno de ellos es patognomónico.

Objetivos

Determinar qué proporción de pacientes con hipercortisolemia > 30 µg/dL puede atribuirse a recibir tratamiento estrogénico.

Analizar si existen diferencias entre estas pacientes y aquellas en tratamiento estrogénico con cortisol normal, o no realizado.

Material y método

Estudio descriptivo transversal. Se incluyeron mujeres <18 años en seguimiento en endocrinología pediátrica, con cortisolemia >30 µg/dL en alguna determinación en los últimos 5 años. Por otro lado, se incluyeron pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (SOP) y tratamiento con estroprogestágenos. Se recogieron las variables: edad, p-IMC, cortisol, prolactina, S-DHEA, androstendiona, 17-OH-progesterona, ACTH, HOMA, tratamiento, presencia o no de hirsutismo, estrías, HTA, y pruebas complementarias.

Resultados

Se obtuvieron un total de 11 pacientes con cortisolemia >30 µg/dL. Una de ellas durante una prueba de ayuno y otra en una neonata que falleció. Las restantes 9 pacientes estaban recibiendo tratamiento con estrógenos en el momento de la determinación; 8 anticonceptivos estroprogestágenos, y 1 parches de estrógenos. 6 presentaban SOP, 2 S. Turner, y 1 hirsutismo.

En 6 de estas 9 pacientes se determinó el cortisol previo al inicio del tratamiento, siendo en todas <30 µg/dL. Aquellas con cortisol <20 µg/dL inicialmente, tuvieron un pico máximo de cortisol entre 30 y 45 µg/dL, a excepción de una; mientras que aquellas con cortisol inicial >20 µg/dL, presentaron cifras de cortisol >45 µg/dL. Se solicitó cortisol tras finalizar el tratamiento en 3 de las 9 pacientes, habiéndose normalizado en todas ellas.

En cuanto a las pruebas complementarias realizadas, se solicitó cortisoluria a todas ellas excepto a una, dado que el cortisol se normalizó. Muchas de ellas tuvieron cortisolurias discretamente elevadas que se atribuyó a pseudo-Cushing al tratarse de niñas con SOP, y algunas además obesas. Se completó el estudio en 5 pacientes. La prueba de Nugent fue patológica en 2/5, Liddle patológico en 1/2 y la prueba Dexametasona-CRH fue normal en las 2 pacientes en las que se solicitó. Además, se realizaron 2 resonancias hipofisarias y 1 suprarrenal, todas con resultado normal.

Se realizó una comparación entre las pacientes con cortisol >30 µg/dL y SOP, y aquellas con SOP en tratamiento con estroprogestágenos en las que el cortisol fue normal durante el tratamiento o no se solicitó. Entre las primeras había más con hirsutismo, y niveles más elevados de prolactina y ACTH. No se encontraron diferencias en cuanto al IMC, dosis de estrógenos, ni el resto de las variables analizadas (tabla).

Conclusión

El tratamiento con estrógenos puede aumentar la cortisolemia, dado que aumenta la proteína transportadora del cortisol, aunque permanece normal el cortisol libre. En nuestras pacientes, parece evidente que la hipercortisolemia fue secundaria al tratamiento estrogénico. Conviene recordar esta asociación con el fin de evitar realizar pruebas complementarias innecesarias. Ante una paciente con hipercortisolemia en tratamiento estrogénico, sería conveniente repetir la determinación tras retirar el tratamiento, o solicitar cortisoluria o cortisol nocturno salivar para determinar el cortisol libre. En nuestra muestra, las pacientes con hipercortisolemia, presentaban mayor

Tabla I.

| | Cortisolemia > 30µg/dl (n=6) | Cortisolemia < 30 µg/dl o no realizado (n=14) |
|--|---------------------------------|---|
| Edad ¹ | 15 (14-15) | 14 (13-17) |
| Percentil IMC ¹ | 94,5 (18-100) | 97 (69-100) |
| Normopeso | 2 (33,3%) | 6 (42,9%) |
| Sobrepeso/Obesidad | 4 (66,7%) | 8 (57%) |
| Hirsutismo | 5 (83,3%) | 6 (42,9%) |
| Estrías | 4 (66,7%) | 6 (42,9%) |
| HTA | 1 (16,7%) | 0 |
| Cortisol máximo (ug/dl) ¹ | 46,8 (30-64,1) | 19,9 (14,9-21,9) |
| Prolactina (ng/ml) ¹ | 28,4 (8,8-65) | 18,1 (10-50,3) |
| DHEA (ug/dl) ¹ | 272 (156-531) | 265 (116,5-443) |
| Androstendiona (ng/ml) ¹ | 2,19 (1,1-5,4) | 2,5 (1,1-5,4) |
| Testosterona (ng/ml) ¹ | 0,5 (0,3-1,2) | 0,4 (0,1-0,7) |
| 17-0h (ng/ml) ¹ | 1,8 (0,9-3,4) | 1,4 (0,5-3,2) |
| ACTH (pg/ml) ¹ | 41,8 (24,2-192) | 22 (15,5-105,2) |
| HOMA ¹ | 3,9 (1,3-6,8) | 3,2 (0,7-8) |
| Anticonceptivo: | | |
| Drospirenona (3mg) + etinilestradiol (0,02 mg) | 2 | 3 |
| Drospirenona (3 mg)+ etinilestradiol (0,03 mg) | 0 | 2 |
| Dienogest (2 mg) + etinilestradiol (0,03 mg) | 1 | 2 |
| Acetato de ciproterona (2mg) + etinilestradiol (0,035 mg) | 3 | 5 |
| Levonorgestrel (0,1 mg) + etinilestradiol (0,02 mg) | 0 | 2 |

¹Mediana (mínimo- máximo)

hirsutismo, y elevación de prolactina y ACTH que aquellas en las que el cortisol no se solicitó o fue <30 ug/dL.

SP2/d2-150 *Suprarrenales*

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA NO CLÁSICA POR DÉFICIT PARCIAL DE 21-HIDROXILASA: EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL

Rodríguez De Vera Gómez Rodríguez De Vera Gómez, P.¹; Navarro Moreno, C.²; García García, E.²; Gómez Gila, A.L.².

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España; ²Unidad de Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla., Sevilla, España.

Objetivos

1. Describir las características clínicas, bioquímicas y de respuesta al tratamiento en pacientes diagnosticados de hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HSC-NC) por déficit parcial del enzima 21-hidroxilasa.
2. Analizar si existen diferencias significativas entre portadores de variantes genéticas graves (no funcionales) respecto a portadores de variantes leves (actividad residual).

Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo unicéntrico mediante revisión de historias clínicas de niños atendidos en una unidad de Endocrinología Pediátrica de un Hospital terciario durante el período 2002-2022. Se incluyeron pacientes menores de 14 años diagnosticados de HSC-NC con confirmación genética por secuenciación del gen *CYP21A2*. Las formas clásicas de la enfermedad y portadores de variantes en heterocigosis fueron excluidas. Los pacientes fueron divididos en dos cohortes en función de la presencia o no de variantes genéticas graves. Se evaluaron la presencia de signos de hiperandrogenismo, variables bioquímicas y auxológicas (referenciadas según los estudios españoles de crecimiento de 2010) en el momento del diagnóstico y al final del seguimiento.

Resultados

Se han incluido 41 pacientes, 30 niñas (73.2%). El 51.2% son portadores de variantes graves, siendo las más frecuentes p.Ile173Asn (19%) e i2-splice (19%). El 48.8% restante son no portadores de variantes graves, con un 85% de homocigosis p.Val282Leu y un 15% heterocigosis compuesta p.Val282Leu/p.Pro31Leu. La prevalencia de la variante p.Val282Leu en al menos un alelo en el total de la muestra es del 92.7%.

La edad media de derivación a endocrinología pediátrica fue 7,02 (2.3) años, con un retraso desde el inicio de la sintomatología de 1,45 (1.74). El signo clínico más prevalente fue la pubarquia (95.1%), seguido del olor apocrino (34.1%), y acné (22%). Al diagnóstico, los niveles de 17-OH-progesterona basal fueron 8.7 (0.9) nmol/L y tras estímulo 50.15 (83.4) nmol/L, androstenediona 5.24 (4.6) nmol/L, DHEA-sulfato 3.5 (2.5) mcmmol/L y testosterona 1.29 (0.8) nmol/L. La talla media fue de +0.65 (1.18) DE, con IMC +0.76 (1.74) DE. Un 17.1% tenía obesidad. El ratio edad-ósea/edad-cronológica fue 1.3 (0.2). El 92.7% de los pacientes recibieron tratamiento con hidrocortisona (dosis media: 14.1 (6.05) mg/m²/24 h).

El seguimiento medio de los participantes fue 5.26 años (3.1). Tras este período el 34.14% alcanzaron la talla adulta.

En los pacientes portadores de variantes graves se registró una edad de aparición de síntomas más precoz que en no portadores (5.84 vs 7.38 años, IC 95% 1 [0.01;2], p = 0.034), con un menor retraso diagnóstico (1.07 vs 1.85 años, IC 95% 0.5 [-0.1;1], p = 0.08). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en los niveles de hormonas adrenales, variables auxológicas, edad ósea, signos clínicos al diagnóstico ni en la talla adulta.

Conclusiones

1. La HSC-NC se caracteriza por una alta prevalencia de la variante p.Val282Leu en nuestro medio. La pubarquia es el signo clínico más frecuente al diagnóstico, acompañándose de adelanto de la edad ósea en un alto porcentaje de casos.
2. Los portadores de formas graves pueden presentar signos clínicos más precozmente, con un menor retraso diagnóstico. No hemos encontrado otras diferencias en el resto de las variables estudiadas.

SP2/d2-151 *Suprarrenales*

INFLUENCIA EN LA TALLA FINAL DEL TRATAMIENTO CON HIDROCORTISONA EN LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA NO CLÁSICA

Almeda Luna, C.; Ariza Jiménez, A.B.; De La Cámara Morano, C.

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HSCNC) es una patología que fenotípicamente se expresa de forma variable, viéndose comprometida la talla final (TF) en algunos casos. Las recomendaciones clásicas indicaban iniciar tratamiento corticoide al diagnóstico en todos los casos con el

objetivo de mejorar la talla final. Las guías más recientes recomiendan no iniciar tratamiento corticoide de rutina, pues no se ha visto una mejora de TF en pacientes tratados con respecto a no tratados.

Objetivo

Valorar la influencia del tratamiento corticoide en la talla final en pacientes con HSCNC.

Materiales y métodos

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en pacientes con HSCNC seguidos en consulta de un hospital de tercer nivel desde enero 2014 hasta diciembre 2022. Al diagnóstico se recogió: edad, talla, edad ósea (EO), pronóstico de talla final (PTF) y talla diana (TD). En la evolución se recogió: tratamiento corticoide (dosis al diagnóstico, al inicio de la pubertad y previo a retirada) y TF. Las comparaciones fueron realizadas con pruebas no paramétricas. Análisis estadístico: programa SPSS versión 21.0.

Resultados

Se revisaron 19 pacientes. Obtuvimos que el 78.9 % corresponde a mujeres, la edad al diagnóstico fue de 6,68 años ($\pm 3,73$ DE). Recibieron tratamiento corticoide 73.7% (14/19), siendo la dosis ascendente durante la evolución (dosis media al diagnóstico 5.54 mg/m²/día, al inicio de la pubertad presentaban una media de dosis de 6,3 mg/m²/día y a la suspensión del tratamiento la media de dosis era de 7,1 mg/m²/día).

En cuanto a los pacientes no tratados, la TD fue de 167,38 cm $\pm 4,5$ (0,16 DE) y la TF fue de 166,3 cm ± 3 (-0,37 DE), encontrando una diferencia de TF y TD de -2,73 cm $\pm 4,73$ DE (-0,36 DE), sin diferencias estadísticamente significativas entre los valores (p0.064).

En cuanto a los pacientes que recibieron tratamiento la TD fue de 165,08 cm $\pm 6,4$ (0,17 DE) y la TF fue de 160,44 cm $\pm 4,92$ (-0,64 DE), encontrando una diferencia de TF y TD de -3,76 cm $\pm 6,39$ (0,91 DE), sin diferencias estadísticamente significativas entre los valores (p0,95).

Si comparamos ambos grupos no hay diferencias entre la TF y TD (p1), no hay diferencias entre los cm ganados entre TF y talla inicial (p0,28) ni tampoco hay diferencias en la edad de diagnóstico (p0,5).

Tampoco hemos establecido diferencias estadísticamente significativas entre el sexo y la necesidad de tratamiento (p0,27).

Conclusiones

Aunque en los grupos tratados no se alcanza la TD, no hay diferencias significativas entre TD y TF, así mismo tampoco hay diferencias entre la TD y TF de

los no tratados. El diagnóstico de aquellos que requieren tratamiento fue más precoz aunque sin diferencias significativas, y requirieron dosis en ascenso durante su evolución.

SP2/d2-152 Suprarrenales

SÍNDROME DE CUSHING EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO SECUNDARIO A ADMINISTRACIÓN TÓPICA DE CORTICOESTEROIDES

Araújo De Castro, J.; Romero Egea, M.J.; De Murcia Lemauviel, S.; Torres Soto, M.; Escribano Muñoz, M.A.; Martos Tello, J.M.

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.

Introducción

El síndrome de Cushing comprende un amplio grupo de síntomas y signos que reflejan una prolongada e inapropiada exposición de los tejidos a glucocorticoides. Los casos pediátricos representan un 10% del total siendo la iatrogenia su causa más común. Dentro de éstas, la mayoría se asocian a tratamientos prolongados con corticoides vía oral. No obstante, se producen casos de síndrome de Cushing secundario a administración de corticoides por otras vías como puede ser la tópica.

Presentamos el caso de un niño con síndrome de Cushing secundario al uso prolongado de corticoides tópicos en el área del pañal.

Descripción del caso

Lactante de 19 meses que ingresa para estudio de hábito cushingoide y detección de cifras elevadas de presión arterial (106/84 con p99). Refieren cambio físico rápidamente progresivo a lo largo de 1-2 meses con aumento del apetito, ganancia de unos 3 kg y aparición de hipertriosis generalizada. No refieren antecedentes de interés ni toma de medicamentos. En exploración física se constata hipertensión y fenotipo cushingoide con cara de luna llena, giba nugal, abdomen globuloso, hipertriosis y acantosis nigricans en región axilar.

En análisis basales, se objetiva supresión de eje adrenal con cortisol plasmático a las 23 h y a las 8 am de 0.1 mcg/dL y ACTH de 1.8 pg/mL. Cortisol libre en orina de 24 h de 0.2 mcg/24 h. Ante la sospecha de toma exógena de corticoides se rehistoria a la familia, quienes refieren administración sin indicación médica varias veces al día durante 2-3 meses de propionato de clobetasona tópica por dermatitis del pañal. Durante el ingreso se retira el corticoide tópico y se inicia tratamiento a dosis fisiológicas con hidrocortisona oral a 15 mg/m²/día con el objetivo de iniciar descenso progresivo en sucesivas revisiones. No alteraciones iónicas y niveles de glucemias normales. Valoración oftalmológica normal y valoración

cardiológica con hipertrofiado ventrículo izquierdo leve. Ecografía abdominal normal sin masas suprarrenales. Asocia cifras de hipertensión persistentes por lo que se inicia tratamiento antihipertensivo con amlodipino oral (0.33 mg/kg/día) con mejoría en los valores tensionales, en seguimiento por Nefrología infantil. Presenta resolución de dermatitis del pañal tras inicio de tratamiento con nistatina.

Discusión

El propionato de clobetasona es un corticoide de potencia alta utilizado en las patologías dermatológicas pediátricas. Entre sus precauciones, es importante restringir en lo posible los vendajes oclusivos (incluidos los pañales en lactantes), puesto que aumenta significativamente la absorción del medicamento, y evitar su uso prolongado, especialmente en zonas extensas, dado que tiende a acumularse en la piel y aumentar la absorción sistémica, pudiendo originar supresión del eje suprarrenal y efectos glucocorticoides (síndrome de Cushing, retraso en el crecimiento en niños, hiperglucemia). Los niños son más propensos a presentar efectos secundarios locales y sistémicos debido a la mayor proporción superficie/peso corporal (3 veces más que un adulto) y al hecho de que poseen una piel más delgada. La mucosa y el escroto representan las regiones anatómicas que absorben en mayor grado los corticosteroides.

Conclusiones

El uso de glucocorticoides tópicos es una herramienta importante para el tratamiento de patologías dermatológicas, debido a su potente efecto antiinflamatorio y antiproliferativo. No obstante, su uso prolongado puede producir efectos adversos secundarios importantes, tanto locales como sistémicos, fundamentalmente en la edad pediátrica, siendo el principal efecto adverso el desarrollo del síndrome de Cushing y pudiendo prevenirse mediante uso supervisado y descenso progresivo.

SP2/d2-153 Tiroides

ETIOLOGÍA Y CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO DE APARICIÓN TARDÍA

Expósito Raspeño, M.¹; Sánchez Escudero, V.¹; Marqués Cabrero, A.¹; García Lacalle, C.¹; García Cuartero, B.²; González Vergaz, A.¹.

¹Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, España; ²Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

Introducción

La dishormonogénesis tiroidea (DT) es un grupo heterogéneo de errores congénitos en el proceso de biosíntesis y secreción de las hormonas tiroideas. Muchas son ya detectables al nacimiento, siendo su expresividad variable. Se estima que las DT cons-

tituyen entre el 10 y el 20% de los hipotiroidismos congénitos.

Objetivos

Los objetivos de este estudio son establecer el posible origen genético del hipotiroidismo primario no autoinmune de aparición precoz y la relación genotipo-fenotipo de las variantes genéticas identificadas.

Material y método

Estudio descriptivo y prospectivo sobre una cohorte de 27 pacientes diagnosticados de hipotiroidismo no autoinmune con glándula eutópica antes de los 3 años de edad, con screening neonatal normal entre 2003 y 2018.

En todos ellos se confirmó el diagnóstico mediante dos determinaciones de TSH > 10 mU/L y/o T4 libre disminuida (quimioluminiscencia Siemens). La reevaluación se efectuó a partir de los 3 años de edad con los estudios: TSH (mU/L), T4L (ng/dL), autoinmunidad tiroidea (anti-TPO y anti-TG), ecografía tiroidea y gammagrafía tiroidea (I¹²³).

El análisis molecular se ha realizado mediante un panel por secuenciación masiva (NGS) (Custom Constitutional Panel 17Mb) que incluye 11 genes relacionados con la DT: *DUOX2*, *DUOXA2*, *IYD*, *SECISBP2*, *SLC16A2*, *SLC26A4*, *SLC5A5*, *TG*, *THRB*, *TPO* y *TSHR*.

Las variantes se clasifican siguiendo los criterios del ACMG (Richards et al., 2015), en patogénicas (VP), probablemente patogénicas (VPP) y variantes de significado incierto (VSI). Las variantes INDEL reportadas son confirmadas mediante secuenciación Sanger.

El análisis estadístico se realizó con SPSS.21. Se consideró estadísticamente significativo $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyen un total de 27 pacientes con edad media al diagnóstico de 13.5 ± 10 meses, de los cuales el 51.8% (14) son varones.

El 62.9% (17) del total presentaban antecedentes familiares de hipotiroidismo, cifra que aumentó hasta el 80% (8) en aquellos con alguna alteración genética.

La TSH media al diagnóstico fue de 11.3 ± 4.1 mU/L, la TSH máxima fue de 12.3 ± 4.0 mU/L y la TSH media tras la reevaluación fue de 8.4 ± 3.1 mU/L. 22 pacientes (81.4%) reiniciaron el tratamiento tras la reevaluación.

En el análisis molecular, 14 pacientes (51.9%) no presentaron variantes en ninguno de los genes estudiados, 6 pacientes (22.2%) presentaron una variante de significado incierto y 4 (14.8%) varian-

tes patogénicas; siendo el gen *TSHR* (60%) el más frecuentemente alterado. Todas las alteraciones se encontraron en heterocigosis y el 70% (7) se detectaron en mujeres. En 3 pacientes se identificó más de una alteración (tabla 1).

Todos los pacientes con alguna variante genética presentaron hipercaptación en la gammagrafía tiroidea; sin embargo, ninguna se relacionó con la hipocaptación gammagráfica ($p = 0.054$).

No se han observado diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones plasmáticas de TSH tanto al diagnóstico como en sus valores máximos, ni en cuanto a las dosis inicial y máxima de levotiroxina requerida. Sin embargo, en el análisis estratificado por la variante gen, encontramos de forma significativa concentraciones mayores de TSH tras la reevaluación en aquellos que presentan variantes en el gen *TSHR* ($p = 0.015$).

Conclusiones

El 41.6% de los pacientes mostraron variantes en genes relacionados con la dishormonogénesis tiroidea, siendo el gen *TSHR* el más frecuentemente afecto.

La hipercaptación en la gammagrafía puede ser clave para la identificación de la DT.

Hasta un 22% de las mismas son VSI por lo que, dada la frecuencia de antecedentes familiares de nuestra muestra, efectuar el estudio de segregación familiar sería fundamental para establecer su patogenicidad.

Tabla 1.

| Pac | Gen | Variante | Cigosisidad | Herencia | Clasif. |
|-----|--------|---|---------------|-------------------------------|---------|
| 1 | TSHR | NM_000369.5:c.692+3_692+6del | Heterocigosis | Autosómica Recesiva/Dominante | VSI |
| 2 | TSHR | polimorfismo (rs19915175NP) | Heterocigosis | Autosómica Recesiva/Dominante | VSI |
| 3 | SLC5A5 | NM_000453.2:c.1517G>C p.(Arg506Thr) | Heterocigosis | Autosómica Recesiva/Dominante | VSI |
| 4 | TSHR | NM_000369.4:c.1408A>T p.(Ile470Phe) | Heterocigosis | Autosómica Recesiva/Dominante | VSI |
| 5 | TSHR | NM_000369.4:c.545+4A>G | Heterocigosis | Autosómica Recesiva/Dominante | VSI |
| | SLC5A5 | NM_000453.3:c.1705C>T p.(Arg569Trp) | Heterocigosis | Autosómica Recesiva | VSI |
| 6 | TG | NM_003235.5:c.732_733del p.(Met244Ilefs*20) | Heterocigosis | Autosómica Recesiva | VP |
| 7 | TSHR | NM_000369.5:c.1657G>A p.(Ala553Thr) | Heterocigosis | Autosómica Recesiva/Dominante | VP |
| | DUOX2 | NM_014080.5:c.2291G>A p.(Arg764Gln) | Heterocigosis | Autosómica Recesiva/Dominante | VSI |
| 8 | TSHR | NM_000369.5:c.1349G>A p.(Arg450His) | Heterocigosis | Autosómica Recesiva | VP |
| | DUOX2 | NM_014080.4:c.1841T>A p.(Leu614His) | Heterocigosis | Autosómica Recesiva | VSI |
| | TG | NM_003235.5:c.2610G>T p.(Gln870His) | Heterocigosis | Autosómica Recesiva | VSI |
| 9 | DUOX2 | NM_207581.4:c.136del p.(Arg45Valfs*10) | Heterocigosis | Autosómica Recesiva | VP |
| 10 | TPO | NM_000547.5:c.2593C>G p.(Leu865Val) | Heterocigosis | Autosómica Recesiva | VSI |

SP2/d2-154 Tiroides

HIPOTIROIDISMO ASOCIADO A HEMANGIOMATOSIS CUTÁNEA VISCERAL

Sanz Fernández, M.; Mora Sitja, M.; Carrascón González-Pinto, L.; Carceller Ortega, E.; Bardón Cancho, E.; Huerta Aragonés, J.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Introducción

El hemangioma hepático (HH) es el tumor hepático benigno más frecuente en la infancia con mayor incidencia en el sexo femenino. Pueden asociarse a hipotiroidismo de consumo, por aumento de la degradación de las hormonas tiroideas por acción de la yodotironina desyodinasas tipo 3 presente a nivel hepático.

Caso clínico

Neonata de un mes de vida, sin antecedentes personales de interés, que acude a urgencias por distensión abdominal y estreñimiento. A la exploración destaca importante distensión abdominal y aumento del perímetro abdominal. Presenta una lesión eritematosa en brazo derecho de 1 mm.

En la radiografía abdominal realizada se objetiva opacidad en hipocondrio derecho y la ecografía muestra gran masa hepática derecha. La RM abdominal y el TAC torácico objetivan una masa de mediastino posterior con múltiples lesiones ocupantes de espacio hepáticas, todo estos hallazgos son compatibles con probable neuroblastoma mediastínico posterior metastásico.

A los 2 días de ingreso comienza con edema de miembros inferiores y taquipnea progresiva por el creciente aumento de tamaño de la masa abdominal. Ante la sospecha de neuroblastoma con síntomas amenazantes para la vida se administra quimioterapia urgente con etopósido/carboplatino (protocolo SIOPEN/LINES). Se completa estudio con catecolaminas en sangre y orina negativas, marcadores de tumores germinales normales y gammagrafía MIBG con resultado indeterminado.

A los 5 días de ingreso se objetiva hipotiroidismo primario: TSH 55.21 mUI/L (0.35 - 4.94) y T4 libre 0.8 ng/dL (0.7 - 1.48). El cribado de hipotiroidismo congénito había sido normal. Se inicia tratamiento con levotiroxina a 11 mcg/kg/día con normalización de los valores analíticos a los 15 días del inicio del tratamiento.

Se realiza BodyTAC que identifica múltiples lesiones focales hepáticas y una lesión focal supraclavicular izquierda con comportamiento en las distintas fases de contraste de características similares, y que muy probablemente corresponden a tumores vasculares del tipo hemangioma infantil, y en concreto a una hemangiomatosis infantil.

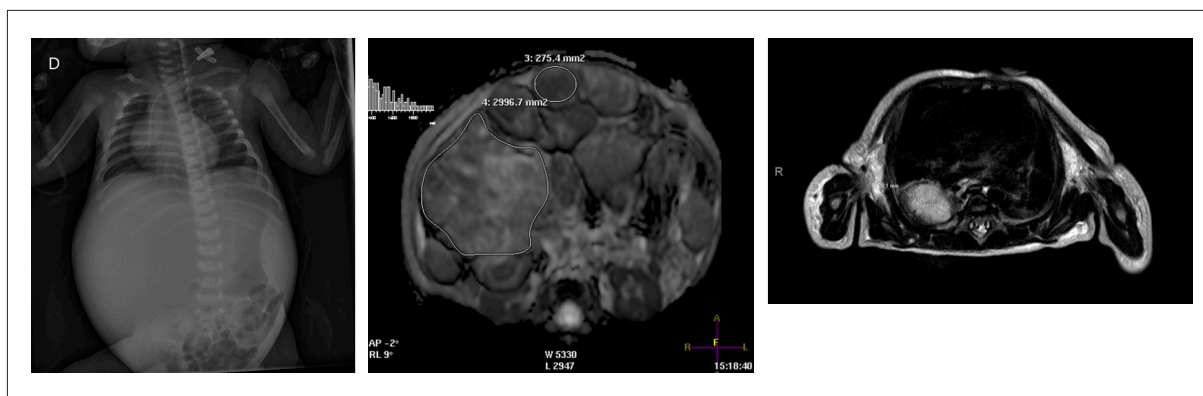


Figura 1.

La biopsia hepática, cutánea y supraclavicular confirman que se tratan de lesiones compatibles con hemangioma infantil.

Se inicia tratamiento con propranolol oral con buena evolución clínica hasta la actualidad y se ajustan la dosis de levotiroxina según valores analíticos.

Conclusiones

La detección del hipotiroidismo de consumo asociado a los hemangiomas cutáneo viscerales en una etapa inicial es esencial para prevenir el déficit intelectual y retardo del crecimiento. El hipotiroidismo no se hace evidente hasta las semanas 4-6 de vida cuando inicia la fase proliferativa de los hemangiomas por lo que escapa al cribado neonatal. El hipotiroidismo se resuelve conforme lo hace el tamaño del tumor y la dosis de levotiroxina se debe ajustar conforme la lesión involuciona.

SP2/d2-155 Tiroides

ESTUDIO LONGITUDINAL DE HIPERTIROIDISMO AUTOINMUNE EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Sanchez Escudero, V.¹; Expósito Raspeño, M.²; González Vergaz, A.²; García Cuartero, B.³; Remedios Mateo, L.²; García Lacalle, C.².

¹Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, España; ²Hospital Universitario Severo Ochoa, LEGANES, España; ³Hospital Universitario Severo Ochoa, MADRID, España.

Introducción

El hipertiroidismo autoinmune es una entidad poco frecuente en pediatría y existe conocimiento limitado sobre su evolución.

Objetivo

Evaluar parámetros clínicos, analíticos y tratamiento en pacientes pediátricos desde su diagnóstico hasta la vida adulta.

Materiales y métodos

Estudio longitudinal con 19 pacientes diagnosticados en Endocrinología Infantil de hipertiroidismo autoinmune desde 2011-2022, con seguimiento a partir de los 16 años por servicio de Adultos. TSH, T4L, T3L y anticuerpos TSI y anti-TPO fueron determinados mediante quimioluminiscencia (Siemens). Análisis estadístico con SPSS21.0. Nivel de significación $p < 0,01$.

Resultados

Se analizaron 19 pacientes con edad media al diagnóstico de 12,3 años \pm 3,6 (3,4-15,7); 26,3% varones y 26,3% prepuberales. El 60% de los casos fueron diagnosticados en el último cuatrimestre del año y el motivo de consulta principal fue la pérdida ponderal. 1 asoció otra enfermedad autoinmune (hepatitis) y 11 tenían antecedentes familiares de 1º grado de enfermedad tiroidea.

Los niveles medios al diagnóstico de hormonas tiroideas fueron: TSH 0,00 mcU/mL \pm 0,0, T4I 3,41 \pm 1,5 ng/dL, T3I 12,28 \pm 6,30 ng/dL. Los TSI fueron positivos en el 73,7% de los casos (media: 10,56 \pm 10,60 UI/l) y los Ac. anti-TPO en 84,2% (media: 687,5 \pm 598,52 U/mL). No hubo diferencias significativas según sexo o pubertad, aunque destacan los anti-TPO en varones y prepuberales (Tabla 1).

Un 89,4% de los pacientes presentaba bocio y la ecografía mostraba patrón de tiroiditis en un 100%. La dosis inicial y máxima de antitiroideo respectivamente durante el primer episodio de hipertiroidismo fue de 0,29 \pm 0,9 y 0,34 \pm 0,1 mg/kg/d para el carbimazol y 0,34 \pm 0,3 y 0,42 \pm 0,2 mg/kg/d para el metimazol. 2 pacientes asociaron tratamiento beta-bloqueante. Un 15,8% de los casos presentaron efectos adversos de la medicación (2 urticaria, 1 hipertransaminasemia). Encontramos una correlación positiva entre los TSI al diagnóstico y la dosis máxima de antitiroideo (r 0,64, $P = 0,009$).

En cuanto a la evolución de los TSI, en el 46,6% de los pacientes eran positivos a los 6 meses y 20,0%

Tabla I. Niveles de hormonas tiroideas y anticuerpos al diagnóstico según sexo y pubertad.

| | TSH (mU/ml) | p | T4libre (ng/dl) | p | T3libre (ng/dl) | p | TSI (UI/l) | p | AntiTPO (UI/l) | p |
|----------------|----------------|------|--------------------|------|--------------------|------|------------|------|-------------------|------|
| TOTAL (N=19) | 0,00 ±0,0 | | 3,41±1,5 | | 12,28±6,3 | | 10,56±10,6 | | 687,5±598,5 | |
| SEXO | | | | | | | | | | |
| Varón (5) | 0,00 ±0,0 | 0,37 | 2,50±1,0 | 0,08 | 10,34±8,0 | 0,63 | 8,88±6,8 | 0,30 | 1087±448,2 | 0,05 |
| Mujer (14) | 0,00 ±0,0 | | 3,73±1,0 | | 13,11±5,9 | | 11,08±11,0 | | 533,61±583,3 | |
| PUBERTAD | | | | | | | | | | |
| Prepuberal (5) | 0,00 ±0,0 | 0,37 | 4,11±1,9 | 0,25 | 12,74±12,7 | 0,40 | 14,24±12,0 | 0,19 | 946,89±249,9 | 0,01 |
| Puberal (14) | 0,00 ±0,0 | | 3,16±1,3 | | 12,16±6,1 | | 9,43±9,0 | | 613,49±620,0 | |

a los 12 meses existiendo una correlación positiva entre los niveles al diagnóstico y a los 6 (r 0,84; p < 0,01) y 12 meses (r 0,76; p < 0,01).

La media de seguimiento fue 5,7 ± 2,8 años (rango 1,8-10,5). La duración media hasta la remisión fue 20,6 meses sin diferencias entre sexo o pubertad (diferencias no significativas entre carbimazol y metimazol). 36,8% habían alcanzado la remisión el primer año. Un 23,5% no presentó ninguna recaída en los años siguientes. De los 13 pacientes con recaída del hipertiroidismo, el intervalo libre de enfermedad medio fue 10,7 ± 5,9 meses (4-22 meses).

El desarrollo puberal fue normal y la edad media de la menarquia fue 12,3 ± 1,4 años. Objetivamos un aumento significativo del IMC-DE (+0,29 DE) al año del diagnóstico.

A largo plazo, 5 pacientes mantuvieron tratamiento médico (máximo: 124 meses); 4 casos recibieron radioyodo (I-131) y 3 cirugía (una en contexto de cáncer papilar, otra por empeoramiento de hepatitis autoinmune con tratamiento farmacológico y otra por bocio voluminoso). La edad media de tratamiento definitivo fue 17,3 ± 0,9 años.

Conclusiones

1. El hipertiroidismo autoinmune es infrecuente en pediatría y la mayoría de los pacientes presentan recaídas.
2. Existe una correlación positiva entre los niveles de TSI al diagnóstico y la dosis máxima de anti-tiroideo.
3. El tratamiento farmacológico a largo plazo resultó seguro en nuestra cohorte, aunque se debe individualizar cada caso y se precisan estudios con mayor tamaño muestral para determinar la mejor opción de tratamiento.

SP2/d2-156 *Tiroides* ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW E HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL BENIGNA. UNA ASOCIACIÓN POCO FRECUENTE

Alijardé Lorente, R.¹; Benito Ruiz, E.²; Matín Calama Valero, J.¹; Adán Lanceta, V.¹; Martínez Calvo, F.F.¹; Subirón Ortego, R.³.

¹Hospital General Obispo Polanco, Teruel, España;

²Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España; ³Centro de Salud Teruel Centro, Teruel, España.

Introducción

El Hipertiroidismo es raro en la edad pediátrica, siendo la enfermedad de Graves Basedow la causa más frecuente (95% casos). El hipertiroidismo es causa poco frecuente de hipertensión intracraneal benigna, siendo objetivo fundamental preservar una correcta función visual.

Se presenta el caso clínico de paciente con enfermedad de Graves Basedow e hipertensión intracraneal benigna que precisa como tratamiento definitivo una tiroidectomía total.

Descripción del caso clínico

Varón de 12 años que presenta cefalea de 2 meses de evolución. La familia refiere pérdida ponderal de 20 Kgr y tics motores simples que alteran el ritmo diario del paciente. A exploración física presenta un buen estado general, taquicardia sinusal (FC 100 ppm), HTA de predominio sistólico (MAPA: carga sistólica 94.2% y diastólica 21.2%) y edema de papila bilateral. Se objetivaron los siguientes resultados de las pruebas complementarias solicitadas: TSH 0,005 UUI/mL (0.35-5), T4 Libre 7,77 ng/dL (0.93-2), Ac estimulantes receptor TSH (TSI) 34,8 U/L (<1,8), TAC craneal y angio-RNM cerebral sin alteraciones, presión de LCR 21 cm H₂O con citología normal, Acs anti-NMDA y anti-MOG negativos y ecografía cervical con aumento global del volumen tiroideo, sin lesiones focales nodulares y con marcada vascularización en estudio Doppler. Con la sospecha diagnóstica de hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow e hipertensión intracraneal benigna se inicia tratamiento con metimazol 0.5 mg/kg/día, propranolol, acetazolamida y furosemda, objetivando buena respuesta clínica y analítica.

A las 4 semanas, el paciente inicia una eritrodermia descamativa generalizada y mucositis oral secundaria a metimazol precisando suspender tratamiento. Se propone tratamiento con propiltiouracilo con monitorización de función hepática, con rápida elevación de transaminasas en contexto de probable hepatotoxicidad, con normalización progresiva tras

suspender tratamiento. En el contexto de paciente con reacción adversa medicamentosa a fármacos antitiroideos e hipertensión intracraneal secundaria a hipertiroidismo con riesgo de compromiso visual, se decide proponer como tratamiento definitivo una tiroidectomía total. Al suspender tratamiento se objetiva elevación de T4 y T3, reaparición de Tics motores y empeoramiento del papiledema bilateral que obliga a administrar como tratamiento coadyuvante prednisona 0.5 mg/kg y colestiramina 4 g cada 12 horas vía oral hasta cirugía. Se realiza preparación quirúrgica del paciente con solución acuosa de yodo durante 5 días y como tratamiento definitivo una tiroidectomía total. Tras la cirugía, se realizan controles de metabolismo fosfocálcico y PTH que se mantiene en valores de normalidad y se inicia tratamiento sustitutivo con Levotiroxina consiguiendo normofunción tiroidea con dosis de 175 mcg cada 24 horas. El paciente continúa en seguimiento oftalmológico con mejoría progresiva del papiledema conservando una correcta función visual.

Conclusiones

- Existe controversia sobre el tratamiento óptimo en la enfermedad de Graves-Basedow, aunque se siguen utilizando los fármacos antitiroideos como primera opción terapéutica. En la actualidad, por su elevado riesgo de hepatotoxicidad fulminante, no deberíamos considerar el propiltiouracilo como opción terapéutica en niños.
- Debemos considerar como opción terapéutica la tiroidectomía total en pacientes pediátricos con reacciones adversas a fármacos antitiroideos e hipertensión intracraneal benigna secundaria a hipertiroidismo por enfermedad de Graves Basedow con riesgo de afectación visual permanente.
- En el seguimiento del paciente en tratamiento antitiroideo es necesario vigilar la aparición de efectos secundarios, destacando la agranulocitosis y la hepatotoxicidad.
- En un paciente con diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna, siempre debemos valorar la función tiroidea.

SP2/d2-157 Tiroides

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO POR MUTACIONES EN EL GEN DE LA TIROPEROXIDASA Y BOCIO

Aguilar Riera, C.; Clemente, M.; Campos Martorell, A.; Fernández Cancio, M.; Antolín, M.; Yeste, D.

Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España.

Introducción

El hipotiroidismo congénito (HC) presenta una incidencia de 1/2305 nacidos vivos, el 42% causado por dishomonogénesis tiroidea (DT) en nuestra propia casuística. Las DT se pueden presentar como

bocio prenatal, al nacer o posteriormente por la hiperplasia de las células foliculares al estímulo constante de la TSH. La tiroperoxidasa tiroidea (TPO) es un enzima que cataliza la yodación y el acoplamiento de los residuos de la yodotirosina a la tiroglobulina (Tg) en la síntesis de las hormonas tiroideas. La TPO es una glicoproteína codificada por el gen *TPO* de herencia autosómica recesiva.

Objetivo, material métodos

Describir características clínicas y genéticas de 3 pacientes afectadas de HC y bocio multinodular procedentes de una cohorte de 114 pacientes diagnosticados de HC secundario a DT y en la que 11 pacientes presentan variantes patogénicas TPO.

Descripción de las pacientes

Paciente 1: mujer de 12 años diagnosticada de hipotiroidismo congénito tras observar bocio a los 3 días de vida junto con clínica de hipotonía con llanto débil e hipoactividad y TSH sérica de 348 mU/L. La ecografía muestra un tiroides aumentado de tamaño, se inicia L-tiroxina a 12 mcg/kg/día. Pérdida de seguimiento durante 3 años (8-11 años de edad), a los 12 años presenta bocio grado III con nódulos palpables, asintomática, TSH 80 mU/l (vn: 0.55-4.78 mU/l) y T4L 0.38 ng/dL (vn: 0.8-1.76 ng/dL). Se aumenta L-tiroxina a 4 mcg/kg/día con mejoría analítica y del bocio. En la ecografía actual presenta un bocio multinodular TIRADS 3-4. Dosis actual 3 mcg/kg/d de L-tiroxina. El estudio genético muestra variante patogénica en homocigosis en TPO, c.1993C>T,p.(Arg665Trp), segregación pendiente.

Paciente 2: mujer de 15 años y padres eutiroideos, con detección de bocio en ecografía prenatal del segundo trimestre, requiriendo 11 administraciones de L-tiroxina (10 mcg/kg/día) intrauterino. Al nacimiento a las 33 semanas de gestación, asintomática y sin bocio, TSH sérica 63 mU/l se inicia L-tiroxina 12 mcg/kg/día el primer día de vida. Gammagrafía tiroides ortotópica, captación aumentada. A los 5 años se realiza reevaluación, test de perclorato con descarga completa del 65%. Presenta Pequeño bocio grado II desde siempre, a pesar del buen cumplimiento terapéutico. A los 13 años presenta bocio grado III con nódulos palpables, función tiroidea correcta y ecografía tiroidea con múltiples nódulos TIRADS 3-4, estables en controles posteriores. Dosis actual 1.9 mcg/kg/día de L-tiroxina. En el estudio genético presenta una variante patogénica en heterocigosis en TPO, c.1184_1187dupGCCG,p.(Ala397Profs*76). Estudio de segregación madre misma variante sin manifestación clínica. Reanálisis del gen en curso.

Paciente 3: mujer de 15 años con un hipotiroidismo congénito de diagnóstico neonatal tras presentar bradicardias junto una TSH sérica 375 mU/l los 7 ddv (ingresada en neonatología por distrés respira-

Tabla I. Características clínicas, exploraciones complementarias, tratamiento y seguimiento de bocio multinodular por variantes patogénicas en *TPO*.

| Paciente | 1 | 2 | 3 |
|---|--|--|---|
| Sexo | Mujer | Mujer | Mujer |
| Edad (años) | 12 | 15 | 15 |
| Diagnóstico del HC | Análítica a los 3 días de vida | Fetal, bocio intraútero congénito. | Análítica a los 7 días de vida |
| Seguimiento embarazo | Sin incidencias | Segundo trimestre bocio intraútero. Madre eutiroides. Amniocentesis hormonas tiroideas disminuídas. 11 dosis intraútero de levotiroxina 10-20mcg/kg/d. Última TSH 0.23mU/l y T4 2.47ug/dl. | Sin incidencias |
| Clínica y Exploración Física al nacer | Hipotonía, llanto débil, hipoactividad. Tumoración centro-cervical consistencia blanda asciende con deglución. | Asintomática. No bocio. | Bradycardia al nacer, ictericia y estreñimiento. No bocio. |
| TSH venosa PDP capilar | 348mU/L 3 días de vida 119mU/L 12 días de vida | 63mU/L primer día de vida 58mU/L 5 días de vida | 375mU/L 7 días de vida 170mU/L 13 días de vida |
| Exploración radiológica al diagnóstico HC | Ecografía tiroidea: Tiroides aumentado de tamaño, aspecto globuloso y compresión traqueal. Ecogenicidad homogénea con aumento vascularización. | Gammagrafía tiroidea: tiroides bilobulado ortotópico con grado de captación aumentado. Ecografía tiroidea: tiroides grande con aumento vascularización. | Gammagrafía tiroidea: tiroides ortotópico, bilobular con captación normal. |
| L-tiroxina NN | 12mcg/kg/d 3ddvv | 12mcg/kg/d 1ddvv | 12mcg/kg/d 9ddvv |
| Test perclorato en revaloración | No | 5 años. Baja captación tiroidea de yodo con descarga completa 65%. TG 1024ng/ml (vn 9.1+/-4.8ng/ml). | 5 años. Baja captación tiroidea de yodo con descarga completa 65%. TSH 103mU/l, T4L 0.24ng/dl y TG 776ng/ml. |
| Tanner actual | S4P4 | S5P5 | S5P5 |
| Exploración física actual | Bocio grado III de consistencia blanda con 3 nódulos palpables: LTD externo 3cm, cuadrante inferior 1cm aprox y LTI de 1.5cm. No adenopatías significativas. | Bocio grado III de consistencia blanda homogéneo. LTD 7cm y LTI 6cm. 2 nódulos en LTD de 0.5 y 1cm. No adenopatías significativas. | Bocio grado II consistencia blanda superficie irregular con 4 nódulos palpables: 2 LTD cuadrante externo 0.5cm aprox, otro inferior de 1cm aprox. 2 LTI de 0.5cm aprox. No adenopatías. |
| Dosis actual L-tiroxina | 3mcg/kg/d | 1.9mcg/kg/d | 3mcg/kg/d |
| Ecografía tiroidea actual | Tiroides aumentado de tamaño y multinodular destacando nódulos sólidos en LTD de 25 mm (TIRADS 3-4), otro de 25 mm (ACR TIRADS 3) y en LTI uno mayormente sólido de 34 mm (TIRADS 4). No adenopatías significativas. | Tiroides aumentada de tamaño. Múltiples nódulos sólidos TIRADS 3-4 mayor tamaño LTD 10 y 11mm. LTI 14 y 8.7mm. No adenopatías significativas. | Tiroides multinodular conservado de tamaño destacando 4 nódulos sólidos LTD. 13mm tamaño máx 2 TIRADS 4 y 2 TIRADS 5. LTI 1 nódulo sólido de 6mm TIRADS 5 y otros de 3-4mm. No adenopatías significativas. |
| PAAF y AP | En curso | No | Nódulo LTD tercio medio: Bethesda 1 Nódulo LTD tercio inferior Bethesda 2 Extensiones hemáticas con coloide con células foliculares con componente inflamatorio compatible con tiroiditis linfocitaria. |
| Genética | Variante patogénica en homocigosis en el gen <i>TPO</i> exón 11 c.1993C>T, p.(Arg865Trp). | Variante patogénica heterocigota en el gen <i>TPO</i> exón 8 c.1184_1187dup GCCG, p.(Ala397Profs*76). Reanálisis del gen en curso. | Variantes patogénicas heterocigota compuesta en el gen <i>TPO</i> exón 5 c.387delC, p.(Asn129Lysfs*80) y exón 14 c.2422delT, p.(Cys808Alafs*24). |

torio). Gammagrafía con tiroides ortotópico, captación normal. Se inicia L-tiroxina 12 mcg/kg/d. A los 5a en reevaluación, test de perclorato con descarga completa del 65%. A los 14a presenta bocio grado II con nódulos palpables y ecografía con 4 nódulos TIRADS 4-5. Se realiza PAAF compatible con tiroiditis linfocitaria. Dosis actual 3 mcg/kg/d L-tiroxina. En el estudio genético presenta variantes patogénicas en heterocigosis compuesta: c.387delC,p.(Asn129Lysfs*80) y c.2422delT,p.(Cys808Alafs*24). Segregación pendiente.

Conclusiones

En nuestra serie encontramos 3 pacientes con evolución a bocio multinodular a pesar de su diagnóstico neonatal dos de ellas con una adecuada adherencia al tratamiento. Los pacientes pediátricos afectados de bocio multinodular por variantes patogénicas en *TPO* requieren un estrecho seguimiento con control de los

nódulos. Sería de interés determinar la correlación entre estas variantes patogénicas causantes de DT y el posible riesgo de desarrollo de malignidad.

SP2/d2-158 *Tiroides*

SÍNDROME DE DICER1, DESCRIPCIÓN DE TRES CASOS

Raya Vázquez, I.; Ontoria Betancort, C.; García De Pablo, I.; Díaz Martín, C.; González García, M.; González Palau, A.

Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España.

Introducción

El síndrome de DICER1 es una entidad autosómica dominante de predisposición al cáncer hereditario. Esta entidad, de muy baja incidencia, está causada

por mutaciones en el gen *DICER1*. Los pacientes afectados presentan un riesgo aumentado de padecer determinados tumores benignos y malignos, de aparición mayoritariamente en la infancia y adolescencia. Se incluyen como tumores endocrinológicos el bocio multinodular, el carcinoma epitelial de tiroides y ciertos tumores ováricos.

Descripción de los casos

Caso 1: paciente mujer que a los 6 meses de vida presenta un tumor de Wilms izquierdo no anaplásico de riesgo intermedio, tratado con éxito con cirugía y quimioterapia. A los 6 años de edad se diagnostica un bocio multinodular no funcionante y se somete a tiroidectomía total. El diagnóstico anatomopatológico es de adenoma folicular múltiple. Con 15 años de edad en revisión odontológica ordinaria y ortopantomografía se objetiva ocupación tumoral de fosa nasal izquierda. En la actualidad se encuentra pendiente el resultado del estudio histológico de dicha lesión, pudiendo tratarse de un hamartoma condromesenchimal nasal. El estudio genético objetiva la mutación c.4314T>A (p.Tyr1438Ter) en heterocigosis en el gen *DICER1*, siendo el caso príncipes en su familia, donde se encuentran afectados su bisabuela, abuela, madre, tía materna y hermano.

Caso 2 (hermano de la paciente del primer caso): Paciente varón de 14 años, en seguimiento desde los 10 años por múltiples nódulos tiroideos benignos. La PAAF no muestra hallazgos citológicos de malignidad, siendo compatible con un bocio multinodular familiar. Tras el diagnóstico de su hermana, se aísla la misma mutación genética. En el seguimiento multidisciplinar, y hasta el momento, no se han objetivado otras lesiones tumorales.

Caso 3: paciente mujer diagnosticada a los 2 meses de edad de una malformación pulmonar adenomatosa quística en el lóbulo medio derecho que se extirpa quirúrgicamente. En la anatomía patológica se objetivan células compatibles con un blastoma pleuropulmonar tipo 1. A los 8 años de edad, en una TC de estudio de extensión, se objetivan nódulos tiroideos. La ecografía tiroidea muestra varios nódulos sólido-quísticos en lóbulo tiroideo derecho con TIRADS 3 y otro nódulo esponjiforme TIRADS 1. Actualmente la función tiroidea es normal. Por los hallazgos descritos, se solicita el estudio genético, objetivándose una mutación de significado incierto en el gen *DICER1* (c.2650+18T>G), de herencia paterna. Al igual que en los demás casos, recibe un seguimiento multidisciplinar.

Conclusiones

- El síndrome de *DICER1* es un síndrome raro que debemos sospechar en pacientes con herencia familiar de bocio multinodular, dada la importancia de las manifestaciones clínicas y posibles tumores asociados.

- No existe un protocolo de consenso, por lo que precisan un seguimiento multidisciplinar. Desde el punto de vista endocrinológico, sería conveniente realizar una ecografía tiroidea en pacientes con determinados tumores considerados raros.

SP2/d2-159 Tiroides

ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW CON ORBITOPATÍA Y EXPERIENCIA CON TOCILIZUMAB: A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Pellicer Viudes, C.; Dabad Moreno, M.J.; Ruiz Cano, R.

Hospital General Universitario de Albacete, Albacete, España.

Introducción

La enfermedad de Graves-Basedow (EGB) es un tipo de hipertiroidismo autoinmune caracterizado por la producción de anticuerpos estimulantes del receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSH). Aunque se trata de la causa principal de hipertiroidismo en la infancia y adolescencia, su prevalencia es baja (0,02%) siendo aún más infrecuente su asociación con la oftalmopatía.

Nuestro objetivo es presentar dos casos clínicos con EGB y orbitopatía tiroidea (OT), analizar su evolución y manejo terapéutico así como describir los resultados del tratamiento con Tocilizumab en la OT en lugar de la estrategia clásica con esteroides.

Descripción

Caso 1

Niña de 10 años con nerviosismo, escasa ganancia de peso y exoftalmos en los últimos 6 meses. No antecedentes de interés. Presentaba temblor distal, bocio grado 3 y exoftalmos. ECG con taquicardia sinusal. Se solicita analítica (TSH < 0.01 mcrU/mL; T4L 6.15 ng/dL; T3L 24.80 pg/mL; Ac. anti-TPO 46.2 UI/mL; TSI 6.62 mUI/mL) y ecografía tiroidea. Oftalmología revela proptosis con retracción palpebral bilateral, edema periocular e hiperemia conjuntival con dolor a la supraducción y abducción sin limitación de la motilidad ni diplopía.

Caso 2

Niño de 11 años que acude por presentar exoftalmos, pérdida de 2 kg de peso (IMC p15, -1.04 DE) e insomnio. Sin antecedentes reseñables. Presentaba bocio grado 2 y exoftalmos. Se solicita analítica (TSH < 0.01 mcrU/mL; T4L > 7.7 ng/dL; T3L 29.6 pg/mL; Ac. anti-TPO > 600 UI/mL; Ac. ATG 1188 UI/mL; TSI > 40 mUI/mL) y ecografía tiroidea. A nivel oftalmológico presenta exoftalmos con retracción palpebral bilateral.

La ecografía tiroidea de ambos mostró una glándula aumentada de tamaño, heterogénea sin nódulos e

hipervascularización. Ante estos hallazgos clínicos y analíticos se diagnostica en ambos casos de EGB con orbitopatía activa. Se inicia tratamiento con propranolol (1 mg/kg/día) y con tiamazol (0,6 mg/kg/día) para control del hipertiroidismo. Junto con oftalmología, dados los buenos resultados en adultos, se decide iniciar tratamiento con Tocilizumab, un anticuerpo monoclonal inhibidor del receptor de la interleucina 6, para control de la orbitopatía con esquema de 5 mg/kg cada 4 semanas. Ambos casos recibieron siete sesiones totales con control previo analítico de función hepática, lipídico, hemograma, serologías, radiografía de tórax y Mantoux.

El primer caso, tras 9 meses de seguimiento presentó un curso clínico favorable en cuanto al bocio y exoftalmos (Imagen 1). Sin embargo, en la actualidad no se ha alcanzado el estado eutiroideo a pesar de dosis máximas de antitiroideo comprobándose mala adherencia terapéutica al antitiroideo.

En el segundo caso se evidenció respuesta terapéutica a los antitiroideos a la tercera semana, disminuyendo su dosis progresivamente hasta la de mantenimiento actual (0.3 mg/kg/día) añadiendo levotiroxina a los 3 meses para el tratamiento del hipotiroidismo concomitante. Mejoría evidente del bocio y de la orbitopatía (figura 1).

Conclusiones

El tratamiento de la EGB con OT en pediatría tiene como objetivo alcanzar el estado eutiroideo con tratamiento farmacológico, recurriendo al radioyodo o cirugía en caso de éste no ser efectivo o presentar efectos adversos. En cuanto a la OT hasta ahora en nuestra unidad, en casos moderados-graves solo

disponíamos de tratamiento con altas dosis de corticoides sin olvidar sus efectos adversos ya conocidos. En nuestros pacientes, el uso de Tocilizumab mejoró la OT sin evidenciarse efectos secundarios. Por ello, esperamos que estos casos abran puertas futuras ampliándose estudios para valorar la eficacia y seguridad del fármaco.

**SP2/d2-160 Tiroides
NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE 2A. CASUÍSTICA DE NUESTRO HOSPITAL**

Ruiz Del Campo, M.; Garcia Navas, P.; Kortabarría Elguero, M.; Ibiricu Lecumberri, A.

Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño, España.

La neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN2) es una enfermedad autosómica dominante con una prevalencia estimada de 1:30000 en la población general. Se clasifica en MEN2A y 2B, siendo el más frecuente el primero, el cual se caracteriza por el desarrollo de carcinoma medular de tiroides durante la infancia, feocromocitoma e hiperplasia paratiroidea primaria en adulto joven o mediana edad. El defecto genético afecta al proto oncogén RET localizado en el cromosoma 10. De las cuatro variantes del síndrome MEN 2A, la forma clásica es la más frecuente.

Casos clínicos

En la siguiente tabla resumimos los pacientes seguidos en nuestra consulta, recogiendo: sexo, edad de diagnóstico, mutación encontrada, niveles de calcitonina máximos encontrados durante el seguimiento, si se realizó cirugía y edad a la que se llevó a cabo la misma y si disponemos de informe anatomía patológica (intervención realizada en hospital de referencia) y por último si han desarrollado feocromocitoma o hiperparatiroidismo.

1. Microadenoma medular unifocal intraparenquimatoso en lobulo tiroideo de mayor tamaño, márgenes quirúrgicos respetados, no imágenes de extensión.
2. Microcarcinoma medular multifocal bilateral (0,4 cm el mayor de ellos) que respeta los bordes quirúrgicos de resección. Hiperplasia de células C bilateral
3. No alteración anatomopatológica descrita.

El diagnóstico se debe basar en el screening de familiares de primer grado afectos. La edad de inicio de control clínico anual de exploración física, ecográfica y determinación de niveles de calcitonina se basa en la mutación del codón del gen *RET*, siendo las mutaciones de nuestros pacientes consideradas de riesgo alto (634) y una de riesgo moderado (804) y por lo tanto la edad recomendada para el seguimiento es a partir de los 3 años y 5 años respectivamente, siendo recomendada la tiroidectomía profi-



Figura 1.

Tabla I.

| | Caso 1 | Caso 2 | Caso 3 | Caso 4 | Caso 5 | Caso 6 | Caso 7 | Caso 8 |
|--------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|
| Sexo | Varón | Mujer | Varón | Varón | Varón | Varón | Varón | Mujer |
| Edad | 4 | 1 | 1 | 5 | 3 | 1 | 1 | 8 |
| Mutación presente | c.19016G> C p.C634S | c.19016G> C p.C634S | c.1901G> C p.C634S | c.1901G> C p.C634S | c.1901G>C p.C634S | c.1901G>C p.C634S | c.1901G> C p.C634S | c.2410G>A pV804M |
| Calcitonina pre cirugía | 22 | 24 | - | 20 | 4 | 9 | 26 | 3 |
| Edad cirugía | 7 | 4 | - | 11 | 6 | - | 2 | 8 |
| Tipo cirugía | Cirugía radical | Cirugía radical | - | Cirugía radical | Cirugía radical | - | Cirugía radical | Cirugía radical |
| AP | 1 | 2 | - | 3 | 3 | - | 1 | 3 |
| Feocromocitoma | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Hiperparatiroidism | - | - | - | - | - | - | - | - |

láctica en torno a los 5 años de vida en riesgo alto y adolescencia o adulto joven en el riesgo moderado.

Conclusiones

- El estudio genético en familiares de primer grado de pacientes con la síndrome MEN2A se recomienda a partir del primer año de vida
- El screening clínico y analítico se realizará de forma anual y el momento de inicio del seguimiento se establecerá en función del codón mutado del gen *RET*
- Los MEN2A seguidos en nuestro hospital presentan alteraciones analíticas y anatomopatológicas a edades cada vez más tempranas.

SP2/d2-161 Tiroides

DISFUNCIÓN TIROIDEA EN NIÑOS CON SÍNDROME DE NOONAN: MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO, PREVALENCIA Y EVOLUCIÓN

Carcavilla Urquí, A.; Porter Almaraz, M.T.; Mora Palma, C.; Itza Martín, N.; Guerrero-Fernández, J.; González Casado, I.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

En el síndrome de Noonan (SN) se ha descrito una mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes e hipotiroidismo, por lo que las guías de tratamiento habitualmente recomiendan la realización periódica de estudio de función tiroidea en estos pacientes. Sin embargo, los datos aportados en la literatura son discordantes, y no hay estudios longitudinales que evalúen la frecuencia de aparición del hipotiroidismo a lo largo de la vida en estos pacientes.

Objetivos

Describir la prevalencia de disfunción tiroidea en una muestra de pacientes pediátricos con SN, el momento de detección y su evolución durante el seguimiento, y las características de los pacientes que desarrollan hipotiroidismo.

Materiales y métodos

Estudio longitudinal retrospectivo en el que se analizaron los datos recogidos de 54 pacientes con SN confirmado genéticamente valorados en nuestro Hospital entre 1992 y 2022. Se recogieron datos de función tiroidea (TSH, T4L, T3L) y autoinmunidad (anticuerpos anti-TPO) a lo largo del seguimiento, reseñando al menos un valor de los disponibles en el intervalo de los 0-5 años, los 5-10 años, los 10-15 años, y los 15-20 años, así como el tiempo total de seguimiento de cada paciente. Se consideró hipotiroidismo subclínico (HS) la elevación de TSH > 5 mUI/L con T4L normal, hipotiroidismo la elevación de TSH con T4L por debajo de 0,85 ng/dL, e hipotiroidismo clínicamente significativo (HCS) cuando a juicio del clínico responsable se consideró indicado iniciar tratamiento.

Como otros datos de interés se recogieron necesidad de tratamiento y dosis recibida, datos antropométricos, gen mutado, cardiopatía congénita, tratamiento con hormona de crecimiento (GH) y neoplasias diagnosticadas, entre otros.

Resultados

Se obtuvieron datos de 54 pacientes con un total de 124 determinaciones de función tiroidea (media de 2,3 determinaciones por paciente); 4 pacientes tenían valores en los 4 tiempos, 18 pacientes en 3, 22 en 2 y 10 en una ocasión. El seguimiento com-

prendió un total de 416,77 años con un promedio de 7,72 (4,6) años por paciente.

La frecuencia de hipotiroidismo subclínico detectado en nuestra muestra fue de un 16,67% [IC 95% 7,9 - 29,3], y la de hipotiroidismo clínicamente significativo de un 9,26% [IC 95% 3,08 - 20,3]. La frecuencia de hipotiroidismo detectado en cada intervalo de edades fue de un 10% en el grupo de los 0-5 años [IC 95% 2,79 - 23,66], un 7,5% [IC 95% 1,57 - 20,39] en los 5-10 años, un 0% en el intervalo de 10-15 años y un 6,67% en los 15-20 años [IC 95% 3,08 - 20,3]. La autoinmunidad fue solicitada en 37 pacientes (un total de 50 determinaciones) y fue positiva en 2 (5,4% [IC 95% 0,7 - 18,2]), uno en el intervalo de 10-15 años y otro en el intervalo de 15-20 años. Se compararon las características de los pacientes con hipotiroidismo clínicamente significativo y el resto de los pacientes sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (tabla).

Conclusiones

La frecuencia de hipotiroidismo y de autoinmunidad tiroidea en pacientes con SN podría ser menor de la documentada en estudios previos. La disfunción tiroidea es más frecuente en pacientes de menos de 10 años con autoinmunidad negativa, lo que sugiere un papel de la desregulación de la señalización de las MAPK en la función tiroidea, y debe ser tenido en cuenta a la hora de elaborar recomendaciones de seguimiento de la función tiroidea en estos pacientes.

Tabla I. Características de pacientes con HCS frente a pacientes sin hipotiroidismo.

| Característica | HCS | No hipotiroidismo | p |
|------------------------------|------|-------------------|-------|
| Sexo (mujeres/hombres) | 3/2 | 22/27 | 0,653 |
| Presencia de cardiopatía | 60% | 61,2% | 0,653 |
| Diagnóstico de neoplasia | 0% | 14,6% | 0,550 |
| Mutación en <i>PTPN11</i> | 60% | 65,3% | 0,583 |
| Tratamiento con GH | 20% | 38,8% | 0,381 |
| Tiempo de seguimiento (años) | 8,31 | 7,66 | 0,89 |
| IMC (kg/m ²) | 17,5 | 17,1 | 0,77 |

HCS: Hipotiroidismo clínicamente significativo.

**SP2/d2-162 Tiroides
DETECCIÓN PRECOZ DE HIPOTIROIDISMO
CONGÉNITO EN GRANDES PREMATUROS. ¿ES
SUFICIENTE CON EL CRIBADO ACTUAL?**

Fenoy Rodríguez, A.¹; Navarro Molina, D.¹; Aguilar Janita, B.²; Jiménez Maciá, M.³; Yahyaoui, R.¹; López Siguero, J.P.¹.

¹Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España; ²Hospital Clínico Universitario, Valencia, España; ³Hospital General Universitario, Elche, España.

Introducción

El hipotiroidismo congénito (HC) es la causa más frecuente de retraso mental prevenible en niños, siendo el cribado neonatal la principal herramienta para su diagnóstico. Los grandes prematuros (<32

semanas de edad y <1.500 g) pueden presentar una elevación tardía de la TSH por inmadurez hipotalámica, por lo que, en este grupo de edad, se suele realizar una segunda determinación en papel a los 15 días de vida.

En nuestro centro se extrae una segunda muestra a los 15 días de vida y otra al alta. Presentamos 5 casos de grandes prematuros que en la muestra al alta mostraron valores compatibles con hipotiroidismo primario severo, cuyos valores de TSH habían sido normales a los 15 días.

El objetivo es valorar la necesidad de ampliar el número de determinaciones de TSH en esta población.

Descripción de los casos

Se presentan 5 casos de grandes prematuros (tabla 1) con valores normales de la TSH en el cribado neonatal realizado a las 48 horas y a las 2 semanas de vida. En los antecedentes neonatales no consta la administración de yodo ni otros fármacos que pudieran haber interferido con el nivel de la TSH. La elevación de la TSH y, por tanto, el inicio del tratamiento sustitutivo se realizó al alta, entre los 44 y 90 días de vida.

En todos los casos el valor de la T4 libre, estuvo por debajo de la normalidad. Los anticuerpos antitiroideos fueron negativos y en 4 de los casos, se apreció un tiroides in situ en la gammagrafía con Tc99.

Durante el seguimiento posterior se objetiva que tres de los casos habían sido hipotiroidismos congénitos transitorios y en los dos últimos, por el tiempo transcurrido desde el nacimiento, no es posible determinar la persistencia del hipotiroidismo.

Conclusiones

Los grandes prematuros pueden presentar una elevación tardía de la TSH que hace necesario ampliar el número de determinaciones para evitar el retraso diagnóstico del hipotiroidismo congénito.

De acuerdo con la bibliografía, creemos que debe modificarse la pauta del cribado neonatal en grandes prematuros, proponiendo la siguiente pauta: entre las 24-72 h, a la 2^a, 6.^a y 10^a semana de vida o al alcanzar los 1.500 g.

Tabla I.

| Casos/sexo | 1/F | 2/M | 3/M | 4/M | 5/F |
|------------------------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| EG (semanas) | 26 | 29 | 27 | 30 | 30 |
| PRN (g) | 580 | 840 | 1150 | 580 | 950 |
| TSH-48h (mUI/ml) | 7,3 | 2,3 | 3,5 | 2,9 | 1,5 |
| TSH-15 días (mUI/ml) | 1,7 | 6,1 | 1,6 | 2,4 | 5,3 |
| TSH-alta (mUI/ml) /edad alta | 487 /90 días | 234 /60 días | 91,1 /67 días | >150 /80 días | >150 /43 días |
| T4 libre (ng/dl) | 0,21 | 0,23 | 0,31 | 0,53 | 0,22 |
| Gammagrafía tiroidea | ND | TIS | TIS | TIS | TIS |

*PRN: Peso del recién nacido. EG: Edad gestacional. TIS: Tiroides "in situ".

SP2/d2-163 Tiroides
HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO PRIMARIO:
EFFECTO DE LOS EPISODIOS DE SOBRETREATA-
MIENTO DURANTE LOS PRIMEROS AÑOS DE
VIDA EN EL RENDIMIENTO INTELECTUAL DE
LOS PACIENTES

González Ruiz De León, E.¹; Huidobro Fernández, B.²; Sanz Fernández, M.¹; Mora Sitja, M.¹; Rodríguez Sánchez, A.¹; González Marqués, J.³.

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; ²Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España; ³Facultad de Psicología UCM, Madrid, España.

Introducción

El seguimiento de pacientes con HC ha puesto de manifiesto defectos neurocognitivos sutiles. Se ha intentado relacionar la aparición de los mismos con diversos aspectos del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con HC.

Objetivos

El objetivo principal es valorar la posible afectación en el rendimiento intelectual de los pacientes diagnosticados de HC mediante el programa de detección precoz (PDP) y seguidos en una unidad de diagnóstico y seguimiento de endocrinopatías congénitas (UDSEC), de la presencia de episodios de sobretratamiento durante los primeros años de vida.

Material y métodos

Pacientes: RN diagnosticados de HC y seguidos por el PDP, entre 6-16 años.

Controles: Hermanos sanos de pacientes, de 6-16 años.

Criterios de exclusión: Mala adherencia al régimen de seguimiento o tratamiento; Prematuros <35 SEG; Comorbilidades causantes de retraso mental.

Se realiza un estudio retrospectivo de las características clínico-analíticas de los pacientes al diagnóstico, durante los dos primeros años y en el momento de la evaluación psicológica.

Se realiza asimismo una valoración del desarrollo intelectual de pacientes y controles por Psicólogos especializados empleando la Weschler Intelligence Scale for Children (WISC-V).

Se relaciona la presencia y el número de episodios de sobretratamiento con los resultados psicológicos obtenidos.

Se realiza el análisis estadístico mediante el SPSS 25.0.

Resultados

Pacientes (41): 29(70%) niñas y 12(30%) niños. Hermanos (30): 15(50%) de cada sexo. Edad media al diagnóstico: 10,78 ± 4,19 días.

La gammagrafía tiroidea realizada el primer día mostró:

- Eutópicos: 10 (24,4%)
- Ectópicos 22 (53,7%)
- No captación: 8 (19,5%)
- Hemitiroides: 1(2,4%)

La TSH del PDP fue significativamente mayor en las agenesias 470 (400-780) µUI/mL que en eutópicos 180 (53-307) (p = .000) y ectópicos 165,5 (89-275) (p = .000). La T4L sérica se comporta de modo opuesto a TSH de manera significativa (p = 0.000).

La dosis inicial media de LT4 fue de 12,74 ± 2,07 µg/kg/día, sin diferencias significativas según el tipo de tiroides (p = 0.74).

En la primera revisión a los 14 días de inicio de tratamiento todos los pacientes presentaban niveles de T4L dentro de objetivos y 90% de los pacientes normalizaron TSH (el 100% a las 6 semanas).

Se analiza la evolución analítica de 38 pacientes durante los 2 primeros años de vida según protocolo. Puede observarse la distribución de episodios de sobretratamiento en la tabla adjunta. Ningún paciente presentó clínica de hipertiroidismo. No existen diferencias en las variables clínicas y analíticas al diagnóstico ni en el momento de la evaluación psicológica en función del cuartil correspondiente de episodios de sobretratamiento.

Todos los pacientes presentan valores analíticos normales en el momento de la evaluación psicológica, excepto dos con TSH de 14 y 15 µUI/mL.

El Cociente Intelectual Total (106,95 ± 12,4) así como los resultados en todas las escalas e índices del WISC-V se encuentran dentro de los límites de normalidad, y no existen diferencias significativas con el grupo control (CIT:107,6 ± 11,25) (p = .923). No se objetivan diferencias significativas en ninguna de las escalas ni índices del WISC-V en función de los cuartiles de sobretratamiento establecidos.

Conclusiones

El rendimiento intelectual de los pacientes con HC diagnosticados mediante el PDP y seguidos en una UDSEC es normal, sin diferencias con niños sanos de un entorno sociocultural similar.

La existencia de episodios de sobretratamiento durante los primeros años de vida no produce afectación en el rendimiento intelectual de dichos pacientes, cuando son detectados precozmente y la dosis de levotiroxina es ajustada para volver al eutiroidismo bioquímico.

Tabla I. Distribución de los episodios de sobretratamiento en función del tipo de tiroides. Para las comparaciones se agrupan el número de episodios de cuartiles: Q1 <3 episodios; Q2 3 episodios; Q3 4 episodios; Q4 5 o 6 episodios.

| | Tipo de tiroides | | | | TOTAL PACIENTES | TOTAL EPISODIOS |
|--------------|------------------|------------|----------|----------|-----------------|-----------------|
| | Eutópico | Sublingual | Agnesia | Otros | | |
| 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| 1 | 1 | 2 | 0 | 1 | 4 | 4 |
| 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 4 | 8 |
| 3 | 3 | 4 | 1 | 0 | 8 | 24 |
| 4 | 4 | 7 | 0 | 0 | 11 | 44 |
| 5 | 0 | 3 | 3 | 0 | 6 | 30 |
| 6 | 0 | 2 | 1 | 0 | 3 | 18 |
| TOTAL | 10 | 20 | 7 | 1 | 38 | 128 |

SP2/d2-164 Tiroides

TIROTOXICOSIS INDUCIDA POR YODO. EFECTO JOD-BASEDOW

Guerrero-Fernández, J.; Martínez Rodríguez, E.E.; Barrera Bonis, A.C.; Mora Palma, C.; Carcavilla Urqui, A.; González Casado, I.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

La causa más frecuente de tirotoxicosis en niños y adolescentes es la enfermedad de Graves-Basedow, seguida de la fase hipertiroidea de una tiroiditis crónica autoinmune (Hashimoto) y el nódulo tóxico por un adenoma folicular. Otras causas son consideradas en la infancia como raras o muy raras, como sería el exceso de yodo en nuestro medio.

Presentamos el caso de una niña con una malformación vascular congénita que, debido al uso repetido de contrastes yodados, presentó un hipertiroidismo inducido por exceso de yodo (efecto de Jod-Basedow), requiriéndose de terapia con antitiroideos durante largo tiempo hasta su resolución espontánea. descripción del caso y evolución. Niña de 11 años de edad que es derivada de su centro de salud por alteración de los resultados de laboratorio (TSH 0.01 uUI/L y T4L 9.08 ng/dL) a raíz de un cuadro de palpitaciones ocasionales, nerviosismo e insomnio de hace 5-6 meses.

- Antecedentes familiares sin interés.
- Antecedentes personales irrelevantes salvo malformación arteriovenosa en miembro inferior izquierdo que ha requerido repetidas embolizaciones, la última hace 6 meses.
- Exploración física: Peso: 35.7 kg (p19, -0.88 DE). Talla: 151 cm (p58, 0.21 DE). IMC: 15.66 % (p14, -1.12 DE). TA: 125/72 mmHg. Frecuencia cardiaca de 120 lpm. Bocio palpable, visible con la hiperextensión cervical (Ia-Ib). Desarrollo puberal: Tanner: II.
- Exploraciones complementarias:
 - Análítica hormonal: TSH <0,01 * μUI/mL (0,66-4,88), T4 LIBRE 6,94 * ng/dL (0,98-1,63), T3 libre 103,23 * pg/mL (3,30-4,80), tiroglobulina 1738,00 * ng/mL (1,60-59,90), anticuerpos antitiroglobulina II <1,5 UI/mL (<4,5), anticuer-

pos antiperoxidasa <28,00 UI/mL (<60,00), inmunoglobulina tiroestimulante (TSI) <0,10 UI/L (<0,55).

- Ecografía de tiroides: Tiroides aumentado de tamaño y heterogéneo, sin claros nódulos definidos. No se visualiza aumento de vascularización glandular. No adenopatías cervicales patológicas.
- Gammagrafía tiroidea: Hipocaptación tiroidea difusa compatible con tiroiditis – interferencia farmacológica.
- Gammagrafía pélvica: No se observa captación específica del radiotrazador en ovarios. Se descarta *struma ovarii*.
- Finalmente se obtiene resultado de Yodo en orina de micción: >500 * ug / L (100-200).

Se inicia terapia con propranolol y metimazol a 0.25 mg/kg/día que se incrementa hasta 0.40 mg/kg/día a los 2 meses. Evolutivamente acaba requiriendo reducción progresiva de las dosis de metimazol hasta normalización de la yoduria y retirada definitiva del mismo.

Conclusiones

El tiroides tiene mecanismos intrínsecos que mantienen la función tiroidea normal en situaciones de exceso de yodo, si bien, tales mecanismos son más óptimos en personas yodo-suficientes. Cuando la fuente de sobrecarga de yodo es excesiva o continuada, estos mecanismos pueden fallar y son dos las situaciones posibles: (1) el efecto *Wolff-Chaikoff* (hipotiroidismo inducido por exceso de yodo, generalmente en zonas yodo-suficientes) o, el caso que nos ocupa, (2) el efecto *Jod-Basedow* (tirotoxicosis yodo-inducida, propia de zonas deficientes en yodo). Refiriéndonos exclusivamente el efecto *Jod-Basedow*, éste es mucho más frecuente en personas deficientes en yodo donde determinadas situaciones de exceso de ingesta provocarían la tirotoxicosis: suplementación reciente de yodo en zonas endémicas de deficiencia de yodo, pacientes con enfermedad tiroidea previa (enfermedad de Graves-Basedow latente, tiroiditis postparto, etc.), consumo de amiodarona (tirotoxicosis inducida tipo I) y la presencia de bocio (difuso, nodular o multinodular). Las personas yodo-suficientes (habitualmente nuestro medio) rara vez sufren tirotoxicosis inducida por yodo y, si lo hacen, como es el caso de nuestra paciente, suele ser en determinadas situaciones como el uso repetido de contrastes yodados.

SP2/d2-165 Tiroides

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO PRIMARIO: EFECTO DE LOS EPISODIOS DE SOBRETRATAMIENTO DURANTE LOS PRIMEROS AÑOS DE VIDA EN EL FUNCIONAMIENTO EJECUTIVO DE LOS PACIENTES

González Ruiz De León, E.¹; Huidobro Fernández, B.²; Sanz Fernández, M.¹; Mora Sitja, M.¹; Rodríguez Sánchez, A.¹; González Marqués, J.³.

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; ²Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España; ³Facultad de Psicología UCM, Madrid, España.

Introducción

Las funciones ejecutivas son un conjunto de procesos responsables de dirigir, guiar y controlar las funciones cognitivas, emocionales y conductuales, especialmente en aquellos momentos en los que es necesaria una solución de problemas novedosos activa por parte de la persona. Pueden verse afectadas en múltiples condiciones neurológicas, psicopatológicas o del desarrollo, incluyendo los pacientes con HC.

Objetivos

El objetivo principal es valorar la posible afectación en el funcionamiento ejecutivo de los pacientes diagnosticados de HC mediante el programa de detección precoz (PDP) y seguidos en una unidad de diagnóstico y seguimiento de endocrinopatías congénitas (UDSEC), de la presencia de episodios de sobretratamiento durante los primeros años de vida.

Material y métodos

Pacientes: RN diagnosticados de HC y seguidos por el PDP, entre 6-16 años.

Controles: Hermanos sanos de pacientes, de 6-16 años.

Criterios de exclusión: Mala adherencia al régimen de seguimiento o tratamiento; Prematuros < 35 SEG; Comorbilidades causantes de retraso mental.

Se realiza un estudio retrospectivo de las características clínico-analíticas de los pacientes al diagnóstico, durante los dos primeros años y en el momento de la evaluación psicológica.

Se realiza asimismo una valoración del funcionamiento ejecutivo de pacientes y controles por Psicólogos especializados aplicando el Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF-2).

Se relaciona la presencia y número de episodios de sobretratamiento con los resultados cognitivos.

Se realiza el análisis estadístico mediante el SPSS 25.0

Resultados

Pacientes (41): 29 (70%) niñas y 12 (30%) niños. Hermanos (30): 15 (50%) de cada sexo. Edad media al diagnóstico: 10,78 ± 4,19 días.

Gammagrafía tiroidea al diagnóstico:

- Eutópicos: 10 (24,4%)
- Ectópicos 22 (53,7%)
- No captación: 8 (19,5%)
- Hemitiroides: 1 (2,4%)

La TSH del PDP fue significativamente mayor en agenesias 470 (400-780) μ UI/mL que en eutópicos 180 (53-307) ($p = .000$) y ectópicos 165,5(89-275) ($p = .000$). La T4L sérica se comporta de modo opuesto a TSH de manera significativa ($p = .000$).

La dosis inicial media de LT4 fue de 12,74 ± 2,07 μ g/kg/día.

A los 14 días de inicio de tratamiento todos los pacientes presentaban niveles de T4L dentro de objetivos y el 90% de los pacientes también TSH (100% a las 6 semanas).

Se analiza la evolución analítica de 38 pacientes durante los 2 primeros años de vida según protocolo (ver la distribución de episodios de sobretratamiento en la tabla adjunta). Ningún paciente presentó clínica de hipertiroidismo. No existen diferencias en las variables clínicas y analíticas al diagnóstico ni en el momento de la evaluación psicológica según los cuartiles de episodios de sobretratamiento.

Todos los pacientes presentan valores analíticos normales en el momento de la evaluación psicológica, excepto dos con TSH>10 μ UI/mL.

Las medias del Índice global de la función ejecutiva (IGE = 50,5 ± 10,5 y 52,5 ± 9,6) y del total de escalas e índices del BRIEF-2, tanto en el cuestionario de escuela como en el de familias (normal: 40-60), se encuentran dentro de los límites de normalidad, y sin diferencias significativas con el grupo control (48,3 ± 10,2 y 49,0 ± 9,3)($p = .370$ y 193 respectivamente). No se objetivan diferencias significativas en ninguno de dichos parámetros en función de los cuartiles de sobretratamiento establecidos.

Conclusiones

El desarrollo de las funciones ejecutivas de los pacientes con HC diagnosticados mediante el PDP y seguidos en una UDSEC es normal, sin diferencias con niños sanos de un entorno sociocultural similar.

La existencia de episodios de sobretratamiento durante los primeros años de vida no produce afectación en el funcionamiento ejecutivo de dichos pacientes, cuando son detectados precozmente y la dosis de levotiroxina es ajustada.

Tabla I. Distribución de los episodios de sobretratamiento en función del tipo de tiroides. Para las comparaciones se agrupan el número de episodios de cuartiles: Q1 <3 episodios; Q2 3 episodios; Q3 4 episodios; Q4 5 o 6 episodios.

| | Tipo de tiroides | | | | | TOTAL PACIENTES | TOTAL EPISODIOS |
|--|------------------|------------|----------|----------|-----------|-----------------|-----------------|
| | Eutópico | Sublingual | Agenesia | Otros | | | |
| EPISODIOS DE SOBRETAMIENTO (T4L > 2,5 ng/dl ó TSH < 0,1 μ UI/ml) | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 1 | 4 | 4 |
| 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 0 | 4 | 8 |
| 3 | 3 | 3 | 4 | 1 | 0 | 8 | 24 |
| 4 | 4 | 4 | 7 | 0 | 0 | 11 | 44 |
| 5 | 0 | 3 | 3 | 3 | 0 | 6 | 30 |
| 6 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 18 |
| TOTAL | 10 | 20 | 7 | 1 | 38 | 128 | |

SP2/d2-166 *Tiroides*
HIPERTIROIDISMO NEONATAL DE EVOLUCIÓN ATÍPICA

Sánchez- Dehesa Sáez, R.; García- Quijada Gómez-Roso, M.; Fuentes Muñoz, I.; Manzano Chulía, S.; Muñoz Aranda, A.; Gómez Manchón, M.

Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España.

Introducción

La hiperfunción tiroidea por enfermedad de Graves (EG) presenta una incidencia del 0,2% de todas las gestaciones. Se trata de la segunda afección endocrinológica más frecuente durante la gestación, después de la diabetes. El diagnóstico de hipertiroidismo gestacional puede retrasarse ya que los síntomas son similares a los producidos por el embarazo.

Aunque la influencia de las hormonas maternas (TSH, T4 y T3 libres) sobre el tiroides fetal es escasa, es importante tener en cuenta el efecto de los anticuerpos antirreceptor de TSH (TSI como estimulantes, y en menor grado, TBI como inhibidores) y por tanto, la posibilidad de hipertiroidismo fetal independientemente del estado tiroideo materno.

El hipertiroidismo fetal puede producir hydrops fetalis, retraso del crecimiento intrauterino y muerte fetal. La prematuridad es frecuente en estos casos. El neonato puede presentar irritabilidad, diarrea, taquicardia, hipertensión, hipercinesia, pobre ganancia ponderal, exoftalmos y bocio difuso.

Para su diagnóstico encontraremos valores de TSH, generalmente indetectables y T4 libre elevada.

El tratamiento se basa en la administración de fármacos antitiroideos, metimazol o propiltiouracilo (PTU), para disminuir la producción de hormonas tiroideas y fármacos para inhibir los efectos adrenérgicos de dichas hormonas, como los beta-bloqueantes.

Descripción del caso

Recién nacido pretérmino (36 semanas) de peso adecuado para la edad gestacional que ingresa en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) por distrés respiratorio inmediato que requiere soporte respiratorio durante las primeras 60 horas de vida, con buena evolución respiratoria posterior.

Se trata de una gestación controlada que cursa con diabetes gestacional insulino dependiente. Durante el primer trimestre, se diagnostica a la madre de EG con regular control durante el embarazo. Recibe tratamiento con PTU, presentando niveles de TSI persistentemente elevados.

Tras el nacimiento, el cuarto día de vida, el neonato inicia clínica de irritabilidad, hipertensión arterial y deposiciones diarreicas semilíquidas con dermatitis

del pañal. No taquicardia, temblor ni vómitos. En la analítica sanguínea se objetiva una TSH indetectable con T4L elevada (7,04 ng/dL) y TSI positivos (29,70 U/L).

Dada la clínica y los resultados analíticos, el quinto día de vida se inicia tratamiento con metimazol a dosis inicial de 0,5 mg/Kg/d y propranolol a 1 mg/Kg/d con clara mejoría clínica, suspendiendo el propranolol a la semana de vida.

Evolución

Tras el alta de UCIN, mantiene seguimiento en consultas de endocrinología pediátrica. Descenso progresivo de la dosis de metimazol hasta 0,3 mg/kg/día. Se mantiene asintomático con buena ganancia ponderal. Se realiza control analítico a los dos meses de vida, con TSH de 0,01 µU/mL y T4L de 0,85 ng/dL, por lo que se suspende tratamiento antitiroideo.

Dos semanas más tarde, presenta patrón compatible con hipotiroidismo central con TSH suprimida (0,08 µU/mL) y T4L baja (0,73 ng/dL); T3L de 2,45 pg/mL y TSI negativos. Inicia entonces tratamiento con Levotiroxina a 12,5 mcg/día precisando incremento de dosis hasta 37,5 mcg/d a los 12 meses de vida. Última analítica a los 20 meses de vida: TSH de 0,29 µU/mL y T4L de 1,38 ng/dL.

Conclusiones

El hipertiroidismo neonatal debe ser sospechado en hijos de madres con EG, a pesar de tratamiento materno óptimo.

De manera excepcional, cuando el hipertiroidismo neonatal ha sido importante, y más frecuentemente en pretérminos, la supresión de la porción tirotrópica de la hipófisis es tal que puede desencadenar un hipotiroidismo central transitorio que, en algún caso, como el que presentamos, puede durar varios meses.

SP2/d2-167 *Metabolismo y nutrición*

INGESTA CALÓRICA DE NIÑ@S DE 6 MESES A 12 AÑOS DE EDAD CON SÍNDROME DE PRADER-WILLI EN TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO EN UN CENTRO DE REFERENCIA

Couto Rosende, Y.; Ibarzo Port, C.; Palacio Marco, M.; Pérez Sánchez, J.; Sánchez Garvín, D.; Corripio Collado, R.

Parc Tauli Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació I3PT. Universitat Autònoma Barcelona. Sabadell. Spain, Sabadell, España.

Introducción

El Síndrome de Prader-Willi (SPW) es la causa más frecuente de obesidad de origen genético. Se ha descrito que estos pacientes requieren una reduc-

ción de la ingesta calórica del 20-40% respecto a la población en general.

Desde el año 2000, con la aprobación del tratamiento de la somatropina recombinante (GH) para el SPW, la evolución de la obesidad se ha modificado y se cree que los requerimientos calóricos son diferentes.

Objetivo

Describir la adecuación de la ingesta energética de los niños de 6 meses a 12 años de edad con SPW en tratamiento con GH ajustados a las recomendaciones energéticas de niños sanos de la misma edad, sexo, peso, talla y actividad física.

Metodología

Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo sobre la ingesta calórica en niños de 6 meses a 12 años diagnosticados de SPW y tratados con hormona de crecimiento. Se utilizaron registros alimentarios para estimar la ingesta energética y se calculó la diferencia entre su ingesta calórica y la teórica aceptada para niños sanos.

Resultados

Se incluyeron 25 participantes. Un 52% (n = 13) eran niños y un 48% (n = 12) niñas. La edad media era de 6,72 años (\pm 2,81 SDS). La mediana de edad de inicio de GH era de 1,4 años (IQR: 0,78;2,29). Un 68% (n = 17) presentaban normopeso y un 32% (n = 8) presentaban sobrepeso u obesidad. La media de la ingesta energética diaria fue de 1208 kcal/d (\pm 186 SDS), un 96,83 % (\pm 18,66 SDS) respecto a la recomendada por la ecuación predictiva de Henry.

Conclusiones

- Los pacientes con Síndrome de Prader-Willi tratados con hormona de crecimiento consumen una media de calorías del 96,83% de las que necesita un individuo sano.
- Se propone replantear la reducción clásica de un 20-40% en estos niños.

SP2/d2-168 *Metabolismo y nutrición* PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL: SITUACIÓN DE LA PUBERTAD, METABOLISMO Y CRECIMIENTO DE UNA COHORTE CLÍNICA EPI-PEG-PREMEB A LOS 7-9 AÑOS DEL INICIO

Etxebarria Aurrekoetxea, M.¹; Díez Lopez, I.²; Maeso Mendez, S.¹; García Oller, A.¹; Prigent Díaz, A.¹; Sara-sua Miranda, A.¹.

¹Sección Endocrinología Infantil, Hospital Universitario de Álava. Vitoria. Grupo de Investigación Metabolismo u desarrollo del HUA. BIOARABA, Vitoria, España; ²HU Araba - UPV/EHU, Vitoria, España.

El niño pequeño para la edad gestacional (PEG) se define como un recién nacido que presenta una

longitud y/o peso al nacimiento < P3 para su edad gestacional.

La morbilidad de estos niños es amplia y se conoce que tienen una mayor prevalencia de adrenaquia y/o pubarquia precoz/ad adelantada y de síndrome metabólico. Esta morbilidad está directamente relacionada con un crecimiento o "Catch up" rápido en los primeros 2 años de vida.

Por el contrario, en niños con un crecimiento más lento, la incidencia de talla baja es mayor y algunos se pueden beneficiar del tratamiento con GH.

Objetivo

Observar en niños nacidos PEG la relación que las distintas variables tienen en la evolución hacia el Sd metabólico, la adrenaquia y/o pubarquia precoz/ adelantada o la talla baja y tratamiento con GH.

Material y métodos

Se realiza un estudio observacional retrospectivo analizando en niños diagnosticados de PEG al nacimiento (n = 103) y que actualmente tienen entre 7-9 años variables como: el sexo; "Catch Up" a los 2 años y el tipo; tratamiento con GH; presencia de adrenaquia y/o pubarquia precoz/ad adelantada; presencia de Sd metabólico mediante IMC y otras medidas como TA y niveles en sangre de LDL/HDL, insulina, HbA1. Estos últimos valores no se pudieron analizar en todos los pacientes, únicamente en aquellos que habían realizado alguna medición o analítica por algún otro motivo (n = 1, n = 9, n = 1, n = 1 respectivamente). Estudio estadístico SPSS 11.0. Estudio X cuadrado, muestras apareadas. Significación p < 0.05.

Resultados

De los 103 casos recogidos 61 son niños y 42 niñas. 89 de ellos (86,4%) realizaron el catch up antes de los 2 años, de los cuales 28 (27,2%) fueron catalogados como Catch up rápido. 14 no realizaron Catch up (13,6%). A la edad actual solo un paciente ha recibido tratamiento con GH, ninguno ha presentado signos de adrenaquia y/o pubertad precoz/ adelantada y 7 de ellos (6,8%) han evolucionado a obesidad.

Asociando las distintas variables, se ha visto una relación estadísticamente significativa entre un catch up antes de los 2 años y la obesidad (p < 0,05). No se han visto resultados significativos entre el sexo y el resto de las variables (p > 0,05). No se han podido sacar conclusiones sobre la adrenaquia y/o pubarquia precoz/ad adelantada ya que no se ha registrado ningún caso. Tampoco se ha podido ver la relación entre la ausencia de Catch up antes de los 2 años y la necesidad de GH (p > 0,05).

Conclusiones

Nuestros hallazgos determinan que la correcta codificación de los niños PEG al nacimiento, un se-

guimiento estrecho del crecimiento y prevenir un Catch up rápido podría evitar el desarrollo posterior de obesidad y por lo tanto de un futuro Sd. metabólico. Probablemente este resultado sería aún más significativo si hubiera mediciones del resto de los parámetros que completan el Sd. metabólico.

En este trabajo hemos estudiado a niños que actualmente tienen entre 7-9 años. Sería interesante concluir el seguimiento de este mismo grupo y volver a analizarlos al finalizar la pubertad, para así conseguir resultados más significativos acerca de la relación de los niños PEG y ésta misma.

Tabla I.

| Variable | Estadístico |
|---------------------------|---------------------|
| Edad (años) | 6,72 (\pm 2,81) |
| Edad Inicio GH (años)* | 1,40 (0,78;2,29) |
| Peso (Kg)* | 24,6 (16,6;33,7) |
| Talla (cm)* | 122,0 (105,0;137,0) |
| IMC (Kg/m ²)* | 16,8 (15,1;20,4) |
| ZscoreIMC* | -0,10 (-0,75;1,50) |
| Ingesta (Kcal/d) | 1208 (\pm 186) |
| gr prot/kg/d | 2,44(\pm 0,92) |
| % Prot | 19,1 (\pm 2,90) |
| % Lip | 34,1 (\pm 6,55) |
| % HC | 46,8 (\pm 7,47) |
| TMB Henry(Kcal/d) | 1290 (\pm 317) |

Se muestra media (\pm desviación estándar) excepto en las marcadas con * donde se muestra mediana (rango intercuartil) (GH: hormona de crecimiento, IMC: índice de masa corporal, kcal: kilocalorías)

SP2/d2-169 *Metabolismo y nutrición*

LA VARIANTE N221D EN PCSK1 PRESENTA ALTA PREVALENCIA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON OBESIDAD, E INFLUYE EN SU PERFIL METABÓLICO

Guijo Alonso, B.; Martos Moreno, G.Á.; Argente, J.

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España.

Introducción

La vía leptina-melanocortina constituye el regulador fundamental de la saciedad y la homeostasis energética. El fraccionamiento de la proopiomelanocortina hipotalámica por la prohormona convertasa-1 (PCSK1) es esencial en la señalización y acción central de la leptina. La presencia en heterocigosis de la variante N221D en *PCSK1* se considera de riesgo para el desarrollo de obesidad en el ser humano, sugiriéndose que ocasiona una disminución de su actividad enzimática, pudiendo asimismo afectar a su capacidad de procesamiento de la proinsulina.

Objetivos

1) Evaluar la prevalencia de la variante heterocigota N221D en *PCSK1* in 1066 niños y adolescentes con obesidad. 2) Estudiar su eventual influencia sobre las características metabólicas de estos pacientes.

Pacientes y métodos

Estudio transversal de 1066 pacientes menores de 18 años con obesidad (IMC > +2SDS, 48,6% de sexo femenino; 54,4% prepuberales; 71,5% caucásicos) con edad media: 10,38 \pm 3,44 años e IMC medio: +4,38 \pm 1,77 SDS). Se realizó análisis mediante next generation sequencing (NGS) de 17 genes implicados en la vía leptina-melanocortina (*CREBBP*, *CPE*, *HTR2C*, *KSR2*, *LEP*, *LEPR*, *MAGEL2*, *MC3R*, *MC4R*, *MRAP2*, *NCOA1*, *PCSK1*, *POMC*, *SH2B1*, *SIM1*, *TBX3* y *TUB*). Se compararon la antropometría neonatal, la edad al inicio de la obesidad y en su primera evaluación clínica, talla e IMC estandarizados y parámetros del metabolismo hidrocarbonado y lipídico entre los pacientes portadores de la variante N221D en heterocigosis en *PCSK1* y aquellos sin variantes en ninguno de los genes estudiados.

Resultados

Un total de 532 pacientes (49,9%) portaban, al menos, una variante en heterocigosis en uno de los 17 genes estudiados y 68 pacientes (6,4%, 30 niñas / 38 niños) eran portadores de la variante N221D en *PCSK1* (21 de ellos en combinación con, al menos, una variante en otro de los genes estudiados). Los portadores de la variante N221D en *PCSK1* (n = 68) mostraron niveles significativamente inferiores de triglicéridos (72,38 \pm 41,53 vs. 89,19 \pm 54,33 mg/dL; p < 0,05) y una tendencia hacia niveles más bajos de insulinemia (13,83 \pm 8,97 vs. 16,00 \pm 8,62 mg/dL;

$p = 0,06$) que los pacientes sin variantes en ninguno de los genes estudiados ($n = 531$). Cuando la comparación se restringió a los 42 pacientes portadores exclusivamente de la variante N221D en *PCSK1* (sin variantes adicionales en otros genes estudiados), éstos mostraban significativamente menor insulinoemia ($12,55 \pm 5,95$ vs. $16,00 \pm 8,62$ mg/dL; $p < 0,05$) y HOMA ($2,86 \pm 1,42$ vs. $3,63 \pm 2,06$ mg/dL; $p < 0,05$) que los pacientes sin variantes en ninguno de los genes estudiados.

Conclusiones

1) La prevalencia en heterocigosis de la variante N221D en *PCSK1* en niños y adolescentes con obesidad es elevada en nuestro entorno. 2) El perfil metabólico de estos pacientes podría verse influido por un cierto grado de afectación del procesamiento de proinsulina a insulina mediado por *PCSK1*.

SP2/d2-170 Metabolismo y nutrición

LAS VARIANTES RARAS EN HETEROCIGOSIS EN LA VÍA LEPTINA-MELANOCORTINA NO SE ASOCIAN A MENOR ADHERENCIA O REDUCCIÓN PONDERAL EN LA OBESIDAD INFANTO-JUVENIL

Guijo Alonso, B.; Almeda Luna, C.; Argente, J.; Martos Moreno, G.Á.

Hospital infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España.

Introducción

El sistema leptina-melanocortina adiposo-hipotalámico desempeña un papel fundamental en el control de la homeostasis energética. Se ha descrito la presencia de mutaciones bialélicas en múltiples genes de la vía leptina-melanocortina asociadas a obesidad grave, así como una mayor prevalencia de variantes en heterocigosis, consideradas raras por su baja prevalencia poblacional (hetRSVs), en niños y adolescentes con obesidad. Sin embargo, no se conoce la influencia que éstas pueden tener en la adherencia al tratamiento conservador en estos pacientes o en su éxito.

Objetivo

Investigar si la presencia de hetRSVs en trece genes implicados en la vía leptina-melanocortina influye en la magnitud de reducción ponderal o en la tasa de abandono del seguimiento en niños y adolescentes con obesidad.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio longitudinal retrospectivo de 610 niños y adolescentes (< 18 años) afectados de obesidad (IMC $> +2$ SDS, 48,0% sexo femenino; 56,6% prepuberales; 71,3% caucásicos) con una edad e IMC medios de $10,22 \pm 3,30$ años y $+4,28 \pm 1,59$ SDS, respectivamente. Se analizaron, por medio de next generation sequencing (NGS) las

secuencias de los genes *ADCY3*, *CPE*, *LEP*, *LEPR*, *MC3R*, *MC4R*, *MRAP2*, *NCOA1*, *PCSK1*, *POMC*, *SH2B1*, *SIM1* y *TBX3*. Se consideraron como hetRSVs aquellas variantes presentes en heterocigosis, con una frecuencia poblacional $< 0,01$ y un potencial deletéreo estimado por medio del Combined Annotation Dependent Depletion (CADD) score of "deleteriousness" superior a > 20 comparando, ante tratamiento conservador, la proporción de pacientes que conseguía una reducción de IMC superior a 0,5 SDS así como el número de éstos que abandonaba el seguimiento entre los pacientes portadores de hetRSVs en los genes estudiados ($n = 126$) y los que no las presentaban ($n = 484$) a los 6 meses y anualmente hasta los 5 años de seguimiento.

Resultados

Un total de 126 pacientes (20,66%) eran portadores de hetRSVs en los 13 genes seleccionados con CADD > 20 , frente a 484 no portadores, sin diferencias entre ambos grupos en edad, IMC estandarizado, presencia de pubertad o etnia, si bien el sexo femenino era más prevalente entre los portadores de hetRSVs ($p < 0,05$). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en la tasa de abandono de seguimiento en ninguno de los momentos de estudio. Los pacientes portadores de hetRSVs no mostraron una menor frecuencia ni intensidad de reducción ponderal a lo largo del seguimiento que los no portadores. Por el contrario, se observó una tendencia hacia una reducción más intensa del IMC-SDS en los portadores de hetRSVs, así como en el porcentaje de pacientes que conseguía una reducción superior a 0,5 SDS en su IMC en todos los puntos del estudio, si bien esta no alcanzó significación estadística. No se observaron diferencias en la tasa de abandono ni de reducción ponderal en los pacientes portadores de HetRSVs en función del gen afecto.

Conclusiones

La presencia de variantes raras en heterocigosis en los genes de la vía de señalización de saciedad leptina-melanocortina en pacientes con obesidad infantil no se asocia a mayor precocidad ni tasa de abandono del seguimiento ni a una menor frecuencia o intensidad de reducción ponderal bajo tratamiento conservador.

SP2/d2-171 Metabolismo y nutrición

EFECTOS DE LA PANDEMIA DE COVID-19 EN LA PREVALENCIA DE LA OBESIDAD INFANTIL

Fabregas Martori, A.¹; Vilà De Muga, M.²; Vilaró Fernández, E.²; Sánchez Callejas, A.V.³; Mogas Viñals, E.¹; Clemente Leon, M.¹; Yeste Fernández, D.¹.

¹Hospital Vall Hebron, Barcelona, España; ²CAP Carmel, Barcelona, España; ³Unitat d'Avaluació, Sistemes d'Informació i Qualitat Atenció Primària, Barcelona, España.

Introducción

La pandemia COVID-19 podría haber aumentado el riesgo de sobrepeso y obesidad en la población infantil. La causa principal sería el confinamiento de los niños, niñas y adolescentes y la reducción de la actividad física debido al cierre de las escuelas y actividades deportivas. Otro factor importante fue el cambio en los hábitos nutricionales y de consumo.

Objetivos

Evaluar si el valor del índice de masa triponderal (ITP) en niños y niñas de entre 8 y 14 años de edad de la ciudad de Barcelona aumentó durante la pandemia respecto el año anterior prepandemia y determinar si hay diferencias según los ingresos económicos de las familias.

Sujetos y métodos

Estudio retrospectivo y multicéntrico, comparando el valor de ITP (cociente entre el peso en kg y la talla en m³) prepandemia y durante la pandemia COVID-19 (años 2019, 2020 y 2021). Se recogen los datos antropométricos de niños y niñas de edades comprendidas entre los 8 y los 14 años introducidos en el sistema informático de los centros de atención primaria de salud de Cataluña, de Barcelona y en los diferentes barrios de la ciudad (historia clínica compartida eCAP). Se considera obesidad si el ITP es superior a 15,2 kg/m³ y sobrepeso cuando se sitúa entre 13,8 y 15,2 kg/m³.

Resultados

Se analizan los registros de 22.348 niños y niñas en el año 2019, 14.652 en el 2020 y 21.526 el 2021. El ITP aumentó significativamente en el primer año de la pandemia de COVID-19 (2020) comparado con el año anterior. La prevalencia de obesidad en la ciudad de Barcelona en el año 2020 fue del 26,23% (incremento del 4,8% respecto a 2019) y del 22,91% en el año 2021 (incremento del 1,46% respecto al año 2019). Los hogares de Barcelona de barrios con menores ingresos económicos presentan mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad, con diferencias de hasta un 25% con relación a los barrios con mayores recursos económicos.

Conclusiones

Uno de los muchos efectos de la pandemia de COVID-19 en la salud infantil ha sido el aumento de los porcentajes de sobrepeso y obesidad como consecuencia de los cambios en los estilos de vida y en los hábitos alimentarios. Este aumento fue más marcado en la población con menores ingresos económicos, poniendo de manifiesto el importante efecto que tienen los determinantes sociales en la prevalencia de la obesidad infantil en nuestro medio en la actualidad.

SP2/d2-172 Metabolismo y nutrición

EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES HORMONALES EN UN GRUPO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POR TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

Gállego González, B.; Cuadrón Andrés, L.; Lanuza Arcos, R.; Escartín Madurga, L.; Llorente Cereza, M.T.; Bueno Lozano, G.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

Introducción

Los trastornos de la conducta alimentaria y de la ingesta de alimentos (TCA), se caracterizan por una alteración persistente en la alimentación, generando un estado de malnutrición que puede inducir a la alteración de diversos ejes endocrinos. Es conocida la aparición de hipogonadismo hipogonadotropo de origen hipotalámico que se traduce en la presencia de amenorrea secundaria. Así mismo, también está descrita la afectación del eje tiroideo con desarrollo de síndrome eutiroideo enfermo; anomalías del eje somatotropo por resistencia a la acción de la hormona de crecimiento a nivel hepático, afectando a la talla adulta e hipercortisolismo en respuesta a la hipoglucemia. Por tanto, la evaluación endocrinológica es prioritaria en los casos más graves.

Objetivo

Identificar las alteraciones endocrinas en los pacientes con trastornos de la conducta alimentaria hospitalizados entre los años 2018 y 2021 en un hospital de tercer nivel de referencia para Psiquiatría Infanto-Juvenil.

Materiales y métodos

Estudio con diseño de carácter descriptivo retrospectivo, realizado con una muestra de 82 pacientes con edad media de 14,7 años (comprendidos entre los 9,7-18 años). Se analizaron características sociodemográficas y clínicas, junto con valores antropométricos y analíticos.

Resultados

La mayoría de los pacientes han sido mujeres (92,7%), que cumplieron criterios DSM-V de anorexia nerviosa (90,2%) con pérdida de peso media de 12,7 kg (DE 0,5), que fue lo que motivó su hospitalización para realimentación, junto con valores medios de talla e IMC de 143,5 cm (DE 0,9) y 13 kg/m²(DE 1,1). En relación con el metabolismo de hidratos de carbono, la glucemia media es de 78 mg/dL, presentando hasta 7 pacientes valores < 70 mg/dL al ingreso. Se solicitaron marcadores de cambios nutricionales agudos, detectando valores descendidos de prealbúmina en el 48,2% de la muestra con un valor medio de 21,1 mg/dL y de proteína transportadora del retinol en el 25%, con una media de 12,8 mg/dL. El 16% de la muestra presentó hiper-

colesterolemia con cifras > 250 mg/dL. Con respecto a las alteraciones hormonales, la afectación más frecuente es la hipovitaminosis D (72%). El 63% de las pacientes sufren un hipogonadismo central, presentando un porcentaje total de amenorrea secundaria del 61%. No se observó síndrome eutiroideo enfermo, pero el 26% de la muestra desarrolló hipotiroidismo subclínico. Un 32% presentaba valores de IGF-1 < 100 ng/mL, a pesar de la edad puberal, con normalidad de cifras de proteína IGFBP3. No se detecta situación de hipercortisolismo en nuestra muestra. Se valoró los valores de leptina exclusivamente en 5 pacientes, presentando cifras insignificantes en todas ellas.

Conclusiones

La rápida e importante pérdida de peso ha sido el motivo más frecuente de ingreso en este grupo de pacientes. Las cuatro alteraciones endocrinas más habituales detectadas en este estudio han sido: 1) Hipovitaminosis D, 2) Hipogonadismo gonadótropo, 3) Hipotiroidismo central, 4) Disminución de IGF1.

SP2/d2-173 *Metabolismo y nutrición* **IDENTIFICACIÓN DE PREDICTORES DE ADHERENCIA AL SEGUIMIENTO Y DE ÉXITO TERAPÉUTICO EN 1.300 PACIENTES CON OBESIDAD INFANTO-JUVENIL**

Zamora Auñón, A.¹; Guijo Alonso, B.¹; Martínez-Villanueva Fernández, J.¹; De Andrés Esteban, E.M.²; Argente, J.¹; Martos Moreno, G.Á.¹.

¹Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España; ²Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España.

Introducción

El tratamiento de la obesidad en la infancia y adolescencia se caracteriza por un éxito terapéutico limitado, en parte debido a una escasa adherencia al seguimiento con alta tasa de abandono precoz del mismo, particularmente en asistencia especializada. La identificación de características de los pacientes que pudiesen constituir predictores del riesgo de abandono precoz o de una mayor probabilidad de éxito podría permitir individualizar la programación asistencial.

Objetivos

Identificar qué características de los niños y adolescentes con obesidad, en su primera evaluación, se asocian a riesgo de abandono precoz o a una mayor probabilidad de éxito terapéutico.

Pacientes y métodos

Estudio prospectivo (5 años con tratamiento conservador) de 1300 niños y adolescentes con obesidad (IMC > +2 SDS, edad media 10,46 ± 3,48 años; IMC medio: 4,01 ± 0,49 SDS); 47,2% niñas; 53,3% prepuberales en su inclusión. Etnias predominantes: caucásica (n = 986, 75,8%) y latina (n = 247, 19,0%).

Variables consideradas

Ámbito de derivación; antecedentes familiares de obesidad o DM2; perinatales (edad gestacional y antropometría); demográficos (sexo, edad al inicio de la obesidad y en primera consulta, etnia, pubertad); antropométricos (IMC estandarizado y tensión arterial); metabólicos (uricemia, metabolismo hidrocarbonado y lipídico); elementos conductuales (ingesta compulsiva y/o extemporánea, actividad física pautada); asistencia al comedor escolar; importancia conferida a la enfermedad y grado de confianza en el cambio en ingesta/ejercicio de niños y progenitores; nivel de formación de los progenitores.

Empleando el test de Chi-cuadrado (variantes cualitativas) o del test U de Mann-Whitney (variables cuantitativas), se compararon las características al diagnóstico entre los pacientes que habían abandonado o continuaban el seguimiento tras un año del mismo ("abandono precoz", AP) así como entre aquellos que, en algún momento del seguimiento consiguieron una reducción de IMC-SDS > 1,5 ó de su peso > 10% ("reducción ponderal intensa", RPI).

Resultados

AP: Se hallaron diferencias significativas entre etnias (χ^2 : 31,96; p < 0,001) y en la prevalencia de ingesta compulsiva (χ^2 : 5,05; p < 0,05; superior en AP) entre los pacientes que abandonaban o continuaban el seguimiento al año. Asimismo, existía significación estadística en la comparación entre grupos en los niveles de HbA1c y glucemia a los 120 minutos en el TTOG (ambas p < 0,05), si bien las diferencias no eran clínicamente significativas. No se hallaron diferencias en el resto de las variables estudiadas.

RPI: Se hallaron diferencias significativas en el sexo (χ^2 : 9,58; p < 0,01, más varones en RPI); en el IMC estandarizado (3,95 ± 1,50 vs. 4,24 ± 1,56; p < 0,001, superior en RPI) y en la asistencia a comedor escolar (χ^2 : 2,75; p < 0,05; inferior en RPI) entre los pacientes que conseguían o no RPI a lo largo de su seguimiento. De nuevo, existía significación estadística, pero no clínica, en la comparación entre grupos.

SP2/d2-174 *Metabolismo y nutrición* **CARACTERIZACIÓN ANTROPOMÉTRICA Y ANALÍTICA DE PACIENTES CON OBESIDAD PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA**

Romo Rosado, M.; Martínez-Villanueva Fernández, J.; Royo Gómez, M.; Gallego Calvo, B.; La Orden Izquierdo, E.

Hospital universitario infanta Elena, Valdemoro, España.

Introducción

El hígado graso no alcohólico es la patología hepática crónica más frecuente en niños de países in-

dustrializados y la principal enfermedad digestiva asociada a la obesidad.

Se estima una prevalencia del 10% en la población infantil, aumentando hasta el 30-40% en los pacientes con obesidad, predominando en el sexo masculino.

Actualmente el diagnóstico se basa en la combinación de hallazgos clínicos, analíticos y ecográficos que sugieran la presencia de esteatosis.

Objetivo

Valorar las variables clínicas, antropométricas y analíticas que se pueden relacionar con la presencia de esteatosis hepática en pacientes pediátricos con obesidad.

Materiales y métodos

Se ha realizado un estudio retrospectivo sobre pacientes diagnosticados de obesidad en seguimiento en consulta hospitalaria especializada de endocrinología pediátrica.

Los criterios de inclusión fueron edad de 5-17 años e IMC >2 DE (Carrascosa 2017). Se excluyó a pacientes con otra patología o tratamiento que justificara la esteatosis hepática.

En todos los pacientes se valoró la presencia de esteatosis hepática mediante ecografía abdominal.

Se recogieron datos clínicos tales como edad, sexo, hábitos de vida saludable, antecedentes personales y familiares.

Se realizó una exploración completa con peso, talla, perímetro abdominal (Fernández 2011), toma de tensión arterial y analítica sanguínea con bioquímica, perfil lipídico, hepático e hidrocarbonado.

Los datos fueron analizados estadísticamente mediante el programa informático SPSS®.

Resultados

La muestra poblacional estudiada estaba compuesta por 97 pacientes con edad media de $12,01 \pm 2,83$ años, siendo el 52,6% de sexo masculino.

El IMC-SDS medio fue $+4,87 \pm 1,79$ DE y el perímetro abdominal medio fue $93,40 \pm 12,77$ cm ($3,28 \pm 1,54$ DE).

La mayoría no presentaban antecedentes de interés ($n = 41$), siendo la patología neurológica (TDAH) la más frecuentemente asociada, hasta en el 12,4%. Se observó hiperinsulinemia basal en un 63,2% con un único caso de glucemia alterada en ayunas.

De los 97 pacientes, el 29,9% presentó esteatosis hepática en la ecografía abdominal.

Los pacientes con esteatosis hepática tenían una edad media de $11,23 \pm 0,53$ años, siendo más frecuente en varones (62%). Presentaban un peso-SDS medio de $+5,12 \pm 2,38$ DE, un IMC-SDS de $+5,50 \pm 2,31$ DE y un perímetro abdominal de $+3,96 \pm 2,05$ DE, significativamente mayor ($p < 0,05$) que en los pacientes sin esteatosis hepática (peso-SDS $4,07 \pm 1,66$ DE, IMC-SDS $4,60 \pm 1,45$ DE, perímetro abdominal $2,96 \pm 1,12$ DE).

Además, se observó en estos pacientes un aumento significativo ($p < 0,05$), aunque no patológico, de colesterol total ($168,14 \pm 30,9$ mg/dL vs. $157,79 \pm 30,93$ mg/dL), colesterol-LDL ($100,11 \pm 25,55$ mg/dL vs. $90,55 \pm 26,28$ mg/dL) y GGT ($20,17 \pm 16,18$ UI/l vs. $15,63 \pm 9,95$ UI/l) respecto a los pacientes sin esteatosis hepática.

Conclusiones

La prevalencia de hígado graso en nuestra muestra es similar a la descrita en la literatura científica.

Se ha demostrado mayor riesgo de padecer dicha condición cuanto mayor sea el peso, el IMC y el perímetro abdominal, siendo este último significativo únicamente en sexo masculino, debido posiblemente a la diferente distribución de la grasa corporal en las mujeres puberales.

Analíticamente, sólo se ha relacionado el aumento de GGT, y fuera del rango patológico, con la presencia de esteatosis hepática, probablemente debido a la corta evolución de la enfermedad, siendo la afectación aún leve. Por este motivo no se debe esperar al hallazgo de hipertransaminasemia para el despistaje ecográfico del hígado graso en pacientes pediátricos con obesidad.

SP2/d2-175 Metabolismo y nutrición

ANÁLISIS DE UN PROGRAMA DE SESIONES EDUCATIVAS SOBRE ESTILOS DE VIDA SALUDABLES A NIÑOS CON OBESIDAD REMITIDOS A LA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Hernández Suyo, A.A.; Desvaux García, M.; García Castellanos, T.; Ferrer Lozano, M.; Labarta Aizpún, J.I.; De Arriba Muñoz, A.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción

Las intervenciones educativas sobre estilos de vida saludables en niños con obesidad pueden mejorar su índice de masa corporal (IMC), así como mejorar la adherencia a las recomendaciones y soporte emocional al niño y/o adolescente.

Objetivos

1) Determinar la variación en el IMC en niños con obesidad que reciben sesiones educativas sobre

estilos de vida saludables, comparado con un grupo control, al inicio y a los 3 meses posteriores a la intervención. 2) Evaluar el nivel de satisfacción de los padres y niños que recibieron sesiones educativas sobre estilos de vida saludables.

Materiales y métodos

Estudio longitudinal prospectivo. Se incluyó a 30 pacientes de 5 a 14 años con IMC > 2 DE (según Estudio Español de crecimiento del 2010) que fueron remitidos a la consulta para valoración por obesidad. En cada grupo, la selección de pacientes fue aleatorizada (ratio 1:1).

Grupo de intervención: asistencia a sesiones educativas grupales, de 60 minutos de duración. Se realizaron 4 sesiones, con intervalos de 3 semanas. Los temas desarrollados fueron: (1) La obesidad infantil como problema de salud, (2) Alimentación saludable, (3) Actividad física y tiempo de uso de pantallas, (4) Salud emocional en el abordaje de la obesidad. Se tomaron datos antropométricos entre cada sesión. Al finalizar las sesiones, se entregó una encuesta de satisfacción a los padres.

Grupo control: valoración individual en consultas con cambios de estilos de vida según sus hábitos y entrega de hoja de recomendaciones sobre consejos generales. Los controles fueron retrospectivos, con aquellos niños vistos en la consulta los 4 meses previos al inicio de la intervención.

En ambos grupos, se aplicó una encuesta sobre los hábitos nutricionales (incluido cuestionario KID-MED), actividad física y uso de pantallas. Se realizó el análisis descriptivo (variables sociodemográficas y antropométricas) y comparativo de las mediciones basales y a los 3 meses de seguimiento.

Resultados

Se reclutaron 15 pacientes para la intervención en 2 grupos diferentes, pero a la primera sesión acudieron solo el 66% (N = 10), completando el resto de las sesiones. Debido a esto, se utilizaron también 10 controles. La edad media fue $10,6 \pm 2,18$ años (intervención: $10,2 \pm 2,14$, control: $11 \pm 2,26$; $p = 0,428$). La distribución por sexos fue igual en el grupo control, mientras que hubo más varones en el grupo de intervención (80%). El IMC fue $29,75 \pm 3,6$ kg/m² en el grupo de intervención y $29,6 \pm 4,7$ kg/m² en el grupo control ($3,3 \pm 0,82$ DE vs $2,93 \pm 0,94$ DE; $p = 0,348$). No se observaron diferencias entre ambos grupos, según sexo ($p = 0,16$), peso ($p = 0,327$) y talla ($p = 0,418$). El 40% de los niños que completó las 4 sesiones educativas mejoró su IMC, por el 30% en los controles ($p = 0,639$). El mejor resultado en el IMC se obtuvo entre la 3ª y 4ª sesión ($-0,72$ DE, $p = 0,128$). Se observó una disminución de $0,163$ DE del IMC a los 3 meses del inicio de la intervención, mientras que en el grupo control hubo

un aumento de $0,169$ ($p = 0,051$). Los pacientes con un mayor IMC al inicio del seguimiento presentan peor respuesta a los 3 meses ($r = 0,656$, $p = 0,002$). El 75% consideró óptima la información recibida durante la intervención, destacando el empoderamiento percibido por los padres y niños.

Conclusiones

Un programa grupal de intervención en obesidad podría obtener mejores resultados a corto plazo que la consulta individual tradicional. Los pacientes que llegan a la consulta con IMC más elevado evolucionan peor.

Tabla I. Datos antropométricos del grupo de intervención y grupo control durante el seguimiento.

| Datos antropométricos del grupo de intervención | | | | | |
|---|-------------------|------------------|------------------|------------------|------|
| | Sesión 1 | Sesión 2 | Sesión 3 | Sesión 4 | p |
| Número de pacientes que asistieron por sesión (N) | 10 | 10 | 10 | 10 | |
| Peso (kg) en DE | $3,67 \pm 1,67$ | $3,57 \pm 1,85$ | $3,59 \pm 1,68$ | $3,37 \pm 1,53$ | N.S. |
| IMC (kg/m ²) en DE | $3,3 \pm 0,83$ | $3,27 \pm 0,92$ | $3,31 \pm 0,9$ | $3,14 \pm 0,8$ | N.S. |
| Plegue tricipital (cm) | $27,45 \pm 4,57$ | $26,75 \pm 3,5$ | $27,75 \pm 4,32$ | $27,45 \pm 4,86$ | N.S. |
| Plegue subescapular (cm) | $27,45 \pm 6,03$ | $26,65 \pm 5,66$ | $27,05 \pm 5,66$ | $26,95 \pm 5,99$ | N.S. |
| Perímetro abdominal (cm) | $99,2 \pm 12,11$ | $98,8 \pm 11,42$ | $98,6 \pm 11,81$ | $98,9 \pm 13,26$ | N.S. |
| Porcentaje de niños con mejoría respecto a visita previa | - | 60% | 30% | 70% | |
| Datos antropométricos del grupo control (N=10) | | | | | |
| Peso (kg) en DE | $3,09 \pm 0,68$ | - | - | $3,09 \pm 0,35$ | N.S. |
| IMC (kg/m ²) en DE | $2,93 \pm 0,94$ | - | - | $3,14 \pm 0,61$ | N.S. |
| Plegue tricipital (cm) | $26,55 \pm 5,23$ | - | - | $23,4 \pm 3,54$ | N.S. |
| Plegue subescapular (cm) | $27,55 \pm 6,66$ | - | - | $25,5 \pm 3,62$ | N.S. |
| Perímetro abdominal (cm) | $99,05 \pm 10,24$ | - | - | $98,4 \pm 9,6$ | N.S. |
| Porcentaje de niños con mejoría respecto a visita inicial | - | - | - | 30% | |

N.S.: no significativo.

SP2/d2-176 Metabolismo y nutrición RESULTADOS DE UN PROGRAMA DE INTERVENCIÓN CONTRA LA OBESIDAD INFANTIL

Kalbouza Bouziane, S.¹; Puig Ferrandez, A.²; Valverde Viu, M.P.¹; De La Torre Monfort, G.¹; Sanchez Belmonte, L.¹; Lledo Galvañ, M.².

¹Hospital Universitario del Vinalopó, Elche, España;

²Centro de Salud de Crevillente, Crevillente, España.

Introducción

La obesidad es un gran problema de salud pública a nivel mundial y es considerada como una de las pandemias del siglo XXI por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Según el estudio ALADINO 2019, se estima una prevalencia del 23,3% de sobrepeso y 27,3% de obesidad en los niños de 6-9 años en España, situando a nuestro país en el segundo lugar en sobrepeso y el sexto en obesidad, comparada con otros países de la estrategia Childhood Obesity Surveillance Initiative de la OMS.

Se considera sobrepeso cuando el índice de masa corporal (IMC) supere una desviación típica (SDS) por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS 2006-2007, según edad y sexo, obesidad cuando supere 2 SDS y obesidad severa cuando supere 3 SDS.

El programa ESPORTUSALUD cuenta con la colaboración de todos los centros de atención primaria

de nuestro departamento, de la unidad de endocrinología pediátrica, de licenciados en actividad física y del deporte, de la Concejalía de deporte del Ayuntamiento, así como del servicio de salud mental infantil cuando se precise.

El programa consta de tres intervenciones: 1. Visitas con el pediatra y enfermero/a pediátrico/a con frecuencia de 0-1-3-6 y cada 6 meses en las que se promueve la alimentación saludable, la práctica de deporte regular, además de charlas motivacionales para conseguir un cambio del estilo de vida de toda la familia, 2. Deporte subvencionado para los niños de 7-14 años, 3. Actividades al aire libre de forma semestral.

Objetivos

- Estimar los resultados obtenidos tras reanudar el programa de intervención contra el sobrepeso y la obesidad después de la pandemia por SARS-COV-2
- Actualizar el programa de intervención sobre el sobrepeso y la obesidad infantil de nuestro departamento

Materiales y métodos

Estudio observacional retrospectivo a través de la revisión de las historias clínicas, que recoge los datos epidemiológicos y antropométricos de los niños menores de 5 a 14 años integrados en el programa ESPORTUSALUD de septiembre de 2021 a diciembre de 2022 comparando el índice de masa corporal antes y a los 6-12 meses de integrar dicho programa. El análisis de los datos se ha llevado a cabo con el programa SPSS

Resultados

Se incluyeron a 139 pacientes de los cuales el 42,3% son mujeres y el 57,7% varones. La media de edad es de 11,5 años (SDS 1,85). El 22,3% de los pacientes tienen sobrepeso, el 61,2% obesidad y el 16,5% obesidad severa. La media del IMC antes de integrar el programa se situaba en un 2,44 SDS y a los 6-12 meses de la intervención era del 2,18 SDS. El 79,6% de los pacientes mejoran su IMC con mayor respuesta en varones(84.1%) frente a 77.2% de las niñas, en el grupo de 5-9 años y aquellos con obesidad severa.

Conclusiones

Nuestro programa de intervención contra la obesidad infantil es eficaz con una disminución media del IMC de 0,25 SDS.

El mayor grado de éxito se observa en el grupo de los niños y en los pacientes con mayor grado de obesidad.

Existen varias áreas de mejora en el programa como es el registro de los datos, la integración de profe-

sionales de salud mental para terapia conductual y manejo más estrecho de los trastornos del estado de ánimo.

SP2/d2-177 *Metabolismo y nutrición*

POLIDACTILIA Y OBESIDAD COMO MANIFESTACIÓN DE UNA CILIOPATÍA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Pellicer Viudes, C.; Dabad Moreno, M.J.; Ruíz Cano, R.

Hospital General Universitario de Albacete, Albacete, España.

Introducción

El síndrome de Bardet-Biedl (SBB) es una enfermedad rara genética, generalmente autosómica recesiva, con una prevalencia estimada en población europea de 1:160 000 recién nacidos. Se trata de una ciliopatía, con afección multisistémica y gran variabilidad clínica, siendo característico la obesidad troncular, polidactilia, hipogonadismo, distrofia retiniana, alteraciones visuales, cognitivas y renales. El diagnóstico se basa en criterios clínicos, requiriendo cuatro criterios mayores o tres mayores asociados a dos menores (Tabla 1), que puede ser confirmado a nivel molecular en aproximadamente el 80% de los pacientes con SBB, sugiriendo que existen nuevos genes no identificados. Hasta la actualidad existen más de 20 genes implicados en el SBB que codifican para proteínas denominadas BBS. Dada la gran variabilidad en su presentación, pudiendo afectar múltiples órganos y sistemas, exige un abordaje multidisciplinar.

Descripción

Presentamos el caso de una lactante de 18 meses derivada desde Atención Primaria por obesidad desde el primer mes de vida. Como antecedentes personales, recién nacida a término con peso adecuado para la edad gestacional (p24, -0.71 DE), polidactilia y periodo neonatal normal. Destaca un retraso madurativo en el lenguaje, motivo por el cual se deriva a Neuropediatría, donde se solicita CGH-array y estudio molecular del síndrome de Prader-Willi con resultado normal. No antecedentes familiares de interés ni consanguinidad. Dieta mayoritariamente con triturados.

En la exploración física, presenta un IMC de 30,13 kg/m² (p > 99,+10,74 DE) con obesidad troncular, polidactilia postaxial del pie izquierdo y retraso del lenguaje. Se solicita estudio analítico (hemograma, perfil hepático, renal, lipídico, insulinemia y hormonas tiroideas) que fue normal, salvo hipertrigliceridemia (261 mg/dL) e hipercolesterolemia (257 mg/dL) a expensas de colesterol-LDL (170 mg/dL). Ante la sospecha del SBB se solicita estudio oftalmológico y ecografía cardiaca, abdominal y renal, detectándose retinitis pigmentaria e hipertrofia ventricular iz-

quierda no obstructiva, siendo el resto normal. Tras ello la paciente presentaba criterios clínicos para el diagnóstico del SBB con 3 criterios mayores (distrofia retiniana, polidactilia y obesidad troncular) y 2 menores (retraso del lenguaje, anomalías cardíacas) que pudo ser confirmado con el estudio genético.

Conclusión

El SBB es una causa de obesidad monogénica poco frecuente que aunque clínicamente tiene unos criterios bien definidos, presenta una gran variabilidad tanto clínica como genética. En nuestra paciente, la polidactilia fue el único elemento objetivable al nacimiento que, junto a la obesidad precoz y el retraso del lenguaje, inició la sospecha clínica de SBB.

No existe ningún tratamiento específico en la actualidad, siendo importante un abordaje nutricional intensivo y seguimiento multidisciplinar con el fin de detectar y tratar precozmente las complicaciones asociadas.

Recientemente, se ha aprobado un nuevo fármaco, setmelanotida, un agonista del receptor de melancortina-4, que parece ser un tratamiento efectivo para este tipo de obesidad congénita. De igual forma, se debe ofrecer consejo genético.

Tabla I.

| Criterios Mayores | Criterios Menores |
|--|--|
| Distrofia retiniana | Trastorno del lenguaje |
| Polidactilia | Estrabismo/cataratas/astigmatismo |
| Obesidad troncular | Braquidactilia/sindactilia |
| Problemas de aprendizaje | Retraso del desarrollo |
| Malformaciones renales | Alteraciones del comportamiento |
| Hipogonadismo (varón) Anomalías genitales (mujer) | Anomalías dentales Dismorfismo craneofacial Diabetes mellitus e insípida Anomalías cardíacas Anosmia Fibrosis hepática Enfermedad de Hirschprung |

SP2/d2-178 Metabolismo y nutrición
ENFOQUE TERAPÉUTICO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGOTA

Martínez Rodríguez, E.E.; Ferreiro-Mazón García-Plata, P.; Salamanca Fresno, L.; Rodríguez Novoa, S.; Guerrero-Fernandez, J.; González Casado, I.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad genética autosómica codominante que se produce por mutaciones en el gen receptor de lipoproteínas de baja densidad (*LDLR*) o, menos frecuentemente, en el gen de apoproteína B (*APOB*) o gen *PCSK9*. La hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) supone una forma infrecuente de HF,

con un espectro clínico de mayor gravedad y una peor respuesta a tratamiento hipolipemiente.

Presentamos el caso de un paciente con HFHo severa y su enfoque terapéutico.

Descripción del caso

Niño de 9 años, sin antecedentes de interés, diagnosticado en su país de origen (Argentina) de hipercolesterolemia severa a raíz de xantomas cutáneos. Presenta, como antecedentes familiares, hermano de 5 años y madre con hipercolesterolemia, padre sano. Referían historia familiar de infartos agudos de miocardio precoces en rama materna.

En una primera analítica de nuestro centro presentaba un colesterol total de 807 mg/dL con un LDL 744 mg/dL a pesar de tratamiento con pravastatina 10 mg. En la exploración física destacaban xantomas cutáneos en codos y rodillas, xantomas tendinosos en dedos de miembros inferiores y arco corneal. Se decide cambio a atorvastatina 20 mg sin objetivar mejoría significativa, por lo que se asocia posteriormente ezetimiba 10 mg, tras lo cual continúa presentando niveles de LDL-c por encima de 500 mg/dL. Se realiza despistaje de enfermedad cardiovascular presentando afectación difusa de ambas arterias carótidas, con engrosamiento intimal y placas de ateroma extensas en el Doppler de troncos supraaórticos.

Se realiza estudio genético (NGS genes *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* y *LDLRAP1*), presentando una variante *LDLR*: c.97 C>T (codon stop) patogénica, y una variante *LDLR*: c.1895 A>T probablemente patogénica (missense). Se estudia también al hermano, que presenta la misma mutación, y a los padres, que continúan pendientes de resultado.

Una vez confirmado el diagnóstico de HFHo y ante la escasa respuesta a tratamiento combinado de primera línea, se decide inicio de sesiones de aféresis de proteínas de baja densidad mediante técnica DALI (adsorción directa por hemoperfusión). Inicialmente recibe sesiones semanales durante un mes, objetivando un descenso inicial de LDL-c hasta un 40% (de 730 a 430 mg/dL) que permite espaciar sesiones a quincenales. Presenta tras sesiones posteriores reducciones de hasta un máximo del 73% de LDL-c, alcanzando valores dentro de la normalidad inmediatamente tras sesiones (entre 90 y 120 mg/dL) que ascienden progresivamente hasta valores en torno a 300 mg/dL, y así sucesivamente. Presenta problemas asociados a catéter central, ferropenia e hipotensión arterial como efectos secundarios a la terapia, todos ellos autolimitados.

Tras una mejoría parcial después de 13 sesiones de lipidoaféresis, se inicia tratamiento con inhibidores de *PCSK9* (Evolocumab) a una dosis de 140 mg

cada 30 días. Desde el inicio de este fármaco se ha objetivado un descenso del LDL-c hasta 250 mg/dL entre sesiones, pudiendo espaciarse a cada 30 días, mejorando así la calidad de vida del paciente y sin apreciar empeoramiento analítico.

Conclusiones

Existen varios estudios en la literatura que avalan la eficacia tanto de los inhibidores de PCSK9 como de sesiones de aféresis de LDL-c en pacientes con HFHo que no han respondido a una terapia hipolipemiente a dosis máximas, como sucede en nuestro caso. Por tanto, el tratamiento combinado hipolipemiente con inhibidores de PCSK9 y lipidoaféresis constituye una terapia eficaz que disminuye los valores plasmáticos de LDL-c y, secundariamente, el riesgo de enfermedad cardiovascular precoz.

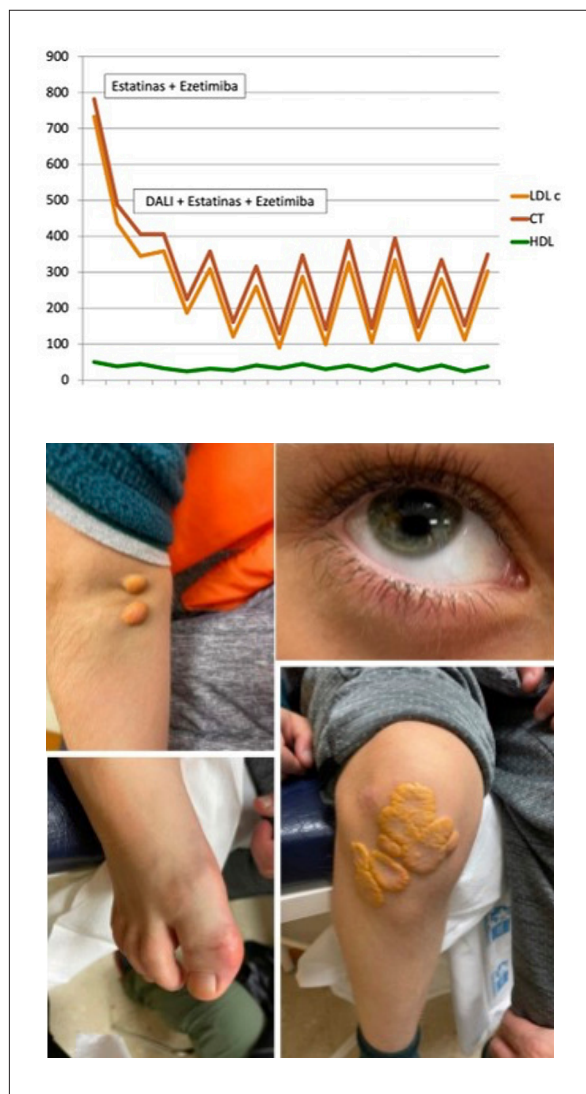


Figura 1.

SP2/d2-179 Metabolismo y nutrición

MUTACIÓN DEL GEN RECEPTOR DE LA INSULINA. INSULINORRESISTENCIA POCO FRECUENTE EN LA EDAD PEDIÁTRICA

López Andrés, N.¹; Sevilla Ramos, M.P.¹; Galicia Poble, G.¹; De La Torre Sanz, A.¹; Asensio Campos, P.¹; Cid Paris, E.².

¹Hospital Universitario Guadalajara, Guadalajara, España; ²Hospital Universitario Torrejón, Madrid, España.

Introducción

Los síndromes monogénicos de resistencia a la insulina sin lipodistrofia son infrecuentes, y se deben a receptoropatías hereditarias debidas a mutaciones del gen receptor de la insulina (*INS-R*). Cursan con hiperinsulinismo, resistencia a la insulina y alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, presentando gran variabilidad clínica. Existen formas más graves como el síndrome de Donohue o leprechaunismo, hasta fenotipos más leves en el síndrome de Rabson-Mendenhall y la resistencia a la insulina tipo A.

Descripción del caso

Adolescente de 12 años 11 meses remitido de la consulta de Digestivo infantil porque en un estudio analítico realizado por dolor abdominal se detecta alteración de la glucemia en ayunas, hiperinsulinismo e insulinorresistencia grave. El paciente refiere aparición de acantosis en cuello y axilas, sin otra clínica asociada. No refiere clínica cardinal de diabetes. Como antecedentes personales destaca Trastorno del espectro autista, sin precisar tratamiento farmacológico. Respecto a los antecedentes familiares ambos padres presentan DM tipo 2. Su madre asocia obesidad y recibe tratamiento con metformina. El padre presenta normopeso, recibe tratamiento con insulino terapia subcutánea y además asocia dislipemia e hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo con levotiroxina. En el examen físico de nuestro paciente se objetiva: peso 81,7 kg (+2,89 DE), talla 155,6 cm (-0,25 DE), IMC 33,74 kg/m² (+3,86 DE). Acanthosis nigricans intensa en cuello y más leve en axilas. Estadio Tanner IV-V: teste derecho 15 cc, teste izquierdo 10-12 cc y pubarquia 4.

En la analítica realizada presenta alteración de la glucemia en ayunas (glucosa 137 mg/dL), hiperinsulinismo basal (insulina inicial 147,8 mcU/mL, con control posterior 441,5 mcU/mL) y resistencia insulínica (índice HOMA inicial 50, con elevación posterior a 122,09). Elevación de HbA1c (9,3%) y de péptido C (7,2 ng/mL). El valor de la glucemia alterada en ayunas, junto con la HbA1c, es compatible con la diabetes. Se completa estudio con autoinmunidad de diabetes tipo 1 que resulta negativo. Además, se objetiva déficit de vitamina D (15 ng/mL). Resto del estudio analítico no presenta alteraciones significativas. Se realiza ecografía abdominal que descarta esteatosis hepática.

Se completa el estudio con secuenciación del gen *INS-R* objetivándose la presencia en heterocigosis de una variante patogénica (c.3164C>T, p.Ala1055Val), compatible con síndrome de resistencia a la insulina tipo A. Se realiza estudio genético al padre que resulta negativo, y el estudio genético de la madre se encuentra pendiente actualmente.

El paciente recibe tratamiento con metformina desde que se inicia seguimiento en nuestra consulta, presentando mejoría del control glucémico (última HbA1c 6,9 %).

Conclusiones

El síndrome de resistencia a la insulina tipo A es una enfermedad infrecuente, y se diagnostica normalmente en la adolescencia. Para ello es importante realizar una adecuada anamnesis, controles glucémicos y analíticos, y como diagnóstico de confirmación es importante la secuenciación del gen receptor de la insulina. Respecto al tratamiento, la mayoría de las terapias disponibles no consiguen un adecuado control metabólico. Los fármacos sensibilizadores de insulina son de primera elección, pero en ocasiones es necesario el uso de insulina o IGF-1.

Tabla I. Determinaciones hormonales.

| | 02/11/2021 | 20/01/2022 | 26/05/2022 | 02/12/2022 |
|--|------------|------------|------------|------------|
| Glucemia (mg/dl) | 137 | 112 | 100 | 128 |
| Hemoglobina glicosilada (HbA1c) | 9,3 | 6,3 | 7,6 | 6,9 |
| Insulinemia (mU/ml) | 147,8 | 441,5 | 145,5 | 252,0 |
| Índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) | 50 | 122,09 | 35,93 | 79,64 |
| Péptido C (ng/ml) | | 7,2 | | |
| Autoinmunidad DM tipo I (anticuerpos antiGAD, IA2, antiinsulina y antiisletos) | | Negativo | | |
| Leptina (ng/ml) | | | 30,7 | |
| Colesterol (mg/dl) | 169 | | | 153 |
| HDL colesterol (mg/dl) | 49 | | | |
| LDL colesterol (mg/dl) | 106 | | | |
| Triglicéridos (mg/dl) | 70 | | | 53 |
| Vitamina D (ng/ml) | 15 | | 29 | 17 |
| TSH (mU/L) | 2,01 | | | 1,47 |
| Autoinmunidad tiroidea (anticuerpos antimicrosomales y antitiroglobulina) | | Negativo | | |

SP2/d2-180 Metabolismo y nutrición PSEUDOHIPERTRIGLICERIDEMIA: CUANDO LOS TRIGLICÉRIDOS PERSISTEN ELEVADOS

Puente Ubierna, L.¹; Gil Calderon, F.J.¹; Arteta Saenz, E.¹; Blanco Barrio, A.¹; Pérez Arnaiz, L.¹; Prieto Matos, P.².

¹Hospital Universitario, Burgos, España; ²Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.

Introducción

La pseudohipertriglicerinemias es una entidad infra-diagnosticada y desconocida que se presenta en pacientes con deficiencia de glicerol cinasa. Esta

alteración del metabolismo del glicerol rara, es causada por una mutación en el gen *GK* con herencia recesiva ligada a X, que cursa con hiperglicerolemias. En pacientes sanos, las concentraciones de glicerol libre en sangre son muy pequeñas (0.01 y 0.19 nmol/l).

En la actualidad, los métodos habituales de laboratorio para la determinación del nivel de triglicéridos, utilizan glicerol como método de cuantificación de triglicéridos. En pacientes con deficiencia de glicerol quinasa, hay una falsa elevación de cifra de triglicéridos por este motivo.

Descripción del caso

Paciente varón de 10 años de edad, sin antecedentes de interés, que presenta como hallazgo casual cifras de TG 515 y 449 mg/dL respectivamente, motivo por el cual se deriva a consulta de Endocrinología Pediátrica. Exploración física normal IMC 19.77 kg/m² (p 71, 0.58 DE). Sin antecedentes familiares de dislipemia.

Inicialmente tratamiento con medidas higiénico-dietéticas, con disminución de IMC a 18.84% (P36, -0.36 SDS), pero sin modificación de cifras de TG que permanecen persistentemente elevadas (471 mg/dL). Se instaura sin éxito tratamiento adicional con omega3. Tras dicho fracaso terapéutico y previo a inicio de fibratos, se solicita estudio genético de hipertrigliceridemia familiar, que resulta negativo. Se sospecha de déficit de glicerol quinasa, por niveles de glicerolemia de 31 mg/dL (valores normales 0.09-0.9 mg/dL), que se confirma mediante estudio genético del gen *GK*, por presencia de una variante hemisigótica NM_0012019,2:C.1478T>A (p.Phe493Tyr). Se hace estudio de progenitores, con madre del paciente portadora de dicha variante.

Conclusiones

Poner en relevancia, el déficit de glicerol quinasa aislado como parte del diagnóstico diferencial de la hipertriglicerinemias. y la posibilidad de inclusión en dicho panel genético de forma sistemática.

Conocer que los métodos enzimáticos habituales de laboratorio no realizan "blanco de glicerol".

Al tener presente esta entidad, se podrían evitar tratamientos innecesarios, sin exposición a posibles efectos secundarios.

SP2/d2-181 Metabolismo y nutrición ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA COMO DIAGNÓSTICO DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y PREDICTOR DE RIESGO DE FIBROSIS HEPÁTICA A NIVEL PEDIÁTRICO

Hernández Sierra, B.¹; Molina Maldonado, C.²; Rubio Gómez, I.²; López Sánchez, M.D.L.A.¹.

¹Hospital Poniente (Almería), El Ejido (Almería), España;
²Hospital Poniente (Almería), El Ejido (Almería), España.

Introducción

Existe un aumento de prevalencia de obesidad infantil y sus comorbilidades como la Enfermedad de hígado graso no alcohólica (NAFLD) o más recientemente denominada Enfermedad de hígado graso asociada a (disfunción) metabólica (MAFLD) que asocia la presencia de NALDH + obesidad y/o diabetes tipo 2 y/o síndrome metabólico, patología de gran heterogeneidad y con riesgo de progresión a inflamación y fibrosis (NASH).

La ecografía abdominal es una técnica poco precisa (diferencias interobservador) en el diagnóstico de NAFLD y varios estudios demuestran discordancia entre las aminotransferasa y las pruebas de imagen; el gold standard continúa siendo la biopsia hepática. Se precisa de técnicas diagnósticas no invasivas que permitan diagnóstico fiable de NALDH y su seguimiento.

La elastografía hepática mide la elasticidad (y fibrosis) de los tejidos mediante la medición de la velocidad de las ondas de cizallamiento generadas tras la aplicación de un impulso acústico y se mide en kPa (kilopascales), una técnica empleada recientemente en pacientes pediátricos.

Objetivos

Valorar la eficacia y utilidad de la elastografía en el diagnóstico de NALDH en una cohorte de paciente pediátricos de riesgo.

Material y métodos

- Se realiza técnica de elastografía hepática a niños con obesidad seguidos en una unidad de endocrinología pediátrica, técnica realizada por hepatólogo especializado, mediante FibroScam® de echosense con tecnología LSM (medidor de elasticidad) con VCTE™ para la evaluación de la rigidez hepática y estimación de fibrosis y esteatosis hepática. Se emplean sodas "M" o "XL" de 3,5 MHz.
- Los valores del FibroScam® se relacionan con los grados de esteatosis-fibrosis de la siguiente manera: menor de 7 kPa = F0 - F1; 7 - 9,4 kPa = F2 (NAFLD); 9,5 - 14 kPa = F3 (NASH); superior a 14 kPa = F4 (fibrosis hepática), aunque se precisa valores de referencia específicos en la población pediátrica.
- Realización de la técnica: 3 horas de ayuno y en supino. Evaluación de las ondas 10 veces consecutivas desde la línea frontal axilar derecha hasta la línea media axilar 7-8 intercostal. Se tomó como resultado final el valor de la mediana. Se analizó precisión de las mediciones mediante IQR e IQR/Med; si menor < 30% elevada precisión.

- Se realiza análisis de los datos epidemiológicos, antropométricos, clínicos, analíticos y ecográficos de dichos pacientes.
- Análisis estadístico según software estadístico SSP:15

Resultados

Se analizaron 18 pacientes con edad media 12,49 años. Sexo 68% varones/32% mujeres.

IMC (DE): media +4.3/mediana +2.51/ moda +2). P. abdominal (DE): media +4,46/mediana +4,43/moda +2). Presentaban un 28% esteatosis hepática leve. Elevación ligera de ALT 71,4%. Presentaba resistencia insulínica 22,2%. Dislipemia 22,2% y 2 casos cumplían criterios de síndrome metabólico. Mediciones del FibroScam® (todas las medidas IQR/med < 30%.): Presentaron >7KPa 3 pacientes (16,7%); cifras de 7 y, 7.8 KPa (F2) un 11% con diagnóstico de NAFLD, 1 paciente 9,9 KPas; grado F3-diagnóstico de NASH); todos presentaban signos de insulinorresistencia (ninguno DM tipo 2) y 2 síndrome metabólico.

Destaca la normalidad de aminotransferasas y de la ecografías hepáticas en estos casos; por contra, 5 casos (27,7%) de esteatosis hepática diagnosticada con ecografía no mostraron alteración de la elasticidad hepática.

Conclusiones

- La elastografía hepática ha sido una técnica adecuada para valorar la existencia de NAFLD y NASH en pacientes de alto riesgo de nuestra muestra.
- Se necesitan valores específicos para la población infantil.

SP2/d1d2-182 Displasias óseas

DISPLASIA CLEIDOCRANEAL: A PROPÓSITO DE UN CASO

Escolà Morales, L.; Ropero Ramos, E.; Marcelo Martín, I.

Hospital de Mataró, Mataró, España.

Introducción

La displasia cleidocraneal es una displasia esquelética autosómica dominante poco frecuente, con alta penetrancia y expresión clínica variable. Está causada por alteraciones en el gen *RUNX2* (localizado en el brazo corto del cromosoma 6). Este gen codifica la síntesis de proteína *RUNX2*, también denominada *CBFA1* (*core-binding factor subunit alpha-1*), la cual participa en la diferenciación osteoblástica y en la morfogénesis del esqueleto. Tiene un diagnóstico clínico y radiológico y se caracteriza por: cierre tardío de suturas craneales, hipoplasia o aplasia de clavículas, alteraciones dentales y craneofacial. Pueden

asociar otras deformidades óseas como genu valgo o escoliosis.

Presentamos el caso de un chico de 13 años derivado de su centro de salud por presentar disminución de la velocidad de crecimiento peripuberal. En la gráfica se objetiva crecimiento lineal con pérdida de velocidad de crecimiento a partir de los 12 años.

Como antecedentes personales destaca seguimiento previo en neonatología y neuropediatría por braquicefalia y diástasis de suturas con RMN craneal normal a excepción de la morfología craneal descrita. Seguimiento en COT por genu valgo que requirió tratamiento ortopédico y seguimiento en cirugía maxilofacial por dientes supernumerarios.

Exploración física en consulta: Peso: 33.6 kg (p4, -1.86 DE). Talla: 145.3 cm (p3, -2.04 DE). G2-3 P2-3. Testes 8/ . Destaca fenotipo peculiar con braquicefalia y prominencia frontal, hipertelorismo, cuello alado y hombros caídos. La familia refiere padre con mismo fenotipo y talla de 155 cm.

En los estudios radiológicos se observan las siguientes alteraciones: apariencia triangular de tórax con índice cardiorácico aumentado, hipoplasia lateral de clavículas (predominante en derecha), irregularidad de plataformas superiores e inferiores de cuerpos vertebrales lumbares. La RM de hipófisis muestra alteración de la morfología de los cuerpos vertebrales cervicales, resto dentro de la normalidad.

Dadas las exploraciones y los antecedentes personales y familiares se orienta como displasia cleidocraneal. Se deriva a equipo de genética, actualmente pendiente de estudio de gen *RUNX2*.

La displasia cleidocraneal es una enfermedad rara (1-9/1.000.000). Existe un amplio rango de manifestaciones clínicas. El diagnóstico se puede confirmar mediante estudio del gen *RUNX2*. Es importante el manejo personalizado y multidisciplinario con cirujanos, traumatólogos y ortodoncistas para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Como complicaciones pueden presentar osteoporosis, retraso motor, infecciones de vía respiratoria, apnea del sueño y déficits auditivos. Las displasias esqueléticas son un grupo amplio y heterogéneo de enfermedades de origen genético. Su interés en el diagnóstico a edades tempranas radica en el consejo genético junto con un abordaje multidisciplinar para realizar detección y tratamiento precoz de sus posibles comorbilidades.

SP2/d1d2-183 *Displasias óseas* MUTACIÓN EN EL GEN *IHH*. ¿DISPLASIA ÓSEA QUE RESPONDE A LA GH?

Sánchez Garvín, D.¹; Tomasini, R.¹; Gabau Vila, E.².
¹Hospital Mutua Terrassa, Terrassa, España; ²Corporació Sanitari Parc Tauli, Sabadell, España.

Introducción

La detección de alteraciones genéticas como causa de talla baja es, cada vez más, una realidad en la práctica clínica diaria. Mutaciones en el gen *IHH* (Indian Hedgehog gen), regulador paracrino de la osificación endocondral, se asocian a casos de displasia ósea con talla baja y poca manifestación a nivel esquelético, que pueden responder al tratamiento con rGH.

Descripción del caso

Paciente de 11 años, en seguimiento en la consulta de endocrinología pediátrica por talla baja disarmónica (talla sentada/talla > p75). A la exploración física no presenta deformidad de Madelung ni otras alteraciones esqueléticas aparentes. Rx mano y antebrazo muestra angulación del radio y triangulación del carpo leve. Test secreción GH normal, cariotipo 46, XX. El estudio molecular del gen *SHOX* no detecta duplicaciones ni deleciones. Remitida a la consulta de genética clínica en contexto de talla baja familiar por parte materna, se detecta braquidactilia de tercer y cuarto dedo de manos y pies en la tía materna, también afecta de talla baja, que se convierte en el caso índice para el estudio genético. Se detecta variante c.528_546del, p.(Asp176Glufs*42) en el gen *IHH*, que se asocia a la braquidactilia de tipo 1A (MIM112500) y que parece presentar buena respuesta al tratamiento con rGH. Se completa estudio de segregación familiar, siendo nuestra paciente portadora de la misma mutación.

Se inicia tratamiento con rGH (dosis 0.027 mg/kg/día) a los 12.5 años con Tanner prepuberal que se mantiene durante 2 años coincidiendo con brote puberal, con regular respuesta clínica pero sí bioquímica (IGF-1 altas, +2 SD) que no permite ajustar la dosis de rGH al alza. Se suspende tratamiento con GH a los 14.5 años con EO de 15 años y talla de 154 cm.

Evolución y conclusiones

- El estudio familiar permitió la detección de la causa genética de talla baja de nuestra paciente sin ser ella el caso índice.
- Es difícil valorar la respuesta de GH en nuestra paciente ya que coincide con brote puberal, pero parece modesta, llegando a una talla final acorde con talla diana.

SP2/d1d2-184 Diabetes/páncreas endocrino
CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS DE TIPO 1 ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE PALAMÓS Y EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y USO DEL SISTEMA DE MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA DE TIPO FLASH

Parra Cuéllar, C.; González Morlà, J.; Bobbe Pol, A.

Hospital de Palamós, Girona, España.

Introducción

La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) tiene una base autoinmune, interactúan factores ambientales y genéticos. El tratamiento es la insulina, monitorización de glucosa, terapia nutricional, ejercicio físico y educación diabetológica. En 2019 iniciamos en el Hospital de Palamós la colocación del Sistema de monitorización de glucosa continuo SMCG tipo flash en pacientes pediátricos.

Objetivos

Evaluar la efectividad del uso del SMCG en pacientes pediátricos valorando: hemoglobina glucosilada (HbA1c), episodios de hipoglicemia graves y porcentaje de tiempo en rango TIR.

Describir las variables bioquímicas aportadas por el sensor: TIR, porcentaje tiempo bajo rango TBR, porcentaje de tiempo sobre rango TAR. Explorar los conocimientos en diabetes, percepción de la calidad de vida y satisfacción con el tratamiento.

Materiales y métodos

Estudio de cohortes retrospectivo observacional. Incluye 26 pacientes < 15 años con DM1 portadores de SMCG. Se analizó la HbA1c 3 meses presensor y posteriormente 3 meses, 6 meses, 12 meses del uso. Episodios de hipoglicemia grave y datos bioquímicos del SMCG: TIR, TAR, TBR. Los conocimientos sobre DM1 se evaluaron con el cuestionario VM de Mitchell. La calidad de vida con la escala EQ-5DY y la satisfacción con el tratamiento con el cuestionario DTSQ-s. Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas y cuantitativas. Prueba t de Student, ANOVA de un factor y coeficiente de Pearson.

Resultados

Del total de la población el 46.2% niñas y 53.8% niños. El 88.5% entre 11-15 años, 7.7% entre 6-10 años. Edad media de diagnóstico 8.2 años. El 53.8% de origen árabe, 42.3% caucásicos. Antecedentes familiares de DM1 38.5%, tienen consanguinidad parental 7.7%.

La comorbilidad más importante: tiroiditis autoinmune 11.5%.

Los eventos adversos relacionados con el uso del sensor e incidencias con el sistema flash estuvieron entre el 3,8 y el 11,5%.

Los niveles de HbA1c, no presentan cambios en cuanto a la media en el momento presensor 7.4 mg/dL y los niveles a 3 meses ,6 meses y 12 meses de uso 7,7 mg/dL de media ($p > 0.05$).

Los episodios de hipoglicemia graves 3,8%.

Los datos del perfil ambulatorio de glucosa TIR, TBR, TAR comparativamente entre los 3 meses, 6 meses y 12 meses se mantuvieron estables medias de 54.92% 3 meses, 51.81% 6 meses y 51% 12 meses, (p -valores >0.05). Ocurre igual para los valores de TBR y TAR ($p > 0.05$).

El porcentaje de uso del sensor a los 3 meses fue 79.12%, a los 12 meses 87.27% ($p > 0.05$).

La valoración de los conocimientos en DM1 puntuación media sobre 10 fue 7.73 ± 0.96 DE. El 92.3% consideran que sus conocimientos habían aumentado.

La percepción de la Calidad de vida con la escala visual analógica fue de 88.27%. El grado de satisfacción con el tratamiento fue de 30.3 sobre 36.

Conclusiones

El SMCG tipo flash ha sido efectivo, seguro y bien tolerado. La disminución de HbA1C no fue estadísticamente significativa antes y después del uso del sensor.

Los episodios de hipoglicemia graves tuvieron baja incidencia. No se apreciaron cambios significativos en las variables del perfil glucémico , el uso del SMCG, permite tener una nueva perspectiva y directriz en el control de la DM1.

Los efectos adversos e incidencias con el uso del SMCG tipo flash fueron leves, poco frecuentes.

El nivel de conocimientos en DM1 mostro un mayor nivel de implicación y compromiso de las familias y pacientes en el tratamiento.

El grado de satisfacción con el tratamiento y la percepción de la calidad de vida tuvieron puntuaciones aceptablemente altas.

SP2/d1d2-185 Diabetes/páncreas endocrino
CETOACIDOSIS DIABÉTICA. INGRESOS EN LA UCIP. NUESTRA CASUÍSTICA 2017-2022

Jiménez Fernández, E.; Pérez Hernández, A.; Gómez Santos, E.; Pozo García, E.; Mendoza Murillo, B.; Torres Rico, M.

Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España.

Introducción

La cetoacidosis diabética (CAD) es la urgencia endocrinometabólica y la complicación de la diabetes que más ingresos causa en las UCIP. Ésta, es debida a un déficit absoluto o relativo de insulina, provocando un metabolismo aumentado de las grasas y en consecuencia, un incremento de los cetoácidos. El hidroxibutirato se considera un marcador sensible de la necesidad de insulino terapia en las primeras horas.

Objetivo

Describir características epidemiológicas y clínicas de las CAD atendidas en nuestra UCIP, además de la evolución a corto plazo. Analizar si existe correlación entre las necesidades de insulina con el valor de pH.

Material y método

Estudio descriptivo retrospectivo de las CAD ingresadas en nuestra UCIP desde su apertura en junio de 2017 hasta diciembre de 2022.

Resultados

Durante el período de estudio hemos tenido 29 CAD, con una incidencia aproximada de 5-6 cetoacidosis/año. Todas se produjeron en contexto de debut diabético de DM1.

La edad media fue de 7,07 años con DS 3,35. No hubo diferencias en cuanto a sexo (50% hombres y 50% mujeres). El pH medio a su ingreso fue de 7,077 con DS 0,11, el EB de -21,11 con DS de -5,70, HCO₃ 7,60 con DS 3,58, la glucemia media al debut de 407,30 mg/dL, con Hb glicosilada al debut de 11,94%, la insulinemia de 3,1 y péptido C de 0,462.

La necesidad de insulina máxima presento una mediana de 0,1 UI/Kg/h, presentando un 70% de los casos valores de potasio por debajo de la normalidad. La estancia media en UCIP fue de 40,61 horas y la estancia global de 9,6 días. El control metabólico a los 6-12 meses del debut, el valor de Hb glicosilada siendo fue de 7,5% de media con DS 0,49.

Conclusiones

En nuestro caso, la gran mayoría de los pacientes del estudio fueron CAD moderadas y ninguna presentó complicaciones graves tipo edema cerebral. Tras realizar una correlación no encontramos relación entre el déficit de insulina al debut, el valor del pH y la necesidad de insulina en las primeras horas. Creemos que con el aumento del tamaño muestral será posible realizar mejor asociación y si fuese el caso, tomar actitudes terapéuticas en función de resultados obtenidos.

SP2/d1d2-186 Diabetes/páncreas endocrino DIABETES CON TENDENCIA A LA CETOSIS (KETONE-PRONE DIABETES). ¿LA CONOCEMOS?

Tomasini, R.¹; Sánchez Garvin, D.¹; Marcano Casas, H.².

¹Hospital Universitario Mutua de Terrassa, Terrassa, España; ²Capio Hospital General de Catalunya, Sant Cugat del Vallés, España.

Introducción

Niño de 11 años y medio que consulta por hiperglucemia (detectada con el glucómetro de la madre en domicilio) con valores máximos de 300 mg/dL y sensación de mareo.

La madre refiere polidipsia, poliuria y polifagia que han aumentado los últimos días coincidiendo con tratamiento con corticoides orales y tópicos para un exantema pruriginoso inespecífico en zona inguinal.

Antecedentes personales y familiares: Diagnóstico reciente de Sdr. de Klinefelter. Retraso mental leve (CI 68). Trastorno específico del lenguaje. TEA junto con episodio depresivo seguido por Psiquiatría y medicado con Fluoxetina®, Abilify® y Tranxilium®. Obesidad seguida en centro privado, TTOG hace 2 años: insulinorresistencia.

Madre de Guatemala; DM2 (Metformina, AGLP1 e Insulina SC) abuelos maternos DM2.

Evolución

Se trata de un paciente prepuberal con obesidad severa y síndrome metabólico. Peso 105.4 (+6.5 DS > p95) Talla 162.4 (+2.8 DS > p95) IMC: 39.96 (+5.2 DS) IMT 24.66, Prepuberal, con acantosis marcada) En la primera consulta a urgencias presentaba valores de Glucemia de 309 mg/dL, cetonemia negativa, EAB normal, HbA1c 7,4% y autoinmunidad de diabetes negativa. Valorando antecedentes, Hiperglucemia sin cetoacidosis (CAD) con probable diagnóstico de DM2 se decide inicia metformina y se cita a control en CEX. Luego presenta un primer ingreso con descompensación hiperglucemia sin CAD, vómitos y diarrea por mala tolerancia a metformina, donde se inició insuliniización SC que luego se fue descendiendo y posterior agregado de AGLP1. Y por último presenta un 2do ingreso por Descompensación hiperglucemia con CAD moderada y deshidratación moderada-grave con sensorio alternante. Requiere altas dosis de insulina y aumento de dosis de AGLP1. Con la combinación de metformina, AGLP1 e insuliniización SC (análogos de acción lenta sumado a correcciones en comidas con análogos de acción rápida) se logra una mejoría aceptable de su control glucémico. En todo momento la autoinmunidad para diabetes fue negativa.

Actualmente regular evolución de su diabetes debido al mal cumplimiento de recomendaciones higie-

nicodietéticas, agravado por su retraso madurativo, ansiedad y problemas psicológicos, sumados a la poca movilidad por problemas traumatológicos varios. Último ingreso por cuadro de abdomen agudo con dolor en hipocondrio derecho, se descarta patología biliar, pero se debe suspender metformina y liraglutide (AGLP1) con mejoría clínica.

Conclusiones

La diabetes con tendencia a la cetosis (DTC) corresponde a una variante de DM2 previamente denominada diabetes atípica (ketone prone type 2 diabetes o DTC). Las catalogamos como atípicas debido a su comportamiento clínico no habitual. En cuanto a la DTC muchos de los pacientes diagnosticados una vez resulta la cetoacidosis pueden mejorar su cuadro discontinuando el uso de insulinas SC y manteniéndose controlados con antidiabéticos orales o el uso de AGLP1. (que no es el caso de nuestro paciente). Pero debemos tener presentes estas formas atípicas de diabetes ya que en la actualidad cada vez mas tenemos población pediátrica obesa y con gran predisposición a tener una DM2.

Tabla 1.

| | SÍNDROME DE URGENCIAS (Diabetes Severa) | | Fase 1 (Diabetes Severa) | | Fase 2 (Diabetes Severa) | | T4 total (ng/dL) |
|-----------------|---|-----------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|------------------|
| | Urea (mg/dL) | Glucosa (mg/dL) | Urea (mg/dL) | Glucosa (mg/dL) | Urea (mg/dL) | Glucosa (mg/dL) | |
| Urea (mg/dL) | 16,0 | 14,0 | 16,0 | 14,0 | 16,0 | 14,0 | 0,8 |
| Glucosa (mg/dL) | 14,0 | 16,0 | 14,0 | 16,0 | 14,0 | 16,0 | 0,8 |
| Urea (mg/dL) | 16,0 | 14,0 | 16,0 | 14,0 | 16,0 | 14,0 | 0,8 |
| Glucosa (mg/dL) | 14,0 | 16,0 | 14,0 | 16,0 | 14,0 | 16,0 | 0,8 |
| Urea (mg/dL) | 16,0 | 14,0 | 16,0 | 14,0 | 16,0 | 14,0 | 0,8 |
| Glucosa (mg/dL) | 14,0 | 16,0 | 14,0 | 16,0 | 14,0 | 16,0 | 0,8 |

SP2/d1d2-187 Diabetes/páncreas endocrino
DIABETES CORTICOIDE EN UN PACIENTE CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS POR LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Mosquera Froufe, M.; Alonso, C.; Arroyo, R.; Bajo, A.F.; Martín, M.M.

Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.

Introducción

Los glucocorticoides tienen importantes efectos a nivel del metabolismo hidrocarbonado como aumento de insulinorresistencia en hígado y tejidos periféricos, disminución de la síntesis de insulina, descenso de gluconeogenia y aumento de la gluconeogénesis con la consiguiente hiperglucemia.

Según la vía de administración pueden afectar en mayor o menor medida la glucemia, siendo casi inexistente el efecto por vía tópica o inhalada, mientras que la administración oral, intravenosa o intraarticular tienen más repercusión. Se clasifican según su acción, siendo de acción corta (8-12 h), intermedia (12-16 h) o larga (24-36 h). La pauta más estudiada son los glucocorticoides de acción intermedia en monodosis matutina caracterizada por aumento de glucemia postprandial de la comida, tendencia a hiperglucemia vespertina y cifras normales durante el ayuno nocturno, lo que puede dificultar el diagnóstico ya que la glucemia en ayunas suele estar normal.

Evolución/descripción del caso

Varón de 12 años diagnosticado de leucemia linfoblástica aguda tipo B de alto riesgo que precisó trasplante de progenitores hematopoyéticos por recaída. Ya previamente en su hospital de origen habían realizado estudio de insulinorresistencia mientras el paciente recibía corticoterapia con HbA1c de hasta 6,5%, autoinmunidad de DM1 negativa, insuliniemia de 37,1 mUI/L para glucemia de 158 mg/dL, péptido C normal e índice HOMA 14,5, sin precisar insulino terapia por corrección de cifras de glucemia tras retirada de corticoterapia.

Durante el ingreso en nuestro hospital recibió corticoterapia aislada postrasplante, y posteriormente desde diciembre de 2021 metilprednisolona a 2 mg/kg/día con descenso progresivo con glucemia superior a 200 mg/dL de forma mantenida.

Recibió tratamiento con tacrólimus por enfermedad injerto contra huésped (EICH) suspendido posteriormente por sospecha de microangiopatía trombótica. Durante el ingreso precisó inicialmente nutrición parenteral total (NPT) y posteriormente nutrición enteral nocturna a débito continuo (NEDC) hasta pocos días antes del alta.

Ante glucemias superiores a 200 mg/dL con pauta de corticoterapia de acción media en dos dosis diarias, con tendencia continua a la hiperglucemia, se decide inicio de tratamiento con insulina lenta tipo glargina hasta un máximo de 67 UI (1,5 UI/kg) precisando corrección adicional con análogos de acción rápida o insulina regular durante varios días coincidente con aumento de corticoterapia por reagudización de EICH. En este periodo el paciente tenía NPT.

Se coloca sensor para monitorización continua de glucosa intersticial con los valores mostrados en las gráficas. Con el descenso progresivo de corticoterapia (0,8-0,6 mg/kg/día cada 12 h) y la disminución de la NPT se consigue disminuir insulino terapia de forma escalonada.

Posteriormente se suspende NPT y se pasa a NEDC durante las noches con corticoterapia de 0,4 mg/

kg/día cada 12 horas con descenso hasta 0,2 mg/kg/día cada 24h) con mejor control de la glucemia, aunque persiste tendencia a la hiperglucemia durante la nutrición enteral nocturna y se desciende insulino-terapia hasta 54UI aun con algún rescate.

Continúa descenso de corticoterapia hasta cambio a prednisolona en monodosis matutina por debajo de dosis fisiológica consiguiendo adecuado control de glucemias que permite suspensión de insulino-terapia.

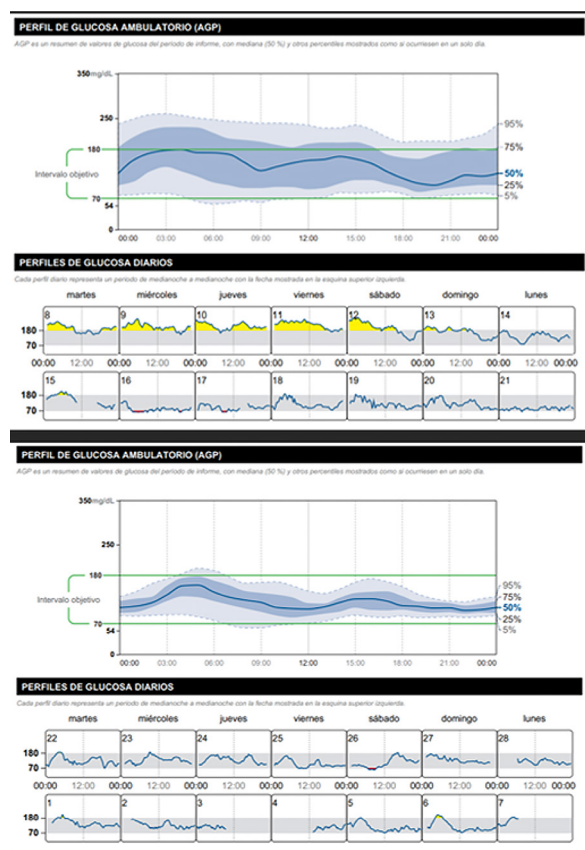
Conclusiones

Es importante un diagnóstico precoz para evitar riesgo de complicaciones.

Fundamental conocer el comportamiento de la glucemia del paciente para hacer las determinaciones más rentables y así no infradiagnosticar esta patología.

El manejo de la diabetes corticoidea no está claramente estandarizado, aunque la pauta de corticoterapia que recibe el paciente puede orientar sobre el tipo de insulina idónea a utilizar.

Figura 1.



SP2/d1d2-188 Diabetes/páncreas endocrino DOCTOR, ¿PUEDE MI BEBÉ TENER DIABETES?

Ovejero García, M.T.; Sáez Gallego, B.; Mesa Suárez, L.; Domínguez Cháfer, M.; Garnier Rodríguez, M.B.; Molina Suárez, R.

Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, España.

Introducción

La diabetes neonatal es aquella que se diagnostica en los primeros 6 meses de vida.

El caso que presentamos a continuación es interesante desde el punto de vista clínico, por los síntomas inespecíficos del debut, por ser un caso de diabetes neonatal de origen autoinmune y por la dificultad en el manejo, al tratarse de un paciente con dosis bajas y alta sensibilidad a la insulina.

Caso clínico

- Antecedentes personales: RNT (40+ 2 semanas) PRN 2980 gr (p21, -0,84 DE) LRN 50 cm (p52, -0,06 DE). En seguimiento por nefrología por riñón derecho pélvico, resto sin interés.
- Antecedentes familiares: esclerosis múltiple (padre), diabetes mellitus tipo 2 (abuela paterna).

Lactante mujer de 4 meses que acude a urgencias por vómitos de 24 horas de evolución y avidez por las tomas en los días previos.

Peso en urgencias: 5,167 kg (- 4,3%)

TEP inestable a expensas de apariencia y respiratorio. Ojerosa, mucosas pastosas. Respiración de Kussmaul.

Glucemia 563 mg/dL, cetonemia 6,1 mmol/L. Gasometría venosa: pH 7,04, HCO3 5,7 mmol/L.

Se realiza expansión con SSF (10 mL/kg) e ingresa en UCIP con sueroterapia e insulina endovenosas (ritmo de inicio a 0,05 UI/kg/h).

Se reinicia tolerancia oral con lactancia mixta a demanda a las 12 horas del ingreso, una vez corregida la acidosis y la cetonemia.

Se mantiene en UCIP con insulina endovenosa (0,02-0,08 UI/kg/h) durante 5 días, presentando la paciente gran variabilidad glucémica (25-460 mg/dL) y ascensos intermitentes de cetonemia (máx 4 mmol/L). Al 5º día del ingreso, se inicia tratamiento con bomba de infusión continua de insulina (insulina aspart) asociada a sensor de monitorización de glucemia intersticial, permitiendo suspender a las dos horas la insulina endovenosa.

Pruebas complementarias:

- Analítica sanguínea: glucemia 636 mg/dL, HbA1c 6,74%, péptido C 0,46 ng/mL, insulina 0,3 µU/mL, antiinsulina y anti-GAD positivos, anti IA2 negativos. TSH 0,7 µU/mL, T4L 1,15 ng/dL, inmunidad tiroidea negativa.
- NGS diabetes neonatal: pendiente.
- Frotis faríngeo: Parainfluenza tipo 3.

Evolución

Edad actual 5 meses. Dosis total de insulina 3,3 ui (0,56 UI/kg), ratios 35-40 g/UI.

Conclusiones

- Es mandatorio realizar a todos los niños diagnosticados de diabetes neonatal un estudio genético (NGS), aun siendo los anticuerpos positivos, dado que la diabetes mellitus tipo 1 es extremadamente infrecuente en esta franja de edad (4% en menores de 1 año). Conocer la base genética nos aporta información sobre el tratamiento, las comorbilidades asociadas y la evolución de la enfermedad.
- El control de estos pacientes ha mejorado gracias a los sistemas híbridos de asa cerrada, ya que, permite administrar pequeñas dosis de insulina y evita la aparición de hipoglucemias graves.
- Se debe determinar la glucemia capilar en todo lactante con vómitos.
- La lactancia materna es el alimento de elección durante los primeros 6 meses de vida, en nuestro caso, se requirió la necesidad de extracción de la misma, con el fin de calcular las raciones de cada toma, estimando una cantidad de 7 gramos de hidratos de carbono por cada 100 mL (similar a la fórmula de inicio).

SP2/d1d2-189 Diabetes/páncreas endocrino
**FORMAS INFRECIENTES DE DIABETES: A PRO-
 PÓSITO DE UN CASO**

Otero Pérez, L.; Fernández Filgueira, M.; García González, M.; González Alonso, N.; García Alonso, L.

Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España.

Introducción

La diabetes MODY es una diabetes monogénica que se caracteriza por producir hiperglucemia en individuos menores de 25 años de edad. Se transmite siguiendo un patrón de herencia autosómica dominante de modo que van a existir antecedentes familiares de diabetes en, al menos, tres generaciones consecutivas.

Afecta a genes que producen una disfunción de la célula beta pancreática que conlleva una disminución de la secreción de insulina mediada por

la glucosa. Supone entre 2-5% de las formas de diabetes y es una entidad habitualmente infradiagnosticada.

En la edad pediátrica la diabetes MODY de tipo 2 es la forma más común, aunque conviene realizar diagnóstico diferencial con la MODY 3 dado que presenta una incidencia de complicaciones microvasculares similares a la diabetes mellitus de tipo 1.

Descripción del caso

Paciente de 12 años que es remitido para estudio tras detectarse una elevación de la HbA1c (7.7%) en el contexto de estudio por aumento ponderal. No refería síntomas cardinales de diabetes. Presentaba una obesidad de larga evolución con IMC elevado de 28.7 ($p > 99$, 2,44 DE) destacando datos de resistencia insulínica en la exploración (acantosis nigricans). No otros antecedentes de interés.

Destacaba la presencia de varios casos familiares de diabetes: la madre diagnosticada de diabetes tipo 1 a los 25 años y un hermano de 23 años diagnosticado recientemente de diabetes tipo 2 a tratamiento con glargina. No antecedentes de enfermedades cardiovasculares. En el estudio inicial el hemograma y la bioquímica sanguínea eran normales excepto una insulina elevada. El péptido C era normal y el estudio de autoinmunidad pancreática resultó negativo.

Evolución

Dados los antecedentes familiares con un debut precoz de la diabetes familiar, el estudio de autoinmunidad negativo con péptido C normal en nuestro paciente y con una detección precoz de glucosuria en un uroanálisis el año previo se solicita estudio genético que confirma el diagnóstico de diabetes monogénica MODY 3 por alteración del gen *HNFA1*. Posteriormente se amplió el estudio a familiares, confirmándose la diabetes tipo MODY 3 en el hermano y la madre.

Conclusiones

La sospecha clínica y diferenciación entre diabetes monogénica y tipo 1/2 es clínicamente relevante en cuanto a manejo, tratamiento y pronóstico.

La presencia de diabetes en paciente adolescente con DM de tipo 2 sin obesidad significativa permiten establecer el diagnóstico de sospecha, que se confirmará mediante estudio genético.

La mutación que más frecuentemente produce diabetes monogénica es la que afecta al gen *HNF1A*.

Estas mutaciones pueden provocar secreción anormal de insulina y un umbral renal bajo para la glucosa. Por ello la detección de glucemia es de utilidad para evaluar a niños portadores.

La mayoría de los pacientes con mutaciones en el HNF1A se benefician de un tratamiento con sulfonilureas en monoterapia.

**SP2/d1d2-190 Diabetes/páncreas endocrino
HIPERGLUCEMIA EN AYUNAS EN UN ADOLESCENTE**

Álvarez Gil, N.; Muñoz Pérez, S.; García Bermejo, A.; Buceta Cuellar, L.; Cabezas Alonso, B.

Hospital universitario de Torrejón, Madrid, España.

Introducción

La hiperglucemia en ayunas es un motivo de consulta cada vez más frecuente. Su enfoque diagnóstico depende del contexto en el que se encuentre. La hiperglucemia en ayunas puede ser una de las primeras manifestaciones de la diabetes. La inmensa mayoría de los pacientes se han clasificado en dos grandes categorías: Diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2. En la actualidad debido a los avances en genética, se diagnostican cada vez más diabetes de tipo MODY (*mature onset diabetes in the young*). Ésta es la forma más frecuente de diabetes monogénica en la infancia (frecuencia 1-5%) es autosómica dominante y comprende 7 subtipos dependiendo del gen alterado. Estos genes codifican proteínas implicadas en la función de la célula beta con el consiguiente defecto en la secreción de la insulina.

Descripción del caso

Se presenta el caso de un varón de 10 años remitido desde la consulta de digestivo infantil donde se encuentra en seguimiento por enfermedad celíaca y que, en analítica de control, se detecta una glucemia en ayunas alterada de 110 mg/dL. Refieren clínica asociada de poliuria, polidipsia y aumento de la sudoración. Había perdido peso antes del diagnóstico de enfermedad celíaca con posterior recuperación tras retirada del gluten en la dieta. Realizaba controles de glucemia capilar porque durante el deporte presentaba astenia y palidez cutánea con cifras de glucosa en torno a 78-90 mg/dL. Como antecedentes personales nacido en parto a término a las 38 +5 semanas con peso y talla adecuados para edad gestacional sin incidencias en periodo neonatal. Intervenido de hipospadias. El resto sin interés. En antecedentes familiares: la madre fue intervenida de un tumor carcinoide en apéndice y el padre no presenta patologías. Ninguno tiene alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

A la exploración física presenta una somatometría con peso -0.15 DS, talla +0.25 DS Talla diana en -0.77 DS. Tensión y frecuencia cardíaca normales. No acantosis. Tanner II.

Se solicita analítica con glucemia basal de 86 mg/dL, HBA1C 5.1% Autoinmunidad de diabetes (GAD,

Ac IA2 y Ac antiinsulina) negativa. Se realiza sobrecarga de glucosa con hiperinsulinismo (pico a los 30 minutos de 247 μ U/mL) y valores de glucemia normales. Péptido C dentro de la normalidad. Ac. transglutaminasa negativos. Función tiroidea normal con autoinmunidad negativa. Se solicita ecografía abdominal con visualización parcial del páncreas y se completa estudio con RMN abdominal sin alteraciones.

Durante el seguimiento, tiene un adecuado desarrollo pondoestatural y puberal. No presenta sintomatología cardinal de diabetes. Muestra alteraciones de la glucemia en ayunas leves (cifras menores de 140 mg/dL) y algunas hipoglucemias puntuales. Se repite sobrecarga de glucosa con descenso de insulina a los 30 minutos de 126 μ U/mL. Persistencia de autoinmunidad negativa de diabetes. Toma dieta variada sin hidratos de carbono simples y realiza ejercicio físico diario. No requiere medicación con antidiabéticos orales ni insulino terapia.

Ante la sospecha de diabetes tipo MODY, se extrae muestra para estudio genético donde se objetiva mutación en heterocigosis en c.776G>C en gen *PDX1* de significado incierto. Se realiza genética a la madre sin mutaciones y en el padre está pendiente de realizar.

Conclusiones

Ante pacientes con alteración de glucemia en ayunas mantenida sin obesidad y autoinmunidad repetida negativa para diabetes, se debería solicitar estudio genético de diabetes MODY, para evitar errores de clasificación en las distintas formas de diabetes y realizar un adecuado seguimiento y tratamiento para prevenir complicaciones.

**SP2/d1d2-191 Diabetes/páncreas endocrino
HIPERGLUCEMIA-DIABETES COMO EFECTO SECUNDARIO DEL TRATAMIENTO CON ASPARAGINASA PEGILADA EN NIÑOS-JÓVENES CON LLA.
¿Y LA HIPOGLUCEMIA?**

Chueca Guindulain, M. J.; Berrade Zubiri, S.; Andrés Sesma, C.; Ugarte, L.C.; Aznal Sainz, E.; Oscoz Lizarbe, M.

Hospital Virgen del Camino, Pamplona, España.

Introducción

La asparaginasa se utiliza desde hace más de 30 años en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA). En los últimos 10 años ha sido sustituida por la Peg-asparaginasa, que reduce la inmunogenicidad y prolonga su vida media.

En ficha técnica se han documentado efectos adversos: coagulopatía, pancreatitis, hipersensibilidad, hiperlipemia, hiperamonemia, hepatotoxicidad e

hiperglucemia, no haciéndose mención de la hipoglucemia. En la literatura médica, sin embargo, encontramos casos con hipoglucemias por hiperinsulinismo, que pueden durar semanas tras su finalización, pero que se resuelven con el tiempo.

Presentamos dos casos, una menor con hipoglucemias importantes, y otra adolescente con hiperglucemia-diabetes permanente tras pancreatitis, ambas tras la utilización de asparraginasa.

Caso 1

Niña de 6 años (IMC-2SDS), recién diagnosticada de LLA-BRI, que inicia tratamiento de inducción con asparraginasa, corticoides y otros quimioterápicos. Se detectan algunos episodios de hipoglucemia que se compensan con hiperglucemia por insulinoresistencia por corticoides.

En fase mantenimiento (Mercaptopurina, Asparraginasa previstas 20 dosis/14 días), comienza con episodios de hipoglucemia tras ingesta, que provocan mucho malestar, palidez y "sensación de muerte". Se le coloca MFG, y se detectan glucemias justas por la noche, e hipoglucemia a primeras horas del día (con cetosis), que no le provocan clínica, y que se justifican por su mala alimentación, escasas reservas energéticas y un IMC bajo.

Tras el desayuno, con azúcares de absorción rápida, aparecen picos de hiperglucemia (>200 mg/dL), que provocan hiperinsulinismo (ácidos grasos y BOH butirato suprimidos) seguido de hipoglucemia sintomática. Los niveles de asparraginasa (15 días tras su inyección) son muy elevados (480U/l), lo que confirma la causa de sus hipoglucemias y motivan su suspensión.

El resto de hormonas que influyen en la regulación de la glucemia son normales (GH, cortisol).

Se decide con Nutrición pediátrica iniciar nutrición enteral continua nocturna por sonda nasogástrica con dieta peptídica normocalórica, tras no haber obtenido mejoría en el control de las glucemias mediante dieta oral fraccionada con fórmula polimérica, exclusión de la dieta de azúcares de absorción rápida y módulos de maltodextrina.

Pasados 2.5 meses el cuadro se ha solucionado.

Caso 2

Paciente diagnosticada a los 11 años de LLA-RA, y tratada según protocolo (prednisona, asparaginasa y triple intratecal, mercaptopurina, dexametasona, y otros).

La tolerancia al tratamiento fue buena, aunque en las primeras semanas presentó hiperglucemia sin cetosis secundaria al tratamiento con corticoides,

que precisó tratamiento temporal con insulina lenta hasta normalización glucémica.

En la fase de intensificación, tras 12 días con Asparraginasa/48 h inicia clínica de dolor abdominal intenso difuso, con náuseas y se diagnostica pancreatitis aguda severa (amilasa 949 U/l, lipasa 2635 U/l), con necrosis hemorrágica (>50%) de cuerpo y cola de probable etiología tóxica (Asparraginasa). Durante dicho proceso, coincidiendo con tratamiento corticoideo, presenta nuevamente episodios de hiperglucemia sin cetosis que se controlan con insulina rápida hasta su resolución.

7 meses más tarde refiere polifagia y pérdida de peso, sin otros síntomas. Presenta hiperglucemia con cetosis, HbA1c 12% y autoanticuerpos de diabetes (-), que confirman diabetes 2ª a tratamiento, permanente, que precisa insulina lenta y rápida para su control, que no ha sido bueno (HbA1c>9%).

Conclusiones

Hay que tener en cuenta tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia, como efectos adversos del tratamiento con Peg-asparraginasa, y corticoides, y tratarlas correctamente.

El mecanismo de la hipoglucemia que produce la Peg-asparraginasa podría ser un hiperinsulinismo, que a largo plazo podría acabar en el desarrollo de diabetes.

SP2/d1d2-192 Diabetes/páncreas endocrino HIPERINSULINISMO CONGÉNITO, MUTACIÓN AUTOSÓMICA DOMINANTE EN EL GEN ABCC8 HERENCIA PATERNA

Gregg Azcárate, E.; Flaquer Pérez De Mendiola, J.M.; Tapia Oliva, C.; Homar López, A.; Moratalla Jareño, E.; Caimari Jaume, M.

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España.

Introducción

En el hiperinsulinismo congénito (HC) se produce una secreción inadecuada y excesiva de insulina de forma independiente a los niveles de glucemia. Ello condiciona un elevado riesgo de presentar una hipoglucemia hipocetósica grave y, secundaria a la misma, afectación neurológica. A continuación, se describe el caso de una niña diagnosticada recientemente de HC con una respuesta parcial al tratamiento de primera línea.

Descripción del caso

Lactante de 6 meses, sin antecedentes de interés, debuta con clínica de irritabilidad y episodios de hipotonía con somnolencia posterior de segundos de duración, detectándose hipoglucemia capilar 50

mg/dL. Posteriormente persisten hipoglucemias a pesar de aportes endovenosos de glucosa por lo que se extrae estudio analítico, compatible con hiperinsulinismo: glucemia 29 mg/dL, cetonemia 0,01 mmol/l, insulina 10 μ UI/mL y péptido C 20,8 ng/mL. El resto de estudio de primer nivel resulta normal excepto por una determinación de amonio elevada (136 μ mol/l), valor incongruente con el estado neurológico asintomático de la paciente. Ante la sospecha diagnóstica de síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia (HI-HA) se inicia tratamiento con diazóxido y ácido carglúmico, así como dieta con restricción proteica. Se inicia monitorización de glucemia intersticial con DEXCOM G6.

Durante la evolución, la paciente presenta mal control glucémico, precisando aumentar aportes de glucosa hasta 14 mg/kg/min, mantener nutrición enteral continua y aumentar la dosis de diazóxido hasta 13 mg/kg/día. Asociado al aumento de dosis se constatan como efectos secundarios hipertricosis (foto) y retención hídrica, por lo que se inicia tratamiento con hidroclorotiazida a 7 mg/kg/día. Dado el diagnóstico, edad y evolución clínica de la paciente se decide colocar botón de gastrostomía y port-a-cath por procesos infecciosos intercurrentes con no tolerancia digestiva y dificultad para la canalización de vías.

La sospecha diagnóstica inicial de HI-HA se descarta tras resultado genético negativo para la mutación en *GLUD1* y presentar determinaciones de amonio repetidamente normales a pesar de suspender el tratamiento con ácido carglúmico y aumentar progresivamente el aporte proteico. Se concluye con el equipo de laboratorio que las determinaciones elevadas de amonio al inicio del cuadro se debieron a un mal procesamiento de las muestras.

Asimismo, se confirma el diagnóstico de HC, hallándose la mutación MM_001287174.1 en el gen *ABCC8* con herencia autosómica dominante en la paciente y en su padre. Dicha mutación condiciona una deficiencia de la subunidad SUR1 del canal de potasio sensible a ATP provocando una despolarización continua de la membrana plasmática de la célula β -pancreática y, con ello, el aumento de secreción de insulina.

Dicho resultado genético se ha descrito en la literatura asociado a la forma de HC focal. Por ello, se realiza PET/TC con 18 F-L-DOPA objetivándose que se trata de una forma difusa, desestimándose la cirugía.

Actualmente está pendiente de iniciar tratamiento de segunda línea con octreótido ante la respuesta parcial al tratamiento con diazóxido a pesar de alcanzar dosis prácticamente máximas, sin poder mantener normoglucemia tras 3 horas de ayunas, y la aparición de hipertricosis grave como efecto secundario.

Conclusiones

El HC es una enfermedad potencialmente grave. Es fundamental tener la sospecha diagnóstica para detectarlo precozmente y evitar que una hipoglucemia grave condicione una secuela neurológica. Por ello también es importante monitorizar la glucemia intersticial.

Esta entidad puede constituir un reto terapéutico, precisando un seguimiento estrecho de los pacientes para valorar la respuesta a los tratamientos y la aparición de efectos secundarios.

Figura I.



SP2/d1d2-193 Diabetes/páncreas endocrino HIPERTRIGLICERIDEMIA GRAVE EN CETOACIDOSIS DIABÉTICA PEDIÁTRICA: UNA ENTIDAD POCO COMÚN

Pozo García, E.; Pérez Hernández, A.; Román Del Río, M.D.M.; Jiménez Fernández, E.; Mier Palacios, M.

Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España.

Introducción

La hipertrigliceridemia grave (>1000 mg/dL) en la cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación rara en la edad pediátrica, aunque casos más leves son frecuentes por el déficit crónico de insulina.

Descripción del caso

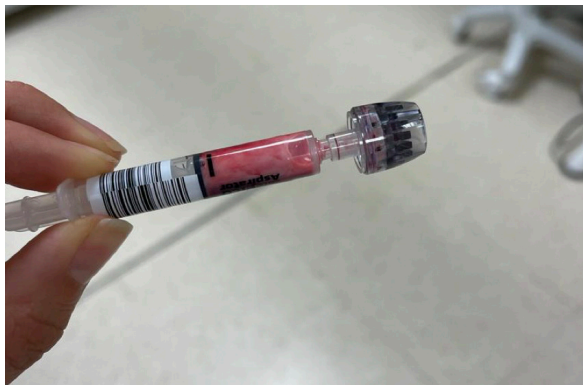
Mujer de 11 años y 10 meses sin antecedentes personales ni familiares de interés, con clínica cardinal y cansancio de 3 semanas de evolución siendo diagnosticada de CAD grave (Glucemia 535 mg/dL, cetonemia 6.1 mmol/L, pH 7 con bicarbonato de 5 mmol/L) e hipertrigliceridemia grave (triglicéridos 10.230 mg/dL) con colesterol total de 835 mg/dL (LDL y HDL) con suero lechoso característico. El tratamiento se basa en fluidoterapia e insulino terapia intravenosa (0.1 UI/kg/hora) con corrección progresiva de la cetoacidosis, así como heparina subcutánea a 1 UI/kg/día para el manejo de la hipertrigliceridemia. Ante el elevado riesgo de pancreatitis se monitoriza la función pancreática plasmática (amilasa y lipasa) siendo normal y permanece asintomática en todo momento. Los niveles de triglicéridos fueron en descenso en controles realizados al 2º y

5º día de ingreso respectivamente con lipoproteína A, B y E normales. Al alta presentó un adecuado control metabólico con cifras de triglicéridos normalizadas a las cuatro semanas del diagnóstico. En la actualidad mantiene trigliceridemia normal sin precisar tratamiento hipolipemiente.

Evolución y conclusiones

La hipertrigliceridemia leve o moderada es un hallazgo común en la CAD debido a la disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa. En esta situación, se produce un aumento de la lipólisis en el tejido adiposo y un incremento del flujo de ácidos grasos libres al hígado, que se utilizan para la síntesis de triglicéridos secundaria al déficit de insulina. Sin embargo, la hipertrigliceridemia grave, como la de nuestro caso, es menos frecuente y requiere un tratamiento específico para evitar complicaciones agudas como la pancreatitis. Es necesaria una monitorización clínica y de la función pancreática de manera estricta. La propia insulina, la heparina y la plasmaféresis son las opciones terapéuticas descritas para la reducción de complicaciones por lo que son necesarios protocolos y guías clínicas para optimizar el manejo en dichos pacientes.

Figura 1.



SP2/d1d2-194 Diabetes/páncreas endocrino HIPOGLUCEMIA NEONATAL GRAVE POR MUTACIÓN DEL RECEPTOR SUR1

Álvaro Sardina, P.¹; Padín Vázquez, V.M.¹; López Conde, I.¹; Vázquez López, E.².

¹Hospital Lucus Augusti, Lugo, España; ²Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España.

Introducción

La hipoglucemia hiperinsulínica se caracteriza por secreción inadecuada de insulina independiente de la glucemia. Viene definida por valores de glucosa plasmática < a 50 mg/dL con datos compatibles con hiperinsulinismo. Los hiperinsulinismos congénitos son una de las causas más frecuentes de hipoglucemia en la infancia, causados por una gran variedad de desórdenes genéticos, se pueden

dividir en canalopatías y metabolopatías. Las canalopatías se producen por mutaciones en los genes de las subunidades del canal de KATP de la célula betapancreática: gen *ABCC8* (subunidad SUR1) y gen *KCNJ11* (subunidad Kir6.2).

Caso clínico

Presentamos a una paciente ingresada al nacimiento en la unidad neonatal por distrés respiratorio. Nace en semana 38+5 por cesárea urgente por riesgo de pérdida de bienestar fetal (Apgar 4/8, precisando reanimación tipo II). Peso y longitud al nacimiento acordes. Se realizan controles de glucemia desde el ingreso detectándose hipoglucemia no cetósica con escasa respuesta a bolos de suero glucosado. Se inicia perfusión continua de glucosa con aportes crecientes hasta 12 mg/kg/min junto a nutrición enteral asociando tratamiento con hidrocortisona intravenosa (hasta 7 mg/kg/día). En la exploración se objetivaba fenotipo de hijo de madre diabética sin macrosomía. Se amplió estudio etiológico con niveles elevados de insulina (28,2 mcU/mL) y péptido C (7,99 ng/mL), y cortisol en rango bajo (4,6 ng/dL), resto: iones, ACTH, GH, TSH/T4, ácidos grasos libres, lactato y amonio normales. El cribado endocrinometabólico también fue normal. Buena evolución con disminución progresiva de los aportes intravenosos hasta retirada a los 17 días de vida (perfusión de glucosa) y a los 34 días de vida (hidrocortisona). Se realizó seguimiento en consultas externas con adecuada progresión pondoestatural y desarrollo psicomotor acorde a su edad. Se colocó monitorización de glucosa intersticial 14 días sin detectarse hipoglucemias. Se solicitó estudio molecular en que se observó en heterocigosis en el gen *ABCC8* la variante probablemente patogénica: NM_001351295.1(*ABCC8*):c.1723G>A,p(Val575Met), resultado compatible con hiperinsulinismo autónomo dominante por deficiencia de SUR1. Se realizó estudio de portadores identificándose misma mutación en la madre de la paciente.

Conclusiones

- Son numerosas las mutaciones descritas en el gen *ABCC8* y se pueden distinguir las formas difusas y focales según el análisis histopatológico del páncreas.
- Las formas difusas (HAR) conlleva pérdida total de la actividad del gen. Las focales, por pérdida del alelo materno y sobreexpresión del paterno, conducen a una proliferación anormal de células beta-pancreáticas que posteriormente pueden producir apoptosis con desaparición de la hipoglucemia y, si el área apoptótica es grande, el desarrollo de una intolerancia a hidratos de carbono o diabetes mellitus.
- El diagnóstico se confirma con estudio molecular y se debe realizar en hipoglucemias persistentes (<50 mg/dL) e hiperinsulinismo.
- El tratamiento se basa en aportes orales e intravenosos de glucosa junto con diazóxido ±

hidroclorotizada. Octeótrido de segunda línea. El tratamiento quirúrgico está indicado en casos resistentes con realización previa de prueba de imagen (18-fluoro-dopa PET-TAC) para diferenciar formas difusas y focales.

- En el seguimiento es fundamental el control del desarrollo pondero-estatural y psicomotor así como el control de las glucemias.

SP2/d1d2-195 Diabetes/páncreas endocrino
PACIENTE CON DIARREA CRÓNICA Y DIABETES
MONOGENICA SECUNDARIA A MUTACIÓN DEL
GEN NEUROG3

Pérez Segura, P.; Jiménez, B.; Lázaro, I.; Núñez, R.; Garzón, L.; Cruz, J.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción

Las variantes patogénicas en *NEUROG3* se asocian a anendocrinosis entérica autosómica recesiva, una enfermedad genética poco frecuente que cursa con diarrea malabsortiva grave (falta células enteroendocrinas intestinales) de inicio temprano, deshidratación, acidosis metabólica y diabetes mellitus (que puede desarrollarse en la infancia tardía).

Los pacientes desarrollan diferentes grados de insuficiencia pancreática que no explican la diarrea, ya que no disminuye por la suplementación de enzimas pancreáticas. Además, se ha descrito hipogonadismo central en estos pacientes.

Descripción del caso

Paciente remitida para seguimiento endocrinológico desde la consulta de nutrición a los 9 años y 10 meses con diagnóstico de mutación en homocigosis del gen *NEUROG3* c.319C>A (p.R107S).

Antecedentes familiares:

Madre menarquia a los 13 años, sana. Padre desarrollo puberal normal. Hermana mayor sana. Tío materno DM insulino dependiente diagnosticada a los 30 años. Talla diana 164 (0DE).

Antecedentes personales:

Embarazo controlado. Parto eutócico a término sin incidencias. Antropometría al nacimiento normal.

Ingreso al mes de vida en UCI por clínica de desnutrición, precisó nutrición parenteral hasta los 14 meses de edad. Alimentación con dieta variada salvo leche sin lactosa. Desarrollo pondero-estatural normal desde los 2 años en percentiles normales.

Episodio de acidosis láctica a los 5 años de vida presentando hipovitaminosis D con glucemias normales.

Evolución

A los 12 años persiste Tanner I sin aparición de caracteres sexuales secundarios con patrón hormonal prepuberal, estradiol indetectable y edad ósea acorde de 11 años y 6 meses por lo que se decide iniciar inducción puberal con parche de estrógenos.

Inicia tratamiento con GH en centro privado sin cumplir criterios de indicación clínica de forma simultánea a la inducción.

Durante el seguimiento tras 6 meses de inducción presenta exploración física con:

Peso 40,5 (-0,8 DE), Talla 148,2 (-1,2 DE) Tanner II S2AbP3.V de crecimiento 10,5 cm/año (4,1 DE).

Estudio analítico: Glucosa basal 122 mg/dL, Hb glicada (DCCT) 6,5%, insulina 20,6 µU/mL, Péptido C 3.00 ng/mL, Vitamina D 15,4 ng/mL, IGF-1 625.0 ng/mL, IGF-BP3 8,11 mcg/mL, Estradiol 6.37 pg/mL. Bioquímica, perfil tiroideo y perfil lipídico sin alteraciones. Autoinmunidad pancreática negativa.

Ante el hallazgo de Hb glicada del 6,5%, se repite determinación y se coloca sensor de monitorización continua de glucosa presentando glucemias en ascenso, confirmadas de forma capilar con controles superiores a 200 mg/dL por lo que se decide iniciar tratamiento con análogos de insulina de acción prolongada con mejoría de los controles glucémicos. Por el momento no precisa tratamiento con análogos de insulina de acción rápida.

Conclusiones

Las mutaciones en el gen *NEUROG3* en homocigosis (autosómico recesivo) son muy infrecuentes (10 casos descritos en la bibliografía). Este gen codifica para la neurogenina 3 que se ha identificado como un factor de transcripción clave para el desarrollo de las células β pancreáticas y otras células enteroendocrinas. Alteraciones en este gen cursan con múltiples trastornos endocrinológicos como hipogonadismo y diabetes mellitus que puede ser de inicio tardío.

La identificación de dicha mutación proporciona un diagnóstico preciso que permite un mayor conocimiento de la enfermedad y su evolución. De este modo, podemos abordar de forma precoz las posibles complicaciones derivadas de la enfermedad.

SP2/d1d2-196 Diabetes/páncreas endocrino
SÍNDROME DE MAURIAC: UNA COMPLICACIÓN
RARA CON FÁCIL SOLUCIÓN

Zambrano Bonilla, L.; Cid Galache, P.; Delgado Mainar, P.

Hospital Santa Ana de Motril, Motril, España.

Introducción

El síndrome de Mauriac (SM) es una complicación poco frecuente de la diabetes mellitus de tipo 1 (DM1). Está relacionado con concentraciones bajas de insulina y es menos frecuente desde que se dispone de insulinas de acción más prolongada. Se caracteriza por hepatomegalia, edema, retraso del crecimiento y de la pubertad, y presencia de transaminasas y lípidos séricos elevados. Su incidencia está disminuyendo debido a los nuevos tipos de insulina y al control glucémico intensivo. Por lo tanto, es un diagnóstico raro en Europa hoy en día, describiéndose principalmente en países en vías de desarrollo o con limitaciones socioeconómicas para garantizar un manejo adecuado de la diabetes.

El edema secundario a la retención de líquidos es una complicación poco frecuente del tratamiento con insulina, especialmente en pacientes jóvenes. Su gravedad es variable y está relacionada principalmente con el inicio de un tratamiento adecuado y la mejora del control glucémico tras el diagnóstico o tras periodos de mal control metabólico. El edema se resuelve espontáneamente sin requerir tratamiento en la mayoría de los casos.

Caso clínico

Queremos mostraros el caso de una niña de 14 años que presenta muy mal control metabólico durante los últimos 3 años como consecuencia de las condiciones socioeconómicas del país de origen durante los últimos años. Presenta hasta 4 ingresos por cetoacidosis durante los últimos 12 meses. Tras el traslado de la familia a España nuestra paciente comenzó a ser seguida en nuestro Hospital. Inicialmente presentó cifras de hemoglobina glicosilada del 11%. Una semana después del inicio del tratamiento, la paciente ingresó en urgencias por la aparición de edema generalizado y dolor en las extremidades. Las principales anomalías de laboratorio incluyen: glucemia 225 mg/dL; HbA1c 10,8% triglicéridos 543 mg/dL, colesterol total 339 mg/dL (LDL 225) GOT 124 U/l, GPT 89 U/l. La ecografía abdominal muestra una hepatomegalia leve y no se observan signos de ascitis. La paciente presentó una mejoría progresiva con resolución del edema y de las anomalías analíticas durante las dos semanas siguientes. Durante el ingreso, la familia recibió educación diabetológica, logrando un adecuado control glucémico al alta. Actualmente la paciente presenta un buen control glucémico teniendo niveles de hemoglobina glicosilada en torno al 7%.

Conclusiones

El diagnóstico del síndrome de Mauriac es eminentemente clínico. En muchos casos se requiere descartar algunos diagnósticos diferenciales. El tratamiento del síndrome de Mauriac se basa en un buen control metabólico, para lo cual es imprescindible una correcta adherencia al tratamiento diabe-

tológico. Está demostrado que una vez logrado y mantenido el buen control glucémico desaparece la sintomatología del síndrome.

Si bien el síndrome de Mauriac es poco frecuente, es importante la sospecha clínica en niños con mal control metabólico, lo que posibilitará un diagnóstico temprano, adecuación del tratamiento y reducción de los riesgos de complicaciones, mejorando la calidad de vida.

SP2/d1d2-197 Gónadas-pubertad

¿DIFERENTES MALFORMACIONES? ALGO PASA AQUÍ

Álvarez Triano, M.; Pérez Hernández, A.; Brioso Gallana, J.; Pozo García, E.; Jiménez Fernández, E.; Román del Río, M.M.

Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España.

Introducción

El síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) describe un espectro de anomalías del conducto mülleriano caracterizado por agenesia congénita del útero y 2/3 superiores de la vagina en mujeres con caracteres sexuales secundarios normales. Se clasifica como: MRKH de tipo 1, correspondiente a agenesia uterovaginal aislada o MRKH de tipo 2, atípico o MURCS si asocia además otras malformaciones (renales en el 40% de los casos, esqueléticas en un 20-25%, auditivas 10%, y, ocasionalmente, defectos cardíacos).

El diagnóstico al nacimiento es excepcional. Durante la niñez puede sospecharse ante la presencia de algunas de las malformaciones asociadas frecuentemente, pero habitualmente es fruto del estudio de una paciente con amenorrea primaria.

Descripción del caso

Antecedentes obstétricos: Gestación controlada de 35 semanas finalizada mediante cesárea por presentación pelviana. Ecografías prenatales normales.

Antecedentes personales:

- Reflujo vesiculoureteral derecho intervenido.
- Atresia anorrectal con fistula rectovestibular intervenidas. Seguimiento por cirugía pediátrica.
- Fusión vertebral L3-L4, costilla cervical derecha y disimetría de caderas. Seguimiento por rehabilitación.
- Comunicación interauricular OS resuelta.

Enfermedad actual:

Niña de 13 años con los antecedentes descritos, que inicia telarquia a los 10 años y pubarquia junto a axilarquia a los 11 años. Presenta amenorrea primaria, motivo por el cual decide consultar en ginecólogo privado, y éste en estudio ecográfico evidencia

únicamente ovario derecho multifolicular sin útero ni ovario izquierdo. Consulta en endocrinología tras detección de agenesia uterina.

Ante los hallazgos de la ecografía y resto de malformaciones presentadas se plantea como primera opción diagnóstica síndrome Rokitansky-Küster-Hauser de tipo 2 y se solicita perfil hormonal completo (normal, gonadal puberal), cariotipo (46 XX), edad ósea acorde a cronológica y RMN pélvica que confirma el diagnóstico: agenesia completa uterina y los dos tercios superiores de vagina con anejos presentes sin alteraciones.

Actualmente se encuentra pendiente de sesión multidisciplinar para valorar actitud terapéutica seguir y está recibiendo terapia psicológica.

Conclusiones

- El síndrome MRKH es un trastorno congénito causado por anomalías en el desarrollo de los conductos de Müller, cuya incidencia es 1:4000-5000 mujeres según las series.
- Constituye la segunda causa más frecuente de amenorrea primaria.
- Aunque la edad promedio de diagnóstico es entre los 15-18 años, es llamativo en nuestro caso, el diagnóstico tardío del síndrome MRKH dados los antecedentes personales de la paciente y la multitud de estudios de imagen realizados en su niñez.
- El cariotipo 46 XX, los genitales externos femeninos, la función ovárica con producción de estrógenos y el desarrollo sexual mamario retrasan el diagnóstico.
- Aunque típicamente se presenta con amenorrea primaria, en ocasiones también podemos llegar al diagnóstico con síntomas como infertilidad, dispareunia o dolor periódico debido a criptomenorrea.
- El impacto psicológico en la paciente y familiares es inmenso por lo que deben ser asesoradas por un equipo multidisciplinar con experiencia en esta patología.

SP2/d1d2-198 Gónadas-pubertad

ESPIÑA SELAR Y PUBERTAD PRECOZ CENTRAL
Carrascón González-Pinto, L.; Mora Sitjà, M.; Sanz Fernández, M.; Rodríguez Sánchez, M.D.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Introducción

La espina selar es una pequeña prominencia ósea localizada en el centro del dorso de la silla turca que protruye hacia la región anterior pudiendo deformar la glándula hipofisaria. Se origina a partir de un remanente notocordal. Se considera una varian-

te anatómica poco frecuente, con una incidencia de 1:5000-1:8000. Frecuentemente se trata de un hallazgo incidental, sin repercusión clínica. Sin embargo, podría generar síntomas por compresión y/o desplazamiento, habiéndose relacionado con PPC, diabetes insípida, hipopituitarismo, síndrome de Cushing, cefalea y hemianopsia bitemporal. Para su diagnóstico son necesarias secuencias específicas de RM o estudio TC que permitan demostrar su continuidad con la silla turca. Únicamente sería necesario un tratamiento médico dirigido en caso de alteraciones hormonales asociadas y/o quirúrgico si ocasionara síntomas graves.

Descripción del caso

Caso 1. Paciente mujer de 10 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, remitida a consulta de endocrinología por menarquia precoz (a los 9 años 2 meses). Refería telarquia prematura, en torno a los 8 años, rápidamente progresiva. Recibía seguimiento previo por este motivo en otro centro en el que se le había realizado una RM con diagnóstico de aparente macroadenoma hipofisario. En nuestro centro presenta a la exploración física un estadio Tanner IV a los 10 años. Se realiza nueva RM hipofisaria en nuestro centro en la que se identifica una lesión exofítica dependiente de la pared anterior del clivus en el margen posterior de la silla turca, que protruye unos 4 mm hacia la glándula hipofisaria, compatible con espina selar, sin otros hallazgos. No presenta otras alteraciones hormonales secundarias en ejes hipotálamo-hipofisarios ni síntomas neurológicos.

Caso 2. Paciente de 6 años con diagnóstico de pubertad precoz central (PPC). Al diagnóstico, se realizó RM craneal en la que se objetivó un micronódulo neurohipofisario. No presentaba otros síntomas asociados. Recibió tratamiento con análogos de GnRH durante 4 años, suspendiéndose posteriormente sin incidencias. Posteriormente presentó desarrollo puberal completo normal. Se realizan controles anuales de RM en los que no se describen cambios en la lesión micronodular. A los 8 años del diagnóstico se realiza una nueva RM, con mejoría de la calidad de las secuencias radiológicas hipotálamo-hipofisaria, en la que se objetivó que la lesión reportada tenía origen óseo, dependía de la silla turca y no afectaba visiblemente a la glándula hipofisaria ni a otras estructuras (figura 1). La lesión se confirmó mediante TC con diagnóstico de espina selar.

Conclusiones

Aunque en la mayoría de los casos no existan síntomas secundarios asociados a la presencia de espina selar, los dos casos presentados demuestran que la pubertad precoz/adelantada puede considerarse una de sus complicaciones. Asimismo, aunque inicialmente no exista sintomatología asociada, dado que se ha descrito el crecimiento progresivo en algún caso, se recomienda un seguimiento clíni-

co y radiológico de la alteración anatómica con secuencias radiológicas específicas.

SP2/d1d2-199 Gónadas-pubertad
EVOLUCIÓN DE UNA COHORTE DE 81 NIÑAS
DIAGNOSTICADAS DE PUBERTAD PRECOZ
CENTRAL Y TRATADAS CON TRIPTORELINA EN NUESTRO
HOSPITAL ENTRE LOS AÑOS 2009 Y 2021

Lara Orejas, E.; Pintado Muñoz, M.; Castel-Ruiz, A.; De Cos, M.; Ruibal Francisco, J.L.

Hospital Infanta Cristina, Parla, España.

Introducción

La pubertad precoz central (PPC) en las mujeres tiene definidos los criterios diagnósticos y el tratamiento a administrar, siendo los análogos de LHRH, entre ellos la triptorelina, el más utilizado. Sin embargo, la respuesta es heterogénea, sin poder definir cuáles son los parámetros que pronostican mejor respuesta.

Objetivos

Valorar la respuesta al tratamiento con triptorelina, en la aparición de la menarquia y la talla adulta en una cohorte de 81 pacientes diagnosticadas de PPC. De manera secundaria, se ha analizado el impacto en el cociente edad ósea/edad cronológica, en el desarrollo puberal, en la evolución de las tallas, en las predicciones de talla adulta, en las velocidades de crecimiento, y en los índices de masa corporal.

Resultados

El tratamiento se inició de media a los 8,2 años, la edad de menarquia media fue a los 11,86 años, similar a sus madres. Las pacientes mejoran sus pronósticos de talla en casi 5 centímetros, sin embargo, al valorar la talla adulta alcanzada se evidencia una sobreestimación de 3 puntos del pronosticado inicialmente. Durante el tratamiento el IMC no sufre alteraciones.

Conclusiones

El tratamiento con triptorelina ha conseguido tallas medias adultas similares a las genéticas. El método de predicción de talla Bayley-Pineau parece que sobreestima el pronóstico de talla final. No se han encontrado correlaciones significativas entre la talla adulta de las pacientes y la edad cronológica al iniciar el mismo. El IMC (DE) no se modificó de manera significativa a lo largo del seguimiento de estas pacientes tratadas.

SP2/d1d2-200 Gónadas-pubertad
PUBERTAD PRECOZ CENTRAL: UNA PATOLOGÍA
CADA VEZ MÁS FRECUENTE CON UNA ETIOLOGÍA
MULTIFACTORIAL NO BIEN CONOCIDA

Menéndez, A.R.; Montero, M.D.R.; Bermejo, M.D.R.; Sarubbo, F.; Vidal, M.D.C.

Fundación Hospital Son Llàtzer, Son Ferriol, España.

Introducción

La pubertad precoz central (PPC) es una entidad cada vez más frecuente. Clásicamente se ha descrito mayor incidencia en el sexo femenino, siendo la etiología más común la idiopática.

Se ha observado un incremento de casos de PPC en los últimos años. A los factores de riesgo descritos, como son la adopción, el uso de disruptores hormonales o el bajo peso para la edad gestacional (BPEG), recientes estudios han incluido otros como la duración de la lactancia materna (LM), la obesidad y el SARS-COV2.

Objetivo

Describir los parámetros clínicos y los resultados de pruebas complementarias (PPCC) realizadas a niños diagnosticados de PPC en nuestro centro entre los años 2017 y 2021, y comparar nuestros resultados con los descritos en la literatura.

Objetivar el efecto de la pandemia en el número de casos diagnosticados de PPC.

Material y métodos

Se realiza un estudio descriptivo retrospectivo en el que se incluyen pacientes con diagnóstico de PPC en nuestro centro entre los años 2017 y 2021. Se describen las siguientes variables: sexo, etnia, antecedentes de pubertad precoz materna, edad gestacional y peso al nacimiento, tipo de lactancia recibida y, en caso de LM duración de la misma, uso de disruptores hormonales, IMC en la primera consulta, edad de inicio de los síntomas y síntoma de inicio, PPCC (analítica, edad ósea, test de estímulo y RMN) y edad de inicio del tratamiento.

Para la valoración somatométrica, se ha utilizado el estudio longitudinal de crecimiento español 1997-2017.

Resultados

Durante el periodo de estudio se ha diagnosticado PPC en 40 pacientes. El 38.5% de los pacientes fueron diagnosticados en el periodo prepandemia (2017-2019), y el 62.5% en el periodo post pandemia (2020-2021).

El sexo femenino representa el 97.5% de nuestra muestra, siendo la raza caucásica el 47% de los casos.

En cuanto a factores favorecedores, el 20% de las madres de nuestra muestra refiere un desarrollo puberal precoz. Fueron BPEG un 5% y un 10% reconoce uso esporádico de disruptores hormonales. Ningún paciente fue adoptado. Presentaron un IMC mayor al 85% un 32.7%.

Como factor protector descrito en la literatura, el 60% recibió LM, con una media de 12,9 meses de duración.

La edad media de inicio fue de 6 años y 4 meses, presentando como primer signo puberal la telarquia en un 77.5% de los casos.

En las pruebas complementarias, el 50% de los pacientes tuvo gonadotropinas en rango puberal, y prueba de estimulación positiva en el 60%. La edad ósea estaba adelantada más de dos años en el 75%. En la RMN encontraron en dos pacientes un quiste pineal, uno de ellos nuestro único paciente varón, y en otro paciente una malformación de Arnold Chiari. La media de edad de inicio del tratamiento fue de 1 año y 2 meses tras el inicio de síntomas, con una edad media de 7.5 años.

Conclusiones

- Hemos evidenciado un aumento de pacientes de PPC en los años de pandemia, igual que se describe en otras series de casos.
- En nuestro estudio la media de duración de la LM fue > 6 meses, que es lo que la literatura describe como factor protector de PPC.
- El retraso en el inicio del tratamiento nos hace pensar que sería necesario revisar el protocolo de estos pacientes, dado que se trata de una entidad muy tiempo-dependiente.

SP2/d1d2-201 Gónadas-pubertad ¿PUBERTAD PRECOZ? CUIDADO CON LO QUE TOCAS

Ruiz Sánchez, M.; Abenza Lasso De La Vega, A.; Martínez Sánchez, E.; Gutiérrez García, M.; Rubio Rubio, M.; Aleixandre Blanquer, F.A.

Hospital General de Elda, Elda, España.

Introducción

La pubertad precoz se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios a edades inferiores a 2.5 desviaciones estándar, lo cual corresponde en el caso de las niñas a edades por debajo de los 8 años y en el de los niños, inferiores a los 9. Esta entidad puede tener un origen central o periférico en función de si se encuentra activado o no el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. Es una patología infrecuente, cuya prevalencia se estima en torno a 1 de cada 5.000-10.000 niños nacidos vivos. En su mayoría se trata de formas centrales de etiología idiopática, aunque esta puede ser muy heterogénea.

Descripción del caso/evolución

Lactante varón de 15 meses que en el contexto de un ingreso por síndrome febril, se objetiva clínica sugestiva de pubertad precoz periférica consistente en aumento del tamaño del pene para la edad y pubarquia sin aumento del volumen testicular, de aproximadamente 6 meses de evolución. Como antecedentes de interés, destaca que el padre recibe

tratamiento con testosterona tópica. No existe historia familiar de hirsutismo, pubertades precoces ni otros antecedentes de interés para el caso.

En la exploración física se objetiva pubarquia en base de pene y $\frac{2}{3}$ inferiores de pubis, vello no pigmentado y pene engrosado de 5.5 cm de longitud con regla rígida. No presenta asimetría testicular, no se palpan masas testiculares ni abdominales. No manchas café con leche geográficas ni quistes óseos aparentes. No otros hallazgos destacables.

Se remite a consulta de Endocrinología Pediátrica donde se completa el estudio hormonal con gonadotropinas suprimidas, testosterona 0.31 ng/mL, DHEA-S y 17-hidroxiprogesterona no elevadas, beta-HCG negativa, función tiroidea normal; y se realiza ecografía testicular y abdominal sin hallazgos patológicos.

Ante los resultados del estudio y el antecedente paterno, se profundiza en el método de aplicación de la testosterona tópica por parte del padre, quien indica que la extiende a nivel de brazos y hombros y posteriormente realiza una adecuada higiene de manos, sin embargo, en ocasiones refiere tomar a su hijo en brazos sin portar camiseta.

Dada la sospecha clínica de pubertad precoz periférica de origen exógeno secundaria al tratamiento paterno con testosterona tópica, se explica adecuada aplicación del mismo y la posibilidad de cambiar la vía de administración.

A los 3 meses, el paciente acude a revisión en la que se objetiva mejoría de la clínica descrita con desaparición de la pubarquia y disminución del tamaño del pene (4.5 cm con regla rígida), y se realiza un control analítico con disminución de la testosterona a 0.03 ng/mL.

Conclusiones

La pubertad precoz periférica es una entidad poco frecuente que puede ser el resultado de trastornos de origen genético, como el síndrome de McCune-Albright, la testotoxicosis o la hiperplasia suprarrenal congénita, o de patologías adquiridas de etiología muy diversa tales como tumores o la exposición a esteroides exógenos, como es el caso de nuestro paciente.

En cuanto a esta última entidad, si bien es cierto que se trata de una causa poco frecuente, debemos tenerla en cuenta e investigarla de forma activa ya que tiene un tratamiento sencillo y eficaz como es la retirada de dicha exposición.

SP2/d1d2-202 *Gónadas-pubertad* **PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA. REVISIÓN DE CASOS**

Ruiz Gámez, C.M.; Ferrero Paula, C.F.; Kreisler Natasha, W.; Homar López, A.; Moratalla Jareño, E.; Cairmarí Jaume, M.

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España.

Introducción

La pubertad precoz se clasifica en central cuando se activa el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal precozmente y periférica cuando hay un exceso de secreción de hormonas sexuales de origen gonadal, adrenal o exógeno.

Descripción de los casos

El primer caso se trata de una niña de 6 años remitida por menarquia precoz, que a los 4 años había presentado aparición de telarquia y posterior pubarquia con estudio normal y regresión posterior de botón mamario. En la exploración física, Tanner A1, S2, P2 y dos manchas café con leche. Presentaba niveles de LH, FSH prepúberes, 17-beta-estradiol 244 pg/mL, hormonas suprarrenales normales, marcadores tumorales negativos y hormonas tiroideas normales. Presenta edad ósea 2 años adelantada a edad cronológica. En ecografía abdominal quiste ovárico izquierdo con folículo de aspecto funcionante. Ante la sospecha de Sd McCune-Albright se solicita serie ósea donde se observan lesiones óseas esclerosas sugestivas de displasia fibrosa poliostótica.

Ante hallazgos sugestivos de Sd. McCune Albright se inicia tratamiento con inhibidores de aromatasa y se solicita estudio genético de sangre periférica para GNAS siendo este negativo. En evolución en consultas se ha normalizado los niveles de estrógenos, presenta Tanner 1, y regresión del folículo ovárico de gran tamaño tras inicio de letrozol. Se realiza biopsia de piel para estudio genético de tejido siendo también negativo.

El segundo caso se trata de una niña de 8 años, remitida por telarquia y olor apocrino. En la exploración manchas café con Leche, Tanner A1, S2, P1. Ante sospecha de pubertad precoz, se realiza analítica sanguínea con FSH y LH normales para edad y Estradiol 36 pg/mL. Hormonas tiroideas normales. En la ecografía abdomino-pélvica se observó útero y anexos aumentados para la edad, sin folículos. El test de estímulo GnRH resultó negativo. Orientándose como pubertad precoz periférica ante progresión puberal y aumento de valores de estrógenos, se solicita estudio de serie ósea sin hallazgos relevantes y estudio genético de exoma GNAS en sangre periférica (pendiente de resultado).

El tercer caso se trata de una niña de 6 años que acude por presencia de telarquia de dos meses de

evolución, Tanner A 1, S2, P1. Destacaba hiperpigmentación areolar. Se realizó determinación de FSH y LH prepúberes, Estradiol 35 pg/mL. Hormonas tiroideas normales. Marcadores tumorales negativos. En la ecografía abdominal se observó útero de morfología puberal con línea endometrial. Se realizó test de GnRH siendo negativo. Rehistoriando a la familiar, la madre refirió aplicación de spray de estrógeno que había estado en contacto con la paciente, por lo que se orientó como pubertad precoz periférica de causa exógena.

Conclusiones

El diagnóstico diferencial de la pubertad precoz periférica requiere de una anamnesis detallada que oriente hacia cuál puede ser la fuente de estrógenos (ovárica, suprarrenal o exógena).

El diagnóstico del síndrome de McCune-Albright es clínico, siendo el diagnóstico genético confirmación de enfermedad. Pero en ocasiones este puede resultar negativo, no descartando el diagnóstico debido a que la secuenciación del exoma por NGS no cubre la totalidad del genoma humano ni su estado epigenético. El tratamiento con letrozol resulta efectivo.

SP2/d1d2-203 *Gónadas-pubertad* **USO DE TRIPTORELINA EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO MULTIMODAL DEL TECOMA LUTEINIZADO ASOCIADO A PERITONITIS ESCLEROSANTE**

Mora Sitja, M.; Sanz Fernández, M.; Carrascón González-Pinto, L.; Huerta Aragonés, J.; Rodríguez Sánchez, A.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Introducción

Los tecomas representan el 1-2% del total de tumores ováricos. Mayoritariamente son benignos y es conocida su posible asociación con ascitis y derrame pleural (Sd de Meigs). El tecoma luteinizado es un subtipo histológico, con expresión estrogénica en cerca del 50% de los casos y expresión androgénica en un 10%.

El tecoma luteinizado con peritonitis esclerosante (LTSP, por sus siglas en inglés) es una asociación lesional extremadamente infrecuente que suele presentarse en mujeres jóvenes, y de forma excepcional en la edad pediátrica. Presenta una elevada morbimortalidad dada su evolución a una fibrosis peritoneal progresiva complicada con obstrucción intestinal recurrente. Con pocos casos publicados, la etiopatogenia de la fibrosis peritoneal sigue sin estar establecida y tampoco disponemos de un abordaje terapéutico estandarizado. Se postulan posibles estrategias con fármacos adyuvantes a la

cirugía (piedra angular del tratamiento) entre los que se encuentran fármacos empleados clásicamente para la fibrosis peritoneal (corticoides y tamoxifeno) y análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Presentamos el manejo y la evolución en un nuevo caso pediátrico de LTSP con el fin de contribuir al conocimiento de esta entidad.

Caso clínico

Niña de 13 años con dolor abdominal recurrente de 3 meses de evolución acude a urgencias por cuadro de vómitos y diarrea. Menarquia a los 12 años. Ciclos posteriores regulares con dismenorrea. Antecedente de crisis de ausencia tratadas con etosuximida. Se palpa masa abdominal de consistencia dura y dolorosa. No signos de hiperandrogenismo. La ecografía y TAC evidencian una masa abdominal de 10 × 20 × 20 cm, dependiente de ovario derecho. Estudio de extensión con derrame pleural bilateral, ascitis y engrosamiento peritoneal nodular. Estradiol 182 ng/L; FSH < 0.1 UI/L; LH < 0.1 UI/L; testosterona 0.8 µg/L. Presenta elevación de CA125 y HE-4. Se realiza exéresis tumoral con salpingectomía derecha como abordaje inicial. El estudio anatomopatológico es compatible con tecoma luteinizada. Citología del líquido peritoneal negativo para células malignas. A los 10 días presenta cuadro pseudoobstructivo, con vómitos biliosos. TAC toraco-abdominal en el que se objetiva aumento de líquido pleural y ascitis con reacción peritoneal omental y dilatación del intestino delgado. Elevación de CA-125 (normalización HE-4). Reintervención quirúrgica, objetivándose engrosamiento peritoneal, ascitis y adhesión de epiplón a asas intestinales. Estudio anatomopatológico con extensas áreas de fibrosis esclerosante y zonas de fibroma mitóticamente activas. Ante los hallazgos clínico-histológicos compatibles con LTSP se inicia corticoterapia (megabolos de metilprednisolona 10 mg/kg 3 días, posteriormente mantenimiento 2 mg/kg/día con descenso progresivo) y se asocia tamoxifeno (20 mg/12 horas). Excelente evolución postoperatoria (resolución de ascitis/hidrotórax y normalización CA-125). Se asocia triptorelina 3.75 mg intramuscular cada 28 días, 7 dosis. Tras 21 meses, sigue en tratamiento con tamoxifeno y no ha presentado recurrencias a pesar de suspensión de corticoterapia.

Conclusiones

EL tecoma luteinizada con peritonitis esclerosante es una entidad muy infrecuente, sin disponer de mayor evidencia que la documentada en casos clínicos aislados, por lo que su manejo resulta complejo. Se ha relacionado con el tratamiento anticonvulsivo. Como en el caso expuesto, otras pacientes documentadas tomaban fármacos anticoliciales al diagnóstico.

Actualmente, el enfoque terapéutico propuesto es la combinación de tratamiento quirúrgico y tratamiento

hormonal adyuvante con manejo multidisciplinar (ginecológicos, oncólogos, endocrinólogos y cirujanos pediátricos).

En nuestra paciente la combinación de cirugía y tratamiento multimodal con corticoterapia, tamoxifeno y triptorelina ha resultado eficaz, y en su seguimiento continúa libre de enfermedad.

SP2/d1d2-204 Gónadas-pubertad VALOR DE LA HORMONA ANTIMÜLLERIANA (AMH) EN EL DIAGNÓSTICO DE PUBERTAD PRECOZ: REEVALUACIÓN DE UNA COHORTE POS-PANDEMIA DE COVID-19

Díez López, I.¹; Vilella San Martín, L.A.²; Sarasua Miranda, A.²; San Martín Orayen, A.²; Maeso Mendez, S.².

¹HU Araba - UPV/EHU, Vitoria, España; ²Bioaraba, Grupo de investigación en Crecimiento y Metabolismo Infante-Juvenil, Vitoria-Gasteiz, España; Osakidetza, Organización Sanitaria Integrada Araba, Hospital Universitario Araba, Servicio de Pediatría, Vitoria-Gasteiz, España, Vitoria, España.

Durante la pandemia se observó un incremento de los casos de consultas de telarquia prematuras. Nuestro grupo publicó una serie en el 2021 de 75 casos. Este efecto pudo haber sido causado por un aumento de la masa grasa corporal en las niñas, sugiriendo un "efecto gatillo" en la activación del eje gonadal, provocando un aumento en el número de casos de pubertad temprana (SEEP Oviedo 2022). La AMH se ha visto correlacionado como un factor predictor del momento de la menarquia (doi: 10.1515/jpem-2014-0521).

Objetivos

Valorar la correlación existente entre los valores de AMH en telarquia prematura y la evolución real a pubertad precoz.

Pacientes y métodos

Se analizaron 75 casos de niñas valoradas por telarquia prematura en 2019 y 97 casos en 2020.

De cada paciente se analizaron diferentes variables, como somatometría, hormonas, eco, AMH, tratamiento... y se realizó seguimiento. Revaluación clínica en el 2022. Programa SPSS 19.0, estudios no paramétricos para n<30.

Resultados

En 2019, 75 primeras visitas de niñas se debieron a telarquia prematura; el 55% 41/75 presentaron lipomastia y pubertad normal (PN), el 40% (30/75) se les diagnosticó una pubertad temprana (PT), y en 4/75 (5%) se evidenció pubertad precoz central (PPC). Por el contrario, en 2020, de las 97 consul-

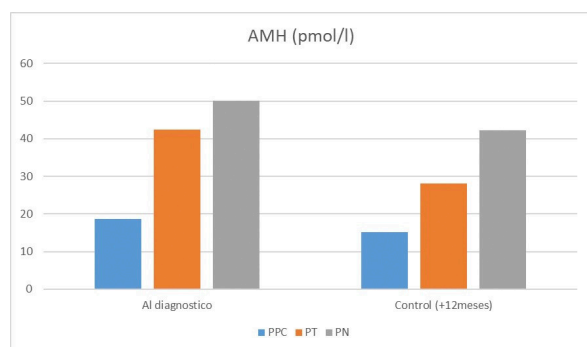
tas, el 62% 60/97 presentaron lipomastia y PN, al 32% (31/97) se les diagnosticó una PT, y en 6/97 (5%) se evidenció PPC. Total Pubertad precoz central 10/172 casos, telarquia adelantada 61/172 y 101/172 lipomastia-otros. Datos de AMH 21 pacientes (13+8).

Los niveles medios de AMH (n: 21) del grupo PPC (6/21) fueron significativamente más bajos que los del grupo PT (10/21) ($18.7 \pm 9,8$ pmol/L y $42,42 \pm 12,7$ pmol/L, respectivamente, $p = 0,022$). El grupo PT y PN (5/19) fue semejante.

Conclusión

Aunque la n estudiada es escasa (nos planteamos aumentar la n en el futuro), estos resultados sugieren que los niveles de AMH disminuyen en la activación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Pensamos que AMH podría/puede ser un marcador para distinguir entre CPP y PT y podría valorar incluirse en la práctica clínica.

Figura 1.



SP2/d1d2-205 ADS

ANOMALÍA DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL 46,XX TESTICULAR POR TRANSLOCACIÓN DE SRY

González Llorens, N.; Campos Martorell, A.; Clemente León, M.; Yeste Fernández, D.

Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España.

Introducción

Las anomalías de la diferenciación sexual (DSD) engloban un amplio espectro de discordancias entre los criterios cromosómico, gonadal y fenotípico (genital) de los pacientes. Las DSD 46XX testiculares se caracterizan por la presencia de genitales internos y externos masculinos o ambiguos con testículos, azoospermia y ausencia de estructuras müllerianas. Aproximadamente el 80% de las personas con DSD testicular 46,XX son SRY (steroidogenic factor 1) positivos mediante técnica de FISH. En los pacientes SRY negativos se debe estudiar la duplicación de los genes *SOX9*, *WNT4* o mutaciones en *RSPO1*. El gen *SRY* es un factor crítico para la diferenciación de

la gónada en testículo. Está localizado en el brazo corto del cromosoma Y (Yp11.2), cercano a la región PAR1.

Un apareamiento meiótico desigual en la gametogénesis paterna puede producir una translocación del gen *SRY* al cromosoma X o en casos más raros se puede localizar en un autosoma. El gen *SRY* desencadena la cascada de diferenciación gonadal masculina, pero la ausencia de los otros genes del cromosoma Y como el AZF (azoospermia factor) da como resultado azoospermia e infertilidad. Habitualmente se diagnostican en la etapa reproductiva por infertilidad. También pueden presentar volumen testicular reducido (90%), mal descenso testicular, talla baja, ginecomastia, hipogonadismo hipergonadotropo.

Se describen dos casos clínicos de DSD 46XX con *SRY* positivo.

Descripción de casos/evolución

- Paciente 1: Neonato a término de 38 SG con diagnóstico prenatal de anomalía de la diferenciación sexual 46,XX con genitales masculinos normales. La amniocentesis descarta alteraciones en el gen *CYP21*. La exploración física neonatal es normal con pene de longitud 3 cm y testículos palpables en bolsa. Se realiza la técnica FISH que muestra una translocación del gen *SRY* en el brazo corto del cromosoma X. La analítica a los 2 años muestra: Lutropina < 0.1 U/L, Folitropina 0,25 U/L, inhibina B de 143 pg/mL y hormona antimülleriana (MIF) 130,6 ng/mL. A los 11 años, presenta inicio espontáneo de pubertad con Lutropina 0,77U/L, Folitropina 1,24 U/L, testosterona total 22,9 ng/dL e inhibina B 253 pg/mL. Actualmente, tiene 13 años, en la exploración física destaca G2P2 con un volumen testicular de 8mL bilateral y una talla 148,6 cm (-1,28 DE).
- Paciente 2: Paciente de 11 años de edad referido al servicio de endocrinología pediátrica por talla baja. Inicio espontáneo de la pubertad a los 13 años. A los 16 años y 9 meses presenta una talla de 158 cm (-2,3 DE) y en la exploración genital destaca un G4P3 con un volumen testicular de 12-15 mL. Analítica: Lutropina 11.36 U/L, Folitropina 13.74 U/L, testosterona total 793.23 ng/dL e Inhibina B 124 pg/mL. Cariotipo: 46,XX con translocación de SRY. Se solicita MIF 17.7 ng/mL. Por pérdida de seguimiento no se realiza espermiograma al finalizar la pubertad.

Conclusiones

Debemos pensar en la translocación del gen *SRY* en un paciente con cariotipo 46,XX y genitales externos e internos masculinos con gónadas palpables o no. Los pacientes previamente descritos, presentan

una examen físico normal con buena diferenciación genital, tamaño testicular menor al esperado por la edad y con talla normal o baja. Las analíticas muestran valores de función testicular normal (inhibina B y hormona antimülleriana).

SP2/d1d2-206 ADS

ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL 46,XY Y FENOTIPO FEMENINO: A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Ontoria Betancort, M.C.¹; García De Pablo, I.¹; Díaz Martín, C.¹; Portela Liste, A.²; García Cobaleda, I.¹; Martínez Bugallo, F.¹.

¹Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España; ²Hospital de Barbanza, A Coruña, España.

Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) o diferenciación sexual diferente (DSD) se caracterizan por una discordancia entre el sexo cromosómico, gonadal o genital, de origen congénito, causa generalmente genética y afectación heterogénea.

Caso 1. Recién nacida a término con peso adecuado a la edad gestacional, sin antecedentes gestacionales, perinatales, ni familiares de interés. Presenta genitales externos femeninos y gónadas palpables en labios mayores. Estudio hormonal en minipubertad: FSH: 0,53 mUI/mL, LH: 3,39 mUI/mL, testosterona total: 1,61 ng/mL, dehidrotestosterona: 0,33 ng/mL, 17β-Estradiol < 10 pg/mL, HAM > 21 ng/mL, inhibina B: 312 pg/mL, normalidad de los valores hormonales suprarrenales. Test de βHCG: testosterona total: 18,29 ng/mL, dehidrotestosterona: 0,33 ng/mL. Cariotipo 46,XY. Ecografía abdominal: testes de morfología conservada en labios mayores. Útero y ovarios no visualizados. Presencia de vagina distal. RM pélvica: teste derecho de 20 × 9 mm e izquierdo de 18 × 8 mm localizados en cordón espermático próximos al orificio inguinal superficial. No se identifican útero ni ovarios. Fondo de saco ciego entre uretra y recto compatible con vagina rudimentaria. Estudio genético: variante patológica c.2567G>A; p.Arg856His en hemizigosis en el exón 7 del gen *AR* (RefSeq: NM_000044). Madre portadora de la mutación en heterozigosis. Diagnóstico de Insensibilidad Completa a los Andrógenos (CASIS). Evolución: con 6 años de edad muestra un desarrollo psicosexual femenino correspondiente a su sexo asignado en el periodo neonatal

Caso 2. Niña de 12 meses de vida sin antecedentes personales ni familiares de interés, remitida a Cirugía Pediátrica y Endocrinología Infantil por fusión parcial de labios menores. En la exploración física existe un capuchón del clítoris aumentado de tamaño y labios menores fusionados que impiden la visión de la uretra e introito vaginal. Estudio hormonal: FSH: 1,23

mUI/mL, LH: 0,56 mUI/mL, testosterona total < 0,08 ng/mL, 17β-Estradiol < 10 pg/mL, HAM: 40,3 ng/mL, inhibina B: 312 pg/mL, normalidad de los valores hormonales suprarrenales. Test de β-HCG: escasa respuesta de la testosterona. Cariotipo 46,XY. Presencia de señal del gen *SRY*. Ecografía abdominal no valorable. RMN pélvica: estructura localizada en el compartimento medio de la pelvis entre vejiga y recto de 32 × 6 mm compatible con vagina en contigüidad con un útero rudimentario. No se identifican gónadas. A los 14 meses de vida se realiza apertura de labios menores con inspección de meato uretral y uretrovesical por cistoscopia, objetivándose vía urinaria sin alteraciones. La vaginoscopia objetiva fondo de saco ciego. Se realiza genitoplastia por sinus uretrovaginal bajo. A los 2 años de edad se identifican y resecan por laparoscopia, gónadas de aspecto dismórfico y conductos deferentes. Esta intervención se completa con una clitoridoplastia con resección de cuerpos cavernosos, disminución del capuchón y enterramiento del clítoris. La anatomía patológica muestra estructuras testiculares inmaduras. Estudio genético: variante probablemente patogénica c.1183_1185delGAG (p.Glu395del) en heterocigosis en NR5A1 (NM_004959.5) de origen materno. Diagnóstico: Disgenesia gonadal 46,XY. Evolución: en la actualidad, con 11 años de edad, tiene un desarrollo psicosexual femenino y no ha presentado alteraciones en la función suprarrenal. Aún no cumple criterios radiológicos que planteen iniciar terapia con estrógenos.

Conclusiones

Se presentan dos casos de DSD 46,XY con fenotipo femenino pero diferente presentación clínica, diagnóstico y actitud terapéutica. En este tipo de alteraciones es fundamental seguir un adecuado y secuencial protocolo diagnóstico. Gracias a los nuevos conocimientos en genética y evolución a largo plazo de estas pacientes, se pueden tomar decisiones en relación a una correcta asignación de género.

SP2/d1d2-207 ADS

DOCTORA: MI HIJA TIENE UNOS GENITALES EXTRAÑOS

Pozo García, E.; Pérez Hernández, A.; Román Del Río, M.D.M.; Jiménez Fernández, E.; Díaz Suárez, M.; Mier Palacios, M.

Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España.

Introducción

Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) abarcan un amplio espectro de discordancias entre los criterios cromosómicos, gonadal y fenotípico (genital) que definen la diferenciación sexual. En los últimos años, se aboga por el uso de una nueva nomenclatura, utilizando los términos Desarrollo sexual diferente (DSD) para referirnos a las ADS. Su diag-

nóstico y tratamiento requieren siempre un abordaje médico y psicosocial multidisciplinar.

Caso clínico

Paciente de 4 años y 7 meses que acude a la consulta de endocrinología por presentar hipertrofia de clitoris detectada en control de niño sano.

Como antecedentes personales destaca: pretérmino de 29 semanas con somatometría normal al nacimiento; seguimiento en cardiología por miocardiopatía hipertrófica obstructiva septal, estenosis pulmonar leve ya resuelta e insuficiencia mitral leve. Desarrollo psicomotor normal. A la exploración se objetiva clitoromegalia, con clitoris cuasi peneano con meato uretral en cara ventral. Fusión parcial de labios menores. No presenta escrotalización de labios mayores ni se palpa gónada en ellos (grado II-III según escala de Prader virilización). Somatometría adecuada a la su edad (peso p27 -0,62 DE, talla p17 -1 DE) y tensión arterial normal. Se realiza:

- Cariotipo en sangre periférica: 46,XX.
- Analítica con perfil hidroelectrolítico, tiroideo, gonadal, suprarrenal, inhibina B y hormona antimülleriana normales para su edad y sexo.
- Ecografía y RMN abdominopélvica sin hallazgos patológicos, con estructuras de morfología y tamaños adecuados a su edad. Hallazgo casual de quiste radicular D9D10.
- Estudio genético: se detecta variante patogénica en gen *RIT1* en heterocigosis causante de Síndrome de Noonan tipo 8, de herencia autosómica dominante, con origen de novo.

Conclusiones

La prevalencia estimada del síndrome de Noonan (SN) al nacimiento oscila entre 1:1.000 y 1:2.500. Este síndrome cursa con una variabilidad clínica y genética importante, que requiere una actuación interdisciplinar y un seguimiento protocolizado.

El SN de tipo 8 con mutación de *RIT1*, se caracteriza por rasgos faciales distintivos y una alta incidencia

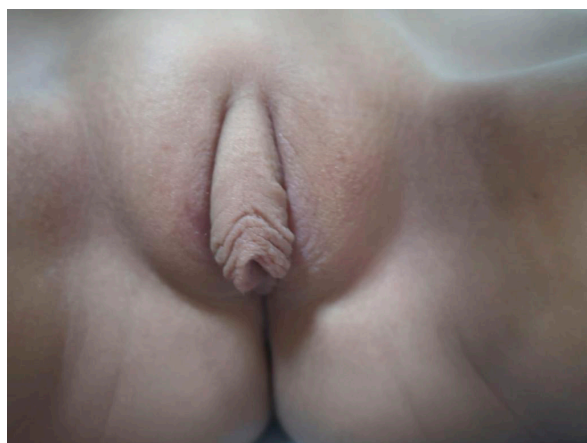


Figura 1.

de defectos cardíacos congénitos y miocardiopatía hipertrófica, junto a baja incidencia de talla baja, como en nuestro caso. Algunos pueden tener discapacidad intelectual, afectación cutánea y mayor frecuencia de síndromes mieloproliferativo. Aunque el SN de tipo 8 no se ha relacionado hasta la fecha con la presencia de genitales ambiguos, otras rasopatías, como el síndrome de Leopard, sí.

SP2/d1d2-208 ADS

NUEVOS HORIZONTES GENÉTICOS EN EL ESTUDIO DE LAS ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Portal Buenaga, M.; Naranjo González, C.; Bertholt Zuber, M.L.; Alonso Rubio, P.; Castañares Saiz, M.; Palenzuela Revuelta, I.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

Introducción

Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) engloban un amplio grupo de trastornos congénitos en los que existe una discordancia entre el sexo cromosómico, gonadal y anatómico. Su forma de presentación es variada y puede tener lugar en diferentes etapas del desarrollo.

Se presentan 2 casos de ADS de sexo fenotípico femenino y cariotipo 46,XY con diferente diagnóstico genético que se manifestaron en edad puberal con un hipogonadismo primario.

Descripción del caso

Caso 1: Paciente de 14 años con antecedente de retraso del desarrollo psicomotor remitida a la consulta de endocrinología infantil por retraso puberal. A la exploración física destaca obesidad, facies redondeada, orejas rotadas, cuello alado y tórax ancho; Tanner I, genitales externos femeninos normoconfigurados. Analítica sanguínea: FSH 74.4 UI/L, LH 24.3 UI/L, 17-beta-estradiol 23.2 ng/L; hiperlipidemia e hiperglucemia (146 mg/dL), HbA1c 7.2 %, anticuerpos DM1 negativos. Edad ósea acorde a la cronológica. En ecografía abdominal no se observa útero ni ovarios. Se amplía estudio con resonancia magnética pélvica en la que se objetiva marcada hipoplasia de los dos tercios superiores de la vagina, cervix y útero -que es prepuberal-, sin visualizarse anejos. Cariotipo 46 XY. Se solicita estudio genético identificándose una deleción terminal categorizada como variante patogénica en la region cromosómica 9p24.3-p24.1 asociada al síndrome de microdeleción 9p, que implica a los genes *DMRT1* y *DMRT2*, y que explicaría el fenotipo de la paciente, el retraso psicomotor y la disgenesia gonadal. La paciente tiene actualmente 15 años y mantiene adecuado control glucémico con dieta y ejercicio, pendiente de plantear posibilidad de inicio de estrogenización.

Caso 2: Niña de 10 años remitida por hipogonadismo hipergonadotropo detectado de forma casual en estudio de dolor abdominal. La familia refiere disminución de la velocidad de crecimiento en los últimos dos años, sin otra clínica. A la exploración destaca cuello ancho, orejas de implantación baja y mamilas separadas. Talla: -0.42 SDS. No telarquia ni axilarquia, pubarquia II-III, genitales externos femeninos normales. En analítica sanguínea FSH 107 UI/L, LH 19 UI/L y 17-beta-estradiol 19 ng/L; TSH 7.50 mU/L y T4L 1.5 mU/L, anticuerpos antitiroideos negativos. Edad ósea acorde. En ecografía abdominal se objetiva útero prepuberal hipoplásico, ovario derecho de volumen normal y contralateral disminuido de tamaño; hallazgo incidental de posible poliesplenía confirmada mediante resonancia magnética. Cariotipo 46 XY. En el estudio genético se identifica la mutación en heterocigosis no previamente descrita c.893dupT en el gen *NR5A1*, el cual codifica un factor de transcripción que controla la actividad de varios genes relacionados con el desarrollo gonadal y de las glándulas suprarrenales, y en el que variantes patogénicas se asocian a reversión sexual. La paciente tiene en este momento 11 años y ha iniciado terapia hormonal estrogénica.

Conclusiones

Ante la sospecha de una ADS es preciso la realización de unas pruebas complementarias básicas que determinarán los estudios posteriores.

Por el momento, no se ha planteado en ningún caso la gonadectomía profiláctica precoz, lo cual es objeto de discusión en estos pacientes; requiriendo esta decisión la consideración de factores importantes como son la función de la gónada y su riesgo de malignización.

En los casos descritos se pone de manifiesto el papel fundamental de los métodos de análisis genético de alto rendimiento en el diagnóstico de estos procesos mediante la identificación de nuevas mutaciones y el abordaje del estudio de los pacientes de forma global.

SP2/d1d2-209 Hipotálamo-hipófisis DIABETES INSÍPIDA CENTRAL EN PEDIATRÍA. SERIE CLÍNICA EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL

Soler Febrer, B.; Rodríguez Zaragoza, N.; Gallardo Pameyro, R.; Arasa Panisello, F.; Genaró Jornet, P.; Vidiella Sánchez, N.

Hospital Verge de la Cinta, Tortosa, España.

Introducción

La diabetes insípida es un síndrome caracterizado por poliuria-polidipsia (PP) asociado a la producción de gran cantidad de orina diluida, secundario a una

disminución de la secreción (central) o acción (nefrogénica) de la hormona antidiurética. Es una enfermedad poco frecuente con una incidencia baja en la población general.

Se presenta una serie clínica de pacientes con diabetes insípida central (DIC) seguidos en nuestra consulta de Endocrinología pediátrica entre 01/01/2013 y 01/01/2023.

Descripción del caso

Caso 1. Lactante varón de 12 meses sin antecedentes patológicos. Padre y abuelo paterno afectados de DIC por mutación en el gen *AVP-NFII+*. Valorado por estancamiento ponderal y PP de un mes de evolución. Exploración física normal, peso en -2,15 DE. Analítica sanguínea basal y de orina normal. No se realiza test de restricción hídrica (TRH). Se extrae muestra para estudio genético y se inicia tratamiento con desmopresina intranasal. Se confirma el diagnóstico genético de DIC.

Caso 2. Lactante varón de 16 meses sin antecedentes patológicos ni familiares. Derivado por PP de 15 días de evolución. Exploración física normal. Analítica sanguínea normal y osmolaridad urinaria baja. El TRH se suspende a las 12 horas mostrando aumento parcial de la osmolaridad urinaria por lo que se realiza test de desmopresina con aumento <50%. Se orienta de DIC parcial iniciándose tratamiento con desmopresina intranasal. RMN craneal no patológica. Se repiten pruebas de imagen seriadas siendo normales.

Caso 3. Niña de 12 años sin antecedentes patológicos ni familiares. Valorada por PP de 2 meses de evolución. Exploración física, analítica sanguínea y analítica urinaria normal. Se realiza TRH mostrando a las 7 horas estabilidad de osmolaridad plasmática y urinaria. Se administran 4 mcg de desmopresina subcutánea, objetivando un aumento significativo de la osmolaridad urinaria. Se orienta de DIC y se completa estudio con RMN craneal que muestra histiocitosis localizada. Se inicia tratamiento con desmopresina intranasal y se deriva a centro de tercer nivel.

Caso 4. Niño de 6 años y 9 meses sin antecedentes patológicos ni familiares. Derivado por PP de un mes y medio de evolución. Analítica sanguínea inicial normal y osmolaridad urinaria baja. Se realiza TRH durante 6 horas objetivándose osmolaridad en plasma elevada y osmolaridad urinaria baja. A continuación, se administra desmopresina subcutánea 2,5 µg (0.1 µg/kg) incrementando significativamente la osmolaridad urinaria. Se orienta de DIC y se completa estudio con RMN que muestra ausencia de hiperseñal en neurohipófisis. Se inicia tratamiento con desmopresina sublingual y se repiten de forma seriada pruebas de imagen siendo normales.

Tabla I.

| Datos generales | | | | | Analítica basal | | | | | Test restricción hídrica | | | Test desmopresina | Tratamiento | Diagnóstico final | |
|-----------------|------|------------------|-----------------|------------------|--------------------------|-------------------|--------------------|---------------------|----------------|--------------------------|-----------------|----------------------|-------------------------|--------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| Paciente | Sexo | Edad al dx | Peso al dx (kg) | Talla al dx (cm) | Glucemia inicial (mg/dl) | K inicial (mEq/L) | Na inicial (mEq/L) | Osm plasma (mOsm/L) | Densidad orina | Osm orina (mOsm/L) | Na máx. (mEq/L) | plasm. máx. (mOsm/L) | Osm orina máx. (mOsm/L) | Osm orina (mOsm/L) | | |
| Caso 1 | H | 12 meses | 8 (-2.15DE) | 76 (-0.14DE) | 76 | 5.1 | 137 | 274 | - | 287 | - | - | - | - | Desmopresina intranasal 10µg/24h | DIC alteración genética |
| Caso 2 | H | 16 meses | 11,2 (+0.28DE) | 81,5 (0.18DE) | 78 | 3.9 | 138 | 278 | 1005 | 68 | - | - | 474 | 663 | Desmopresina intranasal 5µg/12h | DIC parcial |
| Caso 3 | M | 12 años | 47 (0.18DE) | 162 (1.56DE) | 89 | 3.9 | 138 | 280 | - | 231 | 143 | 286 | 286 | 532 | Desmopresina intranasal 12µg/24h | DIC Histocitocel localizada |
| Caso 4 | H | 6 años y 9 meses | 25 (+0.2DE) | 122 (0.07DE) | 87 | 4.2 | 139 | 292 | 1001 | 61 | 148 | 308 | 138 | 656 | Desmopresina sublingual 120µg/12h | DIC |

M: mujer, H: hombre, dx: diagnóstico, Osm: osmolaridad, Na: sodio, K: potasio, máx: máximo, DIC: diabetes insípida central, plasm: plasmática

La somatometría, los resultados de las analíticas y de los tests de los pacientes se incluyen en la tabla anexada.

Conclusiones

La PP es un motivo de consulta muy frecuente. Descartada la diabetes mellitus tipo 1, se debe considerar la polidipsia primaria y la diabetes insípida central o nefrogénica. Inicialmente, si se confirma la presencia de PP debe realizarse el TRH bajo monitorización estricta para el diagnóstico etiológico. La causa más frecuente de DIC es la idiopática (50%), una vez descartados los tumores intracraneales, daño hipóxico-isquémico, infecciones SNC, post neurocirugía o TCE, neurohipofisitis linfocitaria, fármacos y causas congénitas. Si no se encuentra etiología, deben realizarse pruebas de imagen seriadas. La dosis de desmopresina necesaria para cada paciente es muy variable, depende de la vía de administración y de la respuesta clínica de cada paciente.

SP2/d1d2-210 Hipotálamo-hipófisis DIABETES INSÍPIDA CENTRAL Y TEMBLOR

Segovia Ortí, R.¹; Gastón Téllez, R.¹; Mateu Beitia, V.¹; Rosenova Ivanova, R.¹; Herrero García, A.²; Julve Chover, N.¹.

¹Hospital IMED Valencia, Valencia, España; ²Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

Introducción

No es el temblor el síntoma que suela hacernos pensar en una diabetes insípida central (DIC), pero fue el motivo de consulta que nos llevó al diagnóstico en el caso que presentamos.

Descripción del caso

Varón de 12 años que consulta en urgencias por temblores generalizados desde hace 10 días, más intensos en las últimas 24 horas. Asocia náuseas y un vómito aislado. No ingesta de medicamentos. Refiere desde hace 2 meses polidipsia (de hasta 6 litros diarios) y poliuria.

Como antecedentes de interés, nacido pretérmino de 35 semanas, ingresó por distrés respiratorio y he-

morragia intraventricular grado I. Madre con diabetes tipo 1, padre sano, no consanguinidad. Somatometría con peso en percentil 77 y talla en percentil 87, constantes normales, no dismorfias, Tanner V, resto exploración anodina.

Al ingreso presenta mioclonías generalizadas con temblor distal de extremidades. La gasometría muestra sodio de 143 mmol/l, calcio 9.8 mg/dL, glucemia y resto de iones normales. Se realiza test de restricción hídrica, presentando a las 3 h natremia de 149 mmol/l, osmolaridad 315 mmol/kg, sincrónicas a densidad urinaria <1005 y osmolaridad 139 mmol/kg.

Se administra desmopresina 1 mcg i.v., con descenso de la natremia a 137 mmol/l y osmolaridad urinaria 700 mmol/kg a las 8 h, lo que confirma la sospecha clínica de DIC.

Tras corrección de natremia y rehidratación presenta remisión completa de los movimiento anormales. Se pasa a desmopresina oral, ajustando dosis hasta diuresis aproximada de 1500 mL/día, balances neutros y natremias estables, al alta desmopresina 60 - 0 -120 mcg.

Durante el ingreso se realiza estudio con RM hipofisaria mostrando ausencia de neurohipofisis, ausencia de lesiones supraselares, tallo hipofisario centrado de tamaño normal y ausencia de masas; RM cerebral que presenta alteraciones de la señal en la sustancia blanca periventricular adyacente a ambos atrios ventriculares sin edema circundante, resto anodino; ecografía renal y función tubular normales; estudio hormonal central normal salvo TSH 5.4 mcUI/mL con T4 normal y testosterona 1007 ng/dL (normal < 942 ng/dL), con FSH y LH normales; enolasa neuronal ante la posibilidad de hipofisitis autoinmune normal; bHCG y AFP negativas; estudio oftalmológico y audiometría normales (por posibilidad de síndrome de Wolfram).

En consulta externa, se reajusta desmopresina según diuresis, presenta controles de natremia y orina normales en todo momento, se constata normalización de testosterona y TSH, Ac antitiroideos ne-

gativos. Estudio genético de diabetes insípida, pendiente.

Al mes y medio del debut, reaparece un temblor intencionado en manos. Se repite estudio hormonal, AFP, bHCG y cobre normal. Es valorado en consulta externa de neuropediatría, donde refieren haber apreciado temblor de manos desde hace un año y temblor generalizado un mes antes del diagnóstico de DIC. Asocia problemas atencionales y dislalia puntual desde el diagnóstico. En consulta se objetiva temblor de reposo en manos, resto de exploración neurológica normal. Solicitadas RM cerebral-hipófisis de control, EMG-VCN de miembros superiores, EEG y valoración neuropsicológica, pendientes en el momento actual.

Conclusiones

La particularidad del caso presentado es el diagnóstico de una diabetes insípida por la consulta por temblores/mioclónias, pudiendo pensar que la hipernatremia fuera el mecanismo etiopatogénico. Sin embargo, la evolución posterior y una buena anamnesis ponen de manifiesto dos patologías, aparentemente independientes, quizá interrelacionadas. Las mioclónias y espasmos musculares son síntomas ocasionalmente descritos en el síndrome de Wolfram. Esperemos los resultados genéticos y la evolución pueda llevarnos al diagnóstico etiológico del caso descrito.

SP2/d1d2-211 Hipotálamo-hipófisis DIABETES INSÍPIDA IDIOPÁTICA: MÁS ALLÁ DEL DIAGNÓSTICO INICIAL

Puerto-Carranza, E.¹; Campos Martorell, A.²; Albaladejo Moreno, R.¹; Laguillo Sala, G.¹; Vázquez Méndez, J.E.²; López-Bermejo, A.¹.

¹Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, España; ²Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España.

Introducción

La diabetes insípida es una enfermedad poco frecuente en la edad pediátrica y en la mayor parte de los casos es adquirida y de origen central (DIC). La causa más frecuente de DIC adquirida son los procesos tumorales y las formas idiopáticas representan entre un 20-50% de los casos, según las series. La hipofisitis autoinmune es una causa rara de diabetes insípida e implica un diagnóstico de exclusión con una RMN cerebral sugestiva y déficit de ACTH y TSH como afectación hormonal más habitual, aunque puede manifestarse con diabetes insípida en el caso de tener afectación predominante del tallo hipofisario. Los autoanticuerpos antihipófisis son poco sensibles y específicos. Presentamos el caso de un niño de 6 años con diagnóstico inicial de DIC idiopática que con la evolución se ha diagnosticado de hipofisitis autoinmune.

Descripción del caso y evolución

Niño de 6 años que acude a urgencias por poliuria y polidipsia de una semana de evolución. No destacan antecedentes personales ni familiares de interés y presenta una exploración física normal. Ingresa en la planta de pediatría para realizar estudio resultando la prueba de restricción hídrica compatible con DIC y se inicia tratamiento con desmopresina oral con buena respuesta. Se estudian marcadores tumorales en sangre y el resto de las hormonas hipofisarias que son normales. La RMN cerebral muestra ausencia de la hiperseñal típica de la neurohipófisis. El control por RMN a los 4 meses pone en evidencia un engrosamiento del tallo hipofisario con extensión a la neurohipófisis. Se descarta el diagnóstico de DIC idiopática y se deriva al paciente al centro de referencia. Se completa el estudio con marcadores tumorales en LCR, que son negativos y se amplía el estudio de imagen que no presenta lesiones osteolíticas pudiéndose descartar los diagnósticos de disgerminoma e histiocitosis. El control hormonal muestra TSH 3.5 mU/L, T4L 0.59 ng/dL, cortisol 6.4 mcg/dL e IGF-I 70 ng/mL. Se descarta insuficiencia suprarrenal con test de estímulo de ACTH y se inicia tratamiento con levotiroxina. Se orienta como posible hipofisitis autoinmune y se decide mantener un tratamiento conservador mediante seguimiento clínico, analítico y radiológico, suplementando los déficits hormonales hallados. A los 7 meses del inicio de la clínica, la RMN cerebral muestra una posible disminución del tamaño de la hipófisis. Asimismo, se observa un descenso de la velocidad de crecimiento, motivo por el cual se plantea la posibilidad de tratamiento con GH, pendiente de iniciar si persiste estabilidad o mejora de la imagen radiológica.

Conclusiones

La diabetes insípida de causa idiopática es poco frecuente en la edad pediátrica y precisa un seguimiento periódico para descartar lesiones orgánicas subyacentes. La hipofisitis autoinmune es una entidad rara cuyo diagnóstico tiene que ir acompañado de un seguimiento estricto. No existen estudios concluyentes en cuanto al tratamiento en la edad pediátrica pero el manejo conservador y la suplementación de los déficits hormonales constituye una buena alternativa. Se indica el tratamiento con corticoides cuando existe sintomatología por compresión.

SP2/d1d2-212 Hipotálamo-hipófisis HIPERNATREMIA EN UN LACTANTE CON PAUSAS DE APNEA

Mora Palma, C.; Escudero Reina, L.; Moreno De Guerra Beato, T.; Guerrero Fernández, J.; Salamanca Fresno, L.; González Casado, I.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

El estudio de la hipernatremia en un lactante puede ser complicado, al ser difícil de cuantificar la diuresis. La causa más frecuente es la ingesta insuficiente. Sin embargo, si asocia otros signos de disfunción hipofisaria, debemos descartar diabetes insípida.

Descripción del caso

El caso que presentamos es el de un lactante de 43 días de vida trasladado a un hospital terciario para estudio por pausas de apnea. Como antecedentes familiares de interés, sus padres son primos hermanos, cuyo hijo primogénito con retraso psicomotor y micropene, falleció con 3 meses por causa no aclarada. El parto fue a término con peso y longitud acordes con Apgar 4/6. Al nacer se objetivan episodios de apnea de hasta 30 segundos de duración con desaturación y en ocasiones bradicardia (una vez asocia hipoglucemia 12 mg/dL que no vuelve a repetirse). Inicialmente se repiten 1-2 veces al día, pero su periodicidad se reduce con el paso del tiempo. En hospital de origen se descartan causas cardiológicas (únicamente foramen oval permeable), metabólicas y neurológicas (ecografía cerebral, resonancia magnética y EEG sin alteraciones). Otros estudios: ecografía de abdomen (megauréter derecho), estudio molecular (array-CGH normales, resultados negativos para síndrome de Prader Willi y síndrome de Ondine) y estudio endocrinológico ante la presencia de micropene que detecta un hipogonadismo hipogonadotropo. A la exploración física presenta micropene, testículo derecho pequeño (<1 cc), testículo izquierdo no palpable en bolsa escrotal.

Evolución

A su llegada a nuestro hospital, con 1 mes y medio, se realiza una nueva evaluación del eje hipotálamo-hipofisario, donde se objetiva hipernatremia con osmolalidad urinaria disminuida y plasmática aumentada: sodio 150 mmol/L, osmolalidad en suero 310 mOsm/kg, osmolalidad orina 107 mOsm/kg, sodio urinario 10.9 mmol/L. Se objetiva hipogonadismo hipogonadotropo ya conocido con FSH <.3 mUI/mL, LH <.07 mUI/mL y testosterona 0.29 ng/mL. Como pruebas de imagen se solicitan una ecografía testicular con tamaño reducido de 0.1 cc y una RM cerebral que muestra una silla turca y glándula hipofisaria de tamaño reducido, con ausencia de neurohipófisis y tallo completo pero adelgazado. Ante sospecha de diabetes insípida central se decide ensayo terapéutico con desmopresina sublingual a dosis de 4 mcg cada 12 horas (2 mcg/kg/día), que logra una cuasi normalización de los sodios plasmáticos. Además, se inicia tratamiento sustitutivo con beta HCG 250 UI y FSH alfa recombinante 37.5 UI subcutáneas 2 veces a la semana. Presenta un aumento del tamaño testicular y del pene, aunque no descenso testicular izquierdo y se ajusta beta HCG según niveles de testosterona. Posteriormente presenta patrón de hipotiroidismo central (TSH 5,87 µUI/mL, T4 libre 0,67 ng/dL), por lo que se inicia tratamiento con levotiro-

xina. Con 4 meses presenta una hipoglucemia de 53 mg/dL con cetonemia negativa. Se realiza test de ayuno durante 9 horas sin presentar hipoglucemias. Ante el riesgo de presentar insuficiencia suprarrenal secundaria se realizó test corto de ACTH normal. Se repite la genética presentando una variante en el gen *PHOX2B* en heterocigosis heredado del padre identificada como benigna, sin otros hallazgos.

Conclusiones

Ante un paciente con apneas centrales y alteraciones hipofisarias habría que tener en cuenta dentro del diagnóstico diferencial el síndrome de ROHHAD, aunque uno de los limitantes en nuestro caso es la edad del paciente. Otras posibilidades son el síndrome de hipoventilación central congénita (cambios patogénicos en gen *PHOX2B*) o el síndrome de Prader-Willi.

SP2/d1d2-213 Hipotálamo-hipófisis MACROADENOMA HIPOFISARIO COMO CAUSA DE GALACTORREA

Díaz Martín, C.¹; García De Pablo, I.¹; Ontoria Betancort, C.¹; Dorta Pérez, I.J.¹; Portela Liste, A.².

¹Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España; ²Hospital da Barbanza, Oleiros (Ribeira), España.

Introducción

La hiperprolactinemia es una entidad poco frecuente en pediatría. Sus causas pueden ser fisiológicas (como el embarazo, estrés o ejercicio físico), farmacológicas (antipsicóticos, antidepresivos o antihipertensivos) o patológicas (por causa tumoral (prolactinomas o tumores compresores del tallo hipofisario) u otras patologías como hipotiroidismo o síndrome de ovario poliquístico). La hiperprolactinemia secundaria a adenoma hipofisario cursa en la infancia con retraso puberal, amenorrea y galactorrea, así como síntomas secundarios al tumor, como cefalea y problemas visuales, siendo más rara la apoplejía hipofisaria. Para diagnosticar la hiperprolactinemia se requiere un análisis en condiciones óptimas evitando un falseamiento de datos por el estrés de la venopunción, así como una prueba de imagen. Los fármacos agonistas dopaminérgicos constituyen el tratamiento de elección en los prolactinomas, reservándose la cirugía para casos con mala respuesta al tratamiento médico.

Descripción del caso/evolución

Paciente mujer de 14 años que es derivada a consultas de endocrinología pediátrica por galactorrea e hiperprolactinemia. No presenta antecedentes personales ni familiares de interés, ni toma fármacos. Refiere cuadro de un año de evolución de galactorrea bilateral intermitente, aumento de peso y cefalea occipital opresiva, con frecuencia de 2-3 veces por semana, que cede con analgesia, y que no se

acompaña de signos de alarma. Niega problemas de visión. Presentó la menarquia a los 10 años y tiene ciclos regulares. La exploración física fue normal salvo sobrepeso, presentando estadio Tanner V. En control analítico se objetiva elevación de prolactina con valor de 101 ng/mL, con tiempo de recuperación del 76%, siendo el resto de las hormonas normales.

Al mes de su consulta (pendiente de completar estudio ambulatorio), acude al hospital por episodio de cefalea intensa durante el ejercicio, asociada a náuseas, somnolencia, bradipsiquia y bradilalia. En la exploración física persiste bradipsíquica y bradilálica, siendo el resto de la exploración neurológica normal. La cefalea desaparece con analgesia y posteriormente la clínica neurológica, de forma espontánea. Se realiza analítica, tóxicos en orina y ECG, que fueron normales. Se completa estudio con TAC craneal en el que destaca aumento del tamaño hipofisario, sin poder descartarse hipofisaria. Se decide ingreso y se inicia tratamiento corticoide. Se realiza curva de prolactina presentando valores elevados (103.77-106.54 ng/mL), siendo el resto de las hormonas hipofisarias normales, incluyendo cortisol en prueba de hipoglucemia insulínica tras suspensión de tratamiento farmacológico. En resonancia magnética se objetiva una lesión selar de 13 × 13 × 12 mm, con signos de sangrado intraselar, siendo compatible con apoplejía hipofisaria subaguda. Se diagnostica de macroadenoma hipofisario no funcionante, iniciándose tratamiento con cabergolina a dosis de 0.25 mg/semana. Presenta evolución adecuada, con disminución de la cefalea y galactorrea, pendiente de seguimiento en consultas.

Conclusiones

La hiperprolactinemia secundaria a un tumor hipofisario es poco frecuente en pediatría. Ante la clínica compatible se realizó un estudio analítico y resonancia magnética. Dada la sospecha de apoplejía hipofisaria en prueba de imagen se inició tratamiento corticoide, pero siendo la sospecha clínica baja ante normalidad del resto de hormonas hipofisarias, se suspendió y se comprobó normalidad del cortisol en test de estímulo. Se inició tratamiento con cabergolina, ya que los agonistas dopaminérgicos logran, en la mayoría de los casos, reducir el tamaño tumoral y restaurar la función hormonal. Tras el inicio del tratamiento se requiere un seguimiento estrecho analítico y de imagen, pudiéndose finalizar el tratamiento tras dos años de buena evolución y pruebas dentro de la normalidad.

SP2/d1d2-214 Hipotálamo-hipófisis MACROPROLACTINOMA COMO CAUSA DE RETRASO PUBERAL

Mesas Aróstegui Aróstegui, M.A.¹; Sierra Gutiérrez, P.².

¹Hospital Alta Resolución de Guadix, Guadix, España;

²Hospital HLA El Ángel, Málaga, España.

Introducción

El retraso puberal es una situación frecuente. Se define como ausencia de pubertad a los 13 años en mujeres y 14 años en varones. La causa más frecuente es el RCCD, pero no hay que olvidar otras causas menos frecuentes, como el hipogonadismo hipogonadotropo adquirido, secundario a lesiones hipotálamo-hipofisarias por compresión, infiltración o destrucción. En estos casos, la sintomatología suele ser más tardía, asociando déficit hormonales hipofisarios, fallo en el crecimiento o trastornos visuales.

Descripción del caso

Paciente de 16 años derivado por retraso puberal y sobrepeso.

Inicio de cambios en sudoración y pubarquia, no axilarquia ni aumento del volumen testicular. Crecimiento lento en los últimos dos o tres años. Aportan edad ósea: 13 años.

Antecedentes familiares: Padre: T: 185 cm, pubertad retrasada, obesidad troncular. Madre: T: 160 cm, menarquia 14 años, sana. GAV: 3-0-3 (dos hermanos sanos). Antecedente de DM tipo 2 en línea paterna.

Antecedentes personales: RNAT (39+5 SG), PRN 3.450 g (0.20 DE), LRN: 52 cm (+1.04 DE), parto eutócico. No enfermedades previas.

A la exploración: Peso: 70 kg (0.36 DE). Talla: 161 cm (-1.63 DE). IMC: 27.01 % (1.44 DE), perímetro abdominal: 102 cm (4.31 DE). TAS/TAD; 115/75 mmHg. Talla diana: 179 ± 5 cm (0.24 DE). Obesidad troncular. Tanner I (G1-P2-A1), testes 3 mL en bolsas, pene enterrado, normal, ginecomastia bilateral con adipomastia.

Se solicita: Hemograma y bioquímica: normal, HbA1c 4.9%, insulina e índice HOMA normal, Ig A normal, Ig A antitransglutaminasa negativo, función tiroidea normal, IGF-1 e IGFBP3 normal. Función hipófiso-gonadal: LH 0.79 UI/mL, FSH 1.74 UI/mL, testosterona total 0.56 ng/dL, PRL: 2.689,56 mcg/L (VN 3-14,7).

Con la sospecha de macroprolactinoma se solicita RMN de hipófisis con contraste observado lesión supra e intraselar lobulada (2,9 × 3,5 × 3,1 cm), de aspecto sólido, que se extiende al seno esfenoidal e invade el seno cavernoso izquierdo, sin desplazamientos del quiasma óptico.

Rehistoriándolo, refiere algún episodios de cefalea, y en una ocasión notó alteración visual unas horas. Nunca había notado galactorrea.

Evolución

Se realiza Campimetría por confrontación normal y fondo de ojo normal.

Se inicia tratamiento con cabergolina 0,5 mg/semana, aumentando posteriormente a 1 mg/semana. Se valora en Neurocirugía, que decide actitud expectante.

A los 3 meses, control analítico con PRL 178 mcg/L y a la exploración, aumento del volumen testicular a 4 mL.

Se aumenta cabergolina a 2 mg/semana.

A los 6 meses, en la exploración: Peso: 75 kg (0.65 DE), Talla: 166.5 cm (-1.04 DE). IMC: 27.05 % (1.43 DE). V. crec.: 13.3 cm/año: (19.12 DE). Tanner II (G2-P3-A2), testes 6 mL.

Y en control analítico: testosterona total 1,25 ng/mL, LH 1,92 UI/mL, FSH 2,4 UI/mL, Prolactina 52 mcg/L (3,46-19,4).

Se hace control de RMN cerebral: reducción de la lesión más del 50%, 0,7 × 0,7 × 2,8 cm, disminución de la invasión del seno cavernoso izquierdo

Conclusiones

Los adenomas hipofisarios son frecuentes en población adulta, pero en pediatría es raro (< 3% de tumores SNC).

Pese a la benignidad habitual, asocian alta morbilidad por su proximidad a estructuras vitales. Suelen diagnosticarse por alteraciones visuales o neurológicas por efecto masa y, menos frecuentemente, por asociar disfunción hipotalámica o hipofisaria como en este caso.

El tratamiento inicial es médico, con agonistas dopaminérgico, con alta tasa de éxitos.

La cirugía se reserva para prolactinomas hemorrágicos, afectación del quiasma óptico, o falta de respuesta al tratamiento.

SP2/d1d2-215 Hipotálamo-hipófisis PANHIPOPITUITARISMO CONGÉNITO, A PROPÓSITO DE UN CASO

Remedios Mateo, L.; Corredor Andrés, B.

Hospital Universitario Toledo, TOLEDO, España.

Introducción

El hipopituitarismo congénito es una alteración poco frecuente, con una incidencia estimada de 1:3000 y 1:4000 nacimiento. Los neonatos con esta enfermedad, pueden estar asintomáticos o presentar síntomas inespecíficos que incluyen hipoglucemia, letargia, apnea, ictericia, colestasis neonatal, convulsiones, dificultad para la alimentación, hiponatremia, sepsis o shock, y en algunos casos, anomalías

anatómicas como malformaciones craneofaciales o apariencia sindrómica.

Las mutaciones en genes implicados en el desarrollo de estadios tempranos de la hipófisis, tienden a resultar en formas sindrómicas de hipopituitarismo en asociación con otros defectos congénitos y anomalías de la línea media.

Descripción del caso

Se describe el caso de un recién nacido de peso adecuado a la edad gestacional sin antecedentes perinatales de interés. Parto por cesárea por registro cardiotocográfico alterado, APGAR 8/9. Ingresó en neonatos a las 12 horas de vida por episodio de atragantamiento con posterior dificultad respiratoria y cianosis perioral. Se objetiva fenotipo peculiar con anomalías faciales (microftalmos marcado, hipertelorismo y micrognatia), poca actividad espontánea con disminución del tono axial y dificultades para la succión de leche.

Presentaba además un soplo sistólico II/VI en BEI e hipoxemia mantenida precisando soporte respiratorio. Se realiza ecocardiograma compatible con hipertensión pulmonar suprasistémica y a los 21 días de vida se inicia tratamiento con sildenafil por persistencias de presiones pulmonares elevadas. En controles analíticos realizados durante el ingreso presenta hiponatremia con sodio mínimo de 125.7 mmol/l sin otras alteraciones iónicas.

En los estudios iniciales destacaba una glucosa de 25 mg/dL, a pesar de tener aportes de glucosa parenterales de 11 mg/kg/min. Ante los hallazgos encontrados se recogieron muestras biológicas para el estudio de errores innatos del metabolismo y microbiológico (que fueron normales), cariotipo (46,XX) y estudio hormonal: prolactina < 49 ng/mL (8.7-30), cortisol 0,01 µg/dL (3.7-19.4), T4L 0,4 ng/dL (0.930- 1.700), TSH 5,9 µUI/mL (0.270- 4.200), IGF-I < 33.7 ng/mL (28-131), FSH y LH 0 mU/mL y estradiol <10 pg/mL. Se realizó una resonancia magnética nuclear (RMN) donde se observó una agenesia de adenohipófisis con tallo hipofisario hipoplásico y neurohipófisis ectópica que confirmó el diagnóstico. Se realizó un estudio de secuenciación NGS negativo, lo que no excluye causa genética dado el fenotipo del paciente.

Se inició tratamiento sustitutivo con hidrocortisona i.v. (dosis inicial 18 mg/m²) y posteriormente se añadió tratamiento con levotiroxina oral, continuando con una dosis de mantenimiento de hidrocortisona oral de 11 mg/m², con evolución favorable hasta el alta.

Continuó su seguimiento en consulta con controles clínicos y analíticos dentro de la normalidad, pendiente de iniciar a los 12 meses de vida tratamiento con hormona de crecimiento.

Conclusión

El desarrollo embrionario de la región hipotálamo-hipofisaria es un complejo proceso en el que intervienen multitud de genes. El espectro fenotípico resulta marcadamente heterogéneo, con casos de hiposecreción hormonal aislada, casos asociados a fenotipos sindrómicos complejos y variados, casos de disfunción progresiva, de varios ejes... Gracias a los avances de la genética, los espectros clínicos se amplían a medida que somos capaces de identificar la base molecular de los pacientes con hipopituitarismo.

SP2/d1d2-216 *Genética*

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO Y RETRASO INTELECTUAL. ¿ESTAMOS INFRATRANDO?

Torres Rico, M.; Pérez Hernández, A.; Pozo García, E.; Jimenez Fernandez, E.; Roman Del Rio, M.M.; Mier Palacios, M.

Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España.

El hipotiroidismo congénito (HC) presenta una incidencia de 1/2000 recién nacidos (RN), y si no es tratado, origina retrasos en el desarrollo cerebral en los primeros meses de vida. Su diagnóstico clínico es tardío por lo que el programa de cribado permite el diagnóstico y tratamiento precoz. La reevaluación de la etiología se recomienda a partir de los 3 años. El síndrome de Koolen de Vries (SKDV) es una enfermedad genética infrecuente con prevalencia de 1/16000 RN, se caracteriza por discapacidad intelectual (DI), rasgos dismórficos y asocia malformaciones cerebrales, defectos cardíacos y urogenitales.

Caso clínico

Paciente de 5 años en seguimiento desde los 4 meses por HC tratado con levotiroxina, sin antecedentes de interés, screening metabólico normal. Antecedentes familiares de hipotiroidismo. En ecografía tiroidea se detecta nódulo tiroideo estable.

En controles clínicos se objetiva piel seca, pelo ralo, rasgos dismórficos como orejas pequeñas, epicantero, narinas antevertidas, hipertelorismo, paladar ojival y maloclusión dental, dientes cónicos, cejas poco pobladas, dedos alargados y criptorquidia bilateral. Peso 21 kg (p37) y talla 115 cm (p24).

Durante el seguimiento se detecta retraso en el desarrollo con controles de TSH y T4 normales, motivo por el que se deriva a neurología.

Se detecta retraso madurativo, deambulación tardía, aunque presenta motricidad gruesa normal con dificultades para la motricidad fina, lenguaje adecuado comprensivo y expresivo en tratamiento con logopedia. Conducta adecuada buena relación familiar, precisa apoyo escolar.

Se solicita estudio por retraso intelectual:

- RMN normal.
- Estudio oftalmología normal.
- Estudio genético.

Se solicita exoma para DI y se identifica una variante patogénica en el gen *KANSL1* (cromosoma 17) c.2938_2939del (p.Leu980Valfs*10), que dan lugar al SKDV, variante de novo, no presente en los padres.

Se amplía estudio con ecografía abdominal, renal y cardiaca normales.

Conclusiones

El tratamiento del HC debe mantenerse hasta los 3 años, si bien a partir de esta edad puede realizarse reevaluación en casos sin etiología clara.

El cociente intelectual en pacientes tratados de manera precoz es normal, la persistencia de retraso madurativo debe hacer sospechar otros diagnósticos.

El SKDV es una enfermedad rara que debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de la DI. Se origina por microdelección en el cromosoma 17q21.31 con herencia autosómica dominante o aparición de novo como en nuestro caso.

Dada la gran expresividad clínica del SKDV, hay que considerar las técnicas genéticas a la altura de las pruebas de imagen en el estudio de DI.

SP2/d1d2-217 *Genética*

RECIÉN NACIDO CON MICROPENE: UN CASO DE SÍNDROME 49,XXXXY

Machí Castañer, I.; Fenoy Rodríguez, A.; González De Prádena, B.; Momblán De Cabo, J.; Gómez Llorente, J.L.; García Escobar, I.

Hospital Torrecárdenas, Almería, España.

Introducción

El síndrome 49,XXXXY se trata de una anomalía cromosómica de tipo aneuploide, en la que hay tres cromosomas X extra en un varón. Se considera una "variante" del síndrome de Klinefelter aunque cursa con talla baja. Se caracteriza por tener alteración del neurodesarrollo, déficit intelectual que se agrava con la edad y alteraciones fenotípicas como micropene, criptorquidia, hipertelorismo, epicantero, cuello corto, clinodactilia del quinto dedo, así como anomalías cardíacas, renales, cerebrales y/o esqueléticas. La hipotonía es común y suelen tener alteraciones de la conducta como timidez. Se diagnostica mediante cariotipo y el tratamiento es sintomático. El tratamiento del hipogonadismo con testosterona no tiene una clara indicación y se individualiza según cada paciente.

Descripción del caso/evolución

Como antecedentes personales nuestro paciente tuvo un embarazo controlado con detección de arteria umbilical única. Al nacimiento se halló un soplo cardiaco, asimetría cervicofacial postural, asinclitismo parietal, hipertelorismo y micropene por lo que se realiza cariotipo que muestra 49,XXXXY. Es derivado a consultas de endocrinología donde se completa estudio con ecografía testicular que es normal. Inicia seguimiento por cardiología y detectan comunicaciones interventriculares múltiples (CIV), comunicación interauricular ostium secundum amplia e hipertensión pulmonar (HTP) y se indica tratamiento antihipertensivo. Desde nacimiento presenta vómitos reiterados por lo que se coloca sonda nasogástrica (SNG).

A los 4 meses ingresa en UCI pediátrica para tratamiento con ECMO en contexto de cuadro febril con descompensación cardiorrespiratoria. Tras el alta continúa seguimiento por nuestra especialidad y ante la fragilidad clínica y al no cambiar la evolución de la enfermedad, se descarta tratamiento con testosterona.

Actualmente tiene 2 años. Ha precisado de múltiples ingresos por vómitos y descompensaciones respiratorias y de su cardiopatía. Ha sido intervenido de las CIV. Sigue tratamiento con espironolactona, bosentán, furosemida y sildenafil por HTP. Toma antiepilépticos por crisis convulsivas y también es seguido por neumología por neumopatía crónica. Sigue siendo portador de SNG pendiente de valoración para gastrostomía.

Conclusiones

El síndrome 49,XXXXY es una enfermedad rara con afectación del neurodesarrollo, rasgos dismórficos, infertilidad, hipotonía y anomalías de órganos como corazón o riñones. El abordaje es multidisciplinar, de las complicaciones y precisa de seguimiento estrecho aunque la esperanza de vida suele ser normal. El síndrome de Klinefelter se puede tratar con testosterona para ayudar a desarrollar los caracteres sexuales secundarios y así mejorar su imagen, autoestima y su vida sexual. Las aneuploidías "variantes" de este síndrome suelen seguir el protocolo de tratamiento de esta enfermedad, aunque no hay un consenso claro sobre cuándo iniciarlo y estas terapias no cambian el pronóstico de la enfermedad. En nuestro caso como el paciente se encontraba en situación de fragilidad clínica y el tratamiento hormonal no iba a mejorar su evolución se decidió no someter al niño a la terapia hormonal. El tratamiento pues, debe de individualizarse según la clínica y morbilidad de cada paciente.

SP2/d1d2-218 Genética**SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE. A PROPÓSITO DE UN CASO**

Parra Cuellar, C.¹; González Morlà, J.¹; Trujillano Lidon, C.L.²; Miralles Puigbert, A.¹.

¹Hospital de Palamós, Girona, España; ²Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España.

Introducción

El Síndrome de Cornelia de Lange es poco frecuente, presenta múltiples anomalías congénitas, dismorfia facial, hipertrichosis, discapacidad intelectual de leve a profunda, convulsiones, retraso del crecimiento prenatal y/o postnatal, alteraciones en el desarrollo sexual, dificultades en la alimentación, fallo de medro, anomalías en las manos y pies, hipoacusia, malformaciones cardíacas, renales, esqueléticas, gastrointestinales y genitales. Se han descrito diversos trastornos de conducta asociados. Se han identificado variantes patogénicas causales en 6 genes las del gen *NIPBL* (5p13.2) son la causa más común un 60% , otros genes involucrados incluyen *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21*, *HDAC8*, *BRP4* en un 10%, el 30% restante se desconoce la causa de la enfermedad. La herencia puede ser autosómica dominante (*NIPBL*) o ligado al cromosoma X sin embargo la mayoría de los casos son mutaciones de novo.

Descripción del caso:

A los años 13 de edad remiten paciente de raza negra a la consulta de endocrinología pediátrica por talla baja, fenotipo peculiar, microcefalia y retraso global del desarrollo. Antecedentes: gestación controlada, parto eutócico a las 38 SG , PN: 2.555 gr (-1.47 DE) TN: 46cm (-2.07 DE) PC: 31 cm (-1.9 DE), Apgar 9-10, periodo perinatal inmediato normal. Retraso psicomotor, discapacidad intelectual, dificultad en el aprendizaje y conducta disruptiva. Padres consanguíneos, talla materna 160 cm (-0.69 DE) menarquia 12 años, talla paterna 177 cm (-0.07 DE) talla diana 175 cm (-0.38 DE), hermana con trastorno del neurodesarrollo y autismo con variante patogénica en el gen *CACNA1D*, dos hermanas sanas, padre fallecido. Exploración física: peso 27 kg (-2.07 DE), talla 141 cm (-2.14DE), PC: 49.5 cm (-3.95 DE), TS/TP 0.48, IMC 13.58 kg/m² (-1.86 DE). Genitales masculinos normoconfigurados, G1P1A1 testículos 3/3 cc. Microcefalia, fenotipo peculiar: boca pequeña, paladar alto y estrecho, incisivos grandes, ojos grandes, pestañas pobladas, nariz prominente y afilada, retrognatia, filtrum corto, orejas grandes desplegadas. Dedos de manos y pies cortos, falange distal de ambos pulgares larga, clinodactilia leve en meñiques, sindactilia en 2º y 3º dedo de ambos pies. coalición tarsal bilateral con pie plano rígido, tibias varas, hallux valgus. Exploraciones complementarias: hemograma portador de rasgo drepanocítico, bioquímica, función tiroidea, y celiacía normales, IGF1 196 ng/mL, IGFBP3 4.3

mcg/mL, test de estimulación de GH (L-dopa) normal. EO 11 años EC 13 años. TAC cerebral con hipoplasia del vermis cerebeloso. RMN cerebral: leve aumento del tamaño del IV ventrículo sin otras alteraciones, Ecografía abdominal y Ecocardiograma normales. Audiometría normal. Estudio genético: Cariotipo 46XY normal. CGH Array. Normal, X frágil normal. Exoma: en el gen *NIPBL* se ha encontrado la variante (NM_133433.3:c.5689_5691del) en heterocigosis clasificada como probablemente patogénica. Se realizó el estudio de segregación familiar en la madre y hermanas no encontrándose la mutación descrita.

Conclusiones

El Síndrome de Cornelia de Lange se suele sospechar por la presencia de un fenotipo clásico que se confirma mediante pruebas genéticas hasta en el 70% de los pacientes. En los casos en los cuales el fenotipo no es tan característico puede ser más difícil la sospecha clínica y el diagnóstico.

La mayoría de los casos son esporádicos con mutaciones de novo.

El seguimiento y tratamiento debe ser a cargo de un equipo multidisciplinar y de acuerdo con las manifestaciones clínicas.

SP2/d1d2-219 Genética

SÍNDROME DE PERRAULT. MUTACIÓN DEL GEN *HD17B14*. A PROPÓSITO DE UN CASO

González Morlà, J.¹; Valenzuela Palafof, M.I.²; Casellas Vidal, M.D.³; Parra Cuellar, C.¹; Miralles Puigbert, A.¹.

¹Hospital de Palamós, Girona, España; ²Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España; ³Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, España.

Introducción

El Síndrome de Perrault es una enfermedad poco frecuente, una de las características principales es la pérdida auditiva neurosensorial que se presenta desde del nacimiento o en la primera infancia, es siempre bilateral y de gravedad variable. Las mujeres afectadas presentan disgenesia gonadal o insuficiencia ovárica, los genitales externos son normales. En los varones no se ha detectado trastornos en las gónadas. Las alteraciones neurológicas pueden incluir discapacidad intelectual, ataxia cerebelosa progresiva, dispraxia, movimientos extraoculares y polineuropatía periférica, sin embargo, no se dan en todos los pacientes. Algunos casos se asocian a retraso del crecimiento con talla inferior al percentil 3. Se transmite por herencia autosómica recesiva, de aparición en la infancia, adolescencia y edad adulta. El diagnóstico se basa en los signos clínicos y en el estudio molecular con el hallazgo de variantes patogénicas bialélicas en los genes *HSD17B4*, *CLPP*,

ERAL1, *LAR 2*, *TWNK* y *HARS2*; sin embargo, en el 60% de los pacientes el diagnóstico molecular no se establece.

Descripción del caso

A los 7 años de edad se remite el paciente a la consulta de endocrinología pediátrica por talla baja, dismorfias, macrocefalia, discapacidad intelectual y criptorquidia. Antecedentes: gestación controlada con sospecha de CIR en 3º trimestre, cesárea a las 37 SG, PN: 2.310 gr (-1.86 DE), TN: 45 cm (-1.96 DE), PC: 33.5 (0.04 DE), Apgar 9-10, fenotipo peculiar. Retraso psicomotor, discapacidad intelectual con dificultad en el aprendizaje, sordera neurosensorial bilateral detectada a los 3 años, estrabismo intervenido, orquidopexia a los 2 años. Padres consanguíneos sanos talla materna 164 cm (0.7 DE) talla paterna 169 cm (-1.32 DE) talla diana 163.2 cm (-0.66 DE). Exploración física: peso 15kg (-2.4 DE), talla 112.5 cm (-2.76 DE), TS/TP 0.53 IMC 11.85kg/m² (-2 DE) PC: 54 cm (1.4 DE) fenotipo peculiar, macrocefalia relativa, sinofridia, pestañas largas, *epicantus*, *columella low hanging*, labios gruesos con inferior evertido, clinodactilia de 5º dedo bilateral, genitales masculinos normo configurados, testículos 2/2 cc en bolsa. Exploraciones complementarias: hemograma, bioquímica, función tiroidea, y celiacía normales, IGF1 118.6 ng/mL, IGFBP3 4.9 mcg/mL, test de estimulación de GH (L-dopa) normal, aminoácidos, ácidos orgánicos en sangre y orina normales, gasometría normal, Ac. Láctico, Ac pirúvico, cuerpos cetónicos y amonio normales. Cariotipo 46XY normal. EO 5 años EC 7 años 8 meses. RNM cerebral normal. Estudio genético CGH-array muestra una duplicación del brazo corto del cromosoma 18 de significado incierto. Exoma: variante en homocigosis a *HSD17B4* (c.869-6T>G).

Conclusiones

En pacientes varones con sordera neurosensorial y talla baja con o sin trastornos neurológicos asociados se debe pensar en la posibilidad diagnóstica de Síndrome de Perrault. En las mujeres al asociarse disgenesia gonadal se puede manifestar como pubertad retrasada, amenorrea primaria o secundaria e infertilidad por lo cual se diagnostica más frecuentemente; el diagnóstico diferencial principal sería con el Síndrome de Turner.

El diagnóstico molecular no se puede determinar en todos los pacientes por lo tanto será según la clínica.

El tratamiento y seguimiento de estos pacientes es multidisciplinar, incluyendo otorrinolaringólogos, endocrinólogos y neurólogos.

Los audífonos o implantes cocleares pueden resultar beneficiosos para los trastornos auditivos.

SP2/d1d2-220 *Genética*
SÍNDROME TRICORRINOFALÁNGICO. A PROPÓSITO DE UN CASO

González Morlà, J.¹; Valenzuela Palafof, M.I.²; Parra Cuellar, C.¹; Bobé Pol, A.¹.

¹Hospital de Palamós, Girona, España; ²Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España.

Introducción

Las mutaciones de secuencia del gen *TRPS1* (MIM: 604386) son responsables del síndrome tricorriofalángico (TPRS1) de tipo 1 (MIM: 190350) de herencia autosómica dominante, de alta penetrancia y variable expresividad, el porcentaje de casos de novo se desconoce. Grandes deleciones que incluyen los genes *TRPS1*, *RAD21* (MIM: 606462) y *EXT1* (MIM: 608177) son causa del síndrome TRPS2 o de Langer Giedon (LGS). Los síndromes TRPS1 y TRPS2 se caracterizan por rasgos faciales distintivos, características ectodérmicas (cabello y uñas distróficas), talla baja y hallazgos esqueléticos (braquidactilia y displasia de caderas precoz y marcada). TRPS2 se caracteriza por osteocondromas múltiples y aumento del riesgo de discapacidad intelectual leve a moderada.

Descripción del caso

A los 6 años se remite el paciente a la consulta de endocrinología pediátrica por talla baja. Antecedentes: padres sanos, no consanguíneos. Segunda gestación de 39 sem de curso normal. Parto por cesárea por presentación de cara. RN sano. Talla paterna: 174 cm (-0,54 DS) talla materna 160 cm (-0,69 DS) talla diana 173,5 (-0,62 DS), hermano de 13 años sano con talla normal y agenesia de 5 piezas dentarias definitivas y paladar estrecho. Sin otras alteraciones familiares a destacar. PN 3.190 g (-0,98 DS), T: 48 cm (-1,19 DS) PC: 35,5 cm (0,65 DS). Desarrollo psicomotriz normal, no déficits cognitivos ni de aprendizaje. Antecedentes patológicos: Enfermedad de Perthes a los 6 años. Exploración física: peso: 17,1 kg (-1,55 DS), talla: 111 cm (-1,92 DS) IMC: 13,9 kg/m² (-1,09 DS), cabello fino, más escaso en zonas temporales, cejas despobladas en tercio distal, ojos encapotados, orejas de implantación normal, nariz bulbosa, dientes pequeños, uñas normales, laxitud distal marcada, desviación en sentido cubital de la falange del 2º dedo de ambas manos, genitales masculinos normoconfigurados. Testículos de 2 cc. Exploraciones complementarias: bioquímica, función tiroidea, celiacía, normal, IGF1 117 ng/mL, Rx mano: epífisis en cono. EO: 3 años EC: 6 años, cariotipo 46,XY normal. Técnica array (CGHqCHIP): arr(GRCh37)8q23.3(113929666_117588328)x1 deleción de aproximadamente 3,7 Mb de la región cromosómica 8q23.3 clasificada como de significado patogénico. La deleción 8q23.3 implica los genes *CSMD3*, *TRPS1* y *LINC00536*. Array (CGHqCHIP) de ambos progenitores normal.

Conclusiones

El TRPS es el nombre de tres enfermedades genéticas raras que se caracterizan por talla baja, anomalías craneofaciales y esqueléticas. El diagnóstico de este síndrome es raro y se hace por las características físicas y radiológicas de los pacientes con el apoyo de la confirmación de una variante genética patogénica.

La deleción 8q23.3 puede explicar las alteraciones fenotípicas detalladas en el paciente. En este caso, aunque se trata de una deleción, la no implicación de los genes *RAD21* y *EXT1* sugieren que el fenotipo más probable es de TRPS1.

Su diagnóstico tiene implicación en el seguimiento de estos pacientes, así como en el asesoramiento genético de sus padres u otros familiares en edad reproductiva.

Pacientes con talla baja deben ser evaluados para el déficit de GH y podrían recibir tratamiento sustitutivo y valorar su respuesta.

SP2/d1d2-221 *Genética*
SÍNDROME 49, XXXXY: A PROPÓSITO DE UN CASO

García Bermejo, A.¹; Muñoz Pérez, S.¹; Álvarez Gil, N.¹; Navarro Romero, J.P.¹; Expósito Raspeño, M.².

¹Hospital Universitario de Torrejón, Madrid, España; ²Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, España.

Introducción

El síndrome 49,XXXXY es una anomalía cromosómica tipo aneuploide caracterizada por la presencia de 3 cromosomas X extra en varones, que tiene su origen en la falta de disyunción de cromosomas homólogos o de cromátidas hermanas en las células germinales maternas. Clásicamente se ha considerado como una variante del síndrome de Klinefelter (47,XXY), aunque se encuentran con mayor frecuencia alteraciones endocrinas y neuropsicológicas.

Descripción del caso

Niño de 2 años 7 meses derivado a la consulta de Endocrinología Pediátrica desde Neurología pediátrica donde ha sido valorado por retraso del desarrollo psicomotor. La familia está viviendo en España desde hace 4 meses, son refugiados procedentes de Ucrania. A la consulta acuden la madre y la abuela, que es quien habla castellano. Refiere que hasta el año y medio tuvo seguimiento de niño sano, pero que desde esa edad comenzó seguimiento en especialistas allí, no sabe cuándo le realizaron el cariotipo. ** Aporta informe de hospital ucraniano con cariotipo: 49,XXXXY.

Exploración física

Peso -2.8 DE. Talla -3.85 DE. P. cefálico: -2.42 DE.

* Talla diana -0.3 DE.

Buen estado general. Fenotipo: hipertelorismo, nariz chata grande, fisuras palpebrales hacia arriba, epicantho, cuello corto. Tanner I, escroto hipoplásico, criptorquidia bilateral. NRL: colaborador, excelente intención comunicativa. No camina.

Evolución

- Analítica basal donde destaca anemia ferropénica, resto sin alteraciones. No muestra para gonadotropinas basales y perfil tiroideo, pendiente nueva determinación.
- Cariotipo SP: Metafases analizadas: 10. Bando GTL: 400 bandas. Fórmula cromosómica: 49,XXXXY.
- Resonancia magnética craneal: Se descarta agenesia del cuerpo caloso, aunque existe un leve adelgazamiento generalizado, inespecífico. Múltiples lesiones puntiformes de sustancia blanca bilaterales, inespecíficas, a valorar clínicamente. Ligera asimetría entre los ventrículos laterales, de mayor tamaño el izquierdo.

Conclusiones

Ante al diagnóstico que se describe el paciente debe ser manejado desde el inicio por un equipo multidisciplinar para la monitorización estrecha de las diferentes áreas que abarca el espectro clínico de esta entidad. Resulta especialmente importante que estos pacientes reciban atención temprana de manera precoz así como que se descarten alteraciones a otros niveles. En este caso la derivación precoz desde atención primaria a pesar de las circunstancias familiares ha resultado clave en el diagnóstico y manejo.

SP2/d1d2-222 Genética**TALLA BAJA FAMILIAR EXTREMA POR AFECTACIÓN EN LOS GENES *GHSR* Y *ADAMTS17***

Hernández Alonso, S.¹; Biagetti Biagetti, B.²; Valenzuela Palafox, M.I.³; Giralt Arnaiz, M.⁴; Yeste Fernández, D.¹; Campos Martorell, A.⁵.

¹Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron., Barcelona, España; ²Servicio Endocrinología. Hospital Universitari Vall d'Hebron., Barcelona, España; ³Unidad de Genética Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron., Barcelona, España; ⁴Unidad de Bioquímica. Hospital Universitari Vall d'Hebron., Barcelona, España; ⁵Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Introducción

El fácil acceso a las pruebas moleculares ha llevado al diagnóstico de enfermedades genéticas raras que

se presentan con talla baja extrema. Sin embargo, la interpretación clínica de algunos resultados genéticos no es fácil. El objetivo es describir un caso clínico de talla baja familiar sindrómica por un defecto genético dual.

Descripción del caso

Mujer boliviana de 19 años que consulta por talla baja. Destaca talla armónica de 133.5 cm (-6,3 DE) con macrocefalia, frente amplia, brazos cortos, clinodactilia del 5º dedo, así como manos y pies pequeños. Asocia miopía con microesferofaquia. Refiere disminución progresiva de la velocidad de crecimiento desde la infancia. Como antecedentes familiares: talla baja materna (-3.19 DE), ausencia de información paterna, y dos hermanos (distinto padre), uno de ellos con talla baja (-2.09 DE) y obesidad. Niegan consanguinidad.

Destaca perfil tiroideo y hormonas sexuales normales, con IGF1 disminuida (135 ng/mL, -2.8DE). Edad ósea concordante y resonancia cerebral normal. Dada la talla baja severa y las alteraciones fenotípicas, se cursa array cGH (anodino) y exoma, en el que destacan una variante homocigótica de significado incierto en *GHSR* (receptor de grelina) (NM_004122: c.269T>C, p.(Leu90Pro), y dos variantes homocigóticas probablemente patogénicas en *ADAMTS17* (exón 18:c.C2485T;p.R829W y exón 10:c.1323-11G>A).

Tras dichos hallazgos, se realizan pruebas de provocación de GH con macimorelina (secretagogo de GH vía *GHSR*) e hipoglucemia insulínica (secretagogo de GH vía *GHRH*). Presenta buena respuesta a hipoglucemia insulínica (GH basal 0.17 ng/mL y a los 60 minutos 21.7ng/mL) y una curva plana a la estimulación con macimorelina (GH basal 0.14 ng/mL y a los 90 minutos de 0.06 ng/mL).

Para determinar la patogenicidad de *ADAMTS17* se realiza segregación familiar, detectándose que la madre y el hermano con estatura baja son portadores heterocigotos de las variantes de *ADAMTS17* y *GHSR*.

Conclusiones

¿La talla baja de esta paciente se debe a alguna de las variantes descritas?

Por un lado, la grelina --secretada en la mucosa oxíntica del estómago-- tiene una acción orexígena en el hipotálamo y, a su vez, es uno de los secretagogos más potentes de GH. Se une al receptor *GHS-R1a* en la hipófisis estimulando la liberación de GH aumentando el calcio del retículo endoplásmico; e indirectamente estimula la liberación de *GHRH*, hormona que potencia la liberación de GH incrementando el AMPc. Para investigar la implicación de las variantes en *GHSR* se realizó el test de macimo-

relina, en el que no se detectó secreción endógena de GH en la paciente, a diferencia de sus hermanos, que presentaron respuesta parcial al ser heterocigotos para la misma mutación (pico de GH de 4.08 ng/mL y 6.23 ng/mL). Nuestra paciente presentó buena respuesta a la hipoglucemia insulínica demostrando un correcto funcionamiento de la estimulación de GH por la vía de GHRH.

Por otro lado, la identificación de una variante homocigota en *ADAMTS17* confirma el diagnóstico del síndrome de Weill-Marchesani, caracterizado por talla baja, braquidactilia, rigidez articular y anomalías oculares.

En nuestro conocimiento, este es el primer reporte de un paciente con dos mutaciones extremadamente raras en homocigosis. Ambas variantes pueden contribuir al fenotipo de talla baja extrema observado en nuestra paciente. Su diagnóstico fue relevante para un mejor seguimiento y un consejo genético de sus familiares.

SP2/d1d2-223 *Suprarrenales*

ACNÉ SÚBITO EN ADOLESCENTE: CONSECUENCIA DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CORTICOIDE CRÓNICA

García-Quijada Gómez-Roso, M.; Sánchez-Dehesa Sáez, R.; Gómez Manchón, M.; Fuentes Muñoz, I.; Muñoz Aranda, Á.; Sellas Vila, I.

Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España.

Introducción

En pediatría el tratamiento con corticoesteroides es habitual, sin embargo, en la mayoría de los casos la duración del tratamiento es escasa. La sintomatología derivada de una retirada brusca de corticoterapia dependerá del tipo de corticoide, de la dosis empleada y del factor más importante, su duración. Si la pauta se ha administrado en menos de dos semanas, la retirada puede ser brusca. Si, por el contrario, ha sido más prolongada y en dosis elevadas se deberá hacer de forma paulatina, prestando atención a la aparición de posibles efectos adversos durante la administración de la medicación y en su retirada.

Descripción del caso

Adolescente de 15 años con antecedente de episodios de urticaria crónica sin etiología conocida, en tratamiento con antihistamínicos orales. Presenta recurrencias frecuentes, hasta en 8 ocasiones, por lo que el médico de atención primaria decide pautar 30 mg/día de prednisona. A los 3 días del inicio del tratamiento aparecen lesiones papulopustulosas generalizadas, pautando doxiciclina oral. Pasado un mes de tratamiento, acude de nue-

vo a su médico sin encontrar mejoría. Es entonces cuando descubre que la madre le había estado administrando por error 30 mg de prednisona cada 8 horas (90 mg/día). El paciente tiene una superficie corporal de 2,58 m². Realizando la conversión según potencia glucocorticoide, la dosis equivalente de hidrocortisona sería de 140 mg/m² /día. Su médico le indica pauta de descenso de un 10% cada 3 días y lo deriva a la consulta de endocrinología pediátrica para valoración de inhibición del eje hipofiso- adrenal.

En nuestra consulta se encuentra con una dosis de 30 mg/día (46,5 mg/m² /día de hidrocortisona) desde hacía tres días. Refiere desde entonces temblor fino distal con los movimientos. Ganancia ponderal de 2 Kg de peso en los últimos dos meses. No vómitos ni dolor abdominal. No otros síntomas.

Tensión arterial en rango. Obesidad (IMC +3,5 DE). A la exploración presenta acné generalizado, en especial en tórax y espalda. No facies cushingoide. Estrías violáceas en abdomen. Acantosis nigricans en axilas y cuello. Lesiones habonosas en miembros superiores, espalda y cara. Desarrollo puberal completo. Resto de exploración normal.

Evolución del caso

Dado que presenta clínica neurológica con temblor distal se recomienda continuar con dosis de 30 mg/día de prednisona durante 1 semana más y posteriormente descender 10 mg cada semana hasta poder suspender el tratamiento un mes más tarde. A los 3 días de la suspensión, presenta un cortisol sérico de 7 mcg/dL. Se realiza test corto de ACTH (tras administración de 250 µg ACTH i.v) con valor de cortisol a los 60 min de 20 mcg/dL. Objetivando recuperación del eje.

Una semana tras retirada del tratamiento corticoide, desaparecen las lesiones acneiformes. Por otro lado, como tratamiento de la urticaria, desde dermatología inician tratamiento con omalizumab 300 mg/ mes con buena respuesta.

Analítica completa con perfil lipídico, tiroideo y autoinmunidad sin alteraciones. Sobrecarga oral de glucosa normal. Se solicita ecografía abdominal sin hallazgos relevantes.

Se dan recomendaciones higiénico dietéticas, así como aumento de actividad física, para control de obesidad.

Conclusiones

La retirada de la terapia corticoide crónica, debe realizarse de manera paulatina y controlada. En especial, si las dosis son elevadas y la duración del tratamiento es mayor a 2 semanas.

Destacar la rapidez con la que mejoran las lesiones acneiformes tras la retirada completa de la corticoterapia.



Figura 1.

SP2/d1d2-224 Suprarrenales
DIAGNÓSTICO TARDÍO DE LA DEFICIENCIA CONGÉNITA DE 21-HIDROXILASA CON REPERCUSIÓN SOBRE LA TALLA FINAL

Azcona San Julián, M.C.¹; Martos Tello, J.M.²; Macías Mojón, M.¹; López Iracheta, R.¹; Medina Junquera, I.¹; Beneto Alducin, A.¹.

¹Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España; ²Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.

Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una de las enfermedades más frecuentes en endocrinología pediátrica. El déficit de 21 hidroxilasa supone el 95% de los casos. En las formas severas o clásicas, el déficit es completo e inician sus manifestaciones en la época neonatal, mientras que en las formas moderadas o no clásicas el déficit es parcial, se manifiestan en la infancia o adolescencia, y pueden pasar desapercibidas hasta la edad adulta o incluso permanecer asintomáticas. Presentamos la evolución y tratamiento de un niño diagnosticado de HSC a los 4 años, con mal pronóstico de talla final.

Descripción del caso/evolución

Niño de 4,6 años diagnosticado a los 4 años de HSC, que acudió por primera vez a nuestra consulta por mal control de la enfermedad y desarrollo de pubertad precoz a pesar de haber iniciado desde hacía 6 meses tratamiento con hidrocortisona. El paciente había sido valorado a los 4 años por pubarquia y aumento del tamaño del pene. Fue estudiado y diagnosticado de HSC por deficiencia de 21-hidroxilasa. El estudio genético mostró en el gen de la 21-hidroxilasa una mutación puntual (Ile172Asn) en hemicirosis y ambos padres eran portadores de una mutación severa. La talla del padre era de 172 cm y de la madre de 166 cm (talla diana: 175 cm). Talla del

hermano: 175 cm. Su edad ósea realizada mediante el atlas de Greulich-Pyle a la edad cronológica de 4 años fue de 8,5 años, por lo que su pronóstico de talla (Bayley-Pineau) al diagnóstico era de 161 cm. El test de LHRH mostró valores compatibles con pubertad y se inició tratamiento con análogos de GnRH. A pesar de este tratamiento asociado a la hidrocortisona y fludrocortisona, la pubertad no regresaba, los niveles de andrógenos permanecían elevados y presentaba aumento de libido. Por ello y debido a su edad ósea tan avanzada asociamos a los 5,5 años flutamida y los 6,7 años Anastrozol. A la edad de 8 años su velocidad de crecimiento era muy baja y por ello se añadió tratamiento con hormona de crecimiento siendo la respuesta muy favorable. El tratamiento con Flutamida, Anastrozol y hormona de crecimiento se realizó por vía compasiva y bajo consentimiento informado. El tratamiento con GH se suspendió a los 14,5 años. A los 16 años alcanza una talla final de 171 cm, superior al pronóstico de talla inicial.

Conclusiones

La HSC es una enfermedad que precisa un despistaje neonatal, ya que algunos casos pueden no ser diagnosticados. En este paciente la asociación de tratamientos sin indicación aprobada para esta patología, realizados vía compasiva y previo consentimiento informado, mejoró la calidad de vida y la talla final del paciente, sin presentar efectos secundarios.

SP2/d1d2-225 Suprarrenales
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA EN DOS GEMELAS CON DIFERENTE PRESENTACIÓN

Muñoz Pérez, S.¹; García Bermejo, A.¹; Álvarez Gil, N.¹; Expósito Raspeño, M.²; Buceta Cuéllar, L.¹; Guillamo Rodríguez, C.¹.

¹Hospital Universitario de Torrejón, Torrejón de Ardoz, España; ²Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, España.

Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) engloba un grupo de enfermedades donde existe un trastorno hereditario de la esteroidogénesis suprarrenal de cortisol. El déficit de cortisol produce un aumento de ACTH que conduce a una hiperestimulación de la corteza suprarrenal con hiperplasia de las glándulas suprarrenales y elevación de esteroides previos al bloqueo enzimático.

El déficit de 21-hidroxilasa constituye la causa más frecuente de HSC. Condiciona un déficit de conversión de 17-a-hidroxiprogesterona en 11-desoxicortisol. Se debe a mutaciones en el gen CYP21A2, localizado en el cromosoma 6p21.33.

En las formas no clásicas o tardías (prevalencia 1/1000 -1/100) el déficit enzimático es parcial y las manifestaciones aparecen en la infancia-adolescencia, en la etapa adulta, o pueden pasar desapercibidas. Debe sospecharse en el niño-adolescente con pubarquia precoz, pubertad precoz, adelanto madurativo, clitoromegalia, hirsutismo, oligoamenorrea, etc.

Presentamos el caso clínico de dos hermanas gemelas con HSC no clásica (HSCNC) y cómo la situación de pandemia por SARS-COV-2 retrasó el diagnóstico de una de ellas, pero, ese mismo diagnóstico, facilitó el de su hermana.

Descripción del caso

En junio de 2021 llega remitida a la consulta de Endocrinología pediátrica una niña de 8 años y un mes con pubarquia de un año de evolución, olor apocrino de dos años y axilarquia de 4 meses.

Como antecedente relevante fue producto de un embarazo gemelar bicorial monoamniótico, ambos CIR (no PEG). Talla diana en -0.85 DE.

Exploración física (primera gemela): peso: 34 kg (0,85 DE), talla: 127,8 cm (-0.25 DE), IMC 20,85 % (1,24 DE). Tanner I (S1,P2,Ab). Se solicita edad ósea (EO) urgente: 11 años. Pronóstico de talla adulta: 144,7 cm \pm 5 cm.

Ante la sospecha de HSCNC se solicita test de estimulación con ACTH. En dicha revisión la madre nos comenta que la hermana gemela presenta botón mamario bilateral desde hace dos meses.

Exploración física (segunda gemela): peso: 31,5 kg (0,26 DE), talla: 128,8 cm (-0.3 DE), IMC 18,99 % (0,52 DE). Tanner II (S2,P2,Ab). EO: 11 años. Pronóstico de talla adulta: 145,9 cm \pm 5 cm. Ante la sospecha de pubertad precoz se solicita test de estimulación con LHRH que es compatible con pubertad precoz central.

Test ACTH primera gemela: pico 17OHP 62,7 ng/mL. Se solicita estudio genético a ambas. Resultado: compatible con HSC por déficit de 21-hidroxilasa. Variantes patogénicas c.844G>T p.(Val282Leu) y c.1360C>T p.(Pro454Ser) en heterocigosis en el gen *CYP21A2*.

Se inicia tratamiento con hidroaltosona a 9 mg/m²/día. Al año de seguimiento: ganancia ponderal sin otros signos de síndrome de Cushing iatrogénico. Se insiste en recomendaciones higiénico-dietéticas para prevención de obesidad. Velocidad de crecimiento en p15-p50 para su sexo y edad. EO adelantada 6 meses respecto a la previa. Progresión de la pubertad de segunda gemela.

Discusión

- Durante el 2021 vimos en consulta patologías como pubertad precoz o HSCNC con retraso diagnóstico por la no realización de controles de niño sano desde AP, empeorando su pronóstico de talla y, demostrando, cuán importantes son estos exámenes.
- Se ha objetivado en los recién nacidos PEG un incremento en la producción de cortisol, aclaramiento urinario y, secundariamente elevación de ACTH, con incremento de testosterona y DHEAS dando lugar a una adrenaquia prematura y maduración esquelética avanzada. No está demostrado que ocurra en CIR.
- Plantearnos si debemos tener en cuenta la HSCNC como causa de pubertad precoz periférica en niñas como ocurre frecuentemente en varones.

SP2/d1d2-226 Suprarrenales

MUTACIÓN DEL GEN *TP53* ASOCIADA A TUMOR SUPRARRENAL VIRILIZANTE

Campanario Cañizo, A.¹; Armero Bujaldon, C.²; De Las Casas Escardó, S.³; Bunce Bunce, L.¹; Caimari Jaume, M.¹; Guibelalde del Castillo, M.¹.

¹Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España; ²Hospital Comarcal de Inca, Palma de Mallorca, España; ³Fundación Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España.

Introducción

Los tumores de la corteza suprarrenal son poco frecuentes en la infancia. Suelen afectar a menores de 5 años y predominan en el sexo femenino. Pueden ser funcionantes (secretores de hormonas) o no funcionantes. Los tumores productores de andrógenos suelen ser malignos (adenocarcinomas), aunque se han descrito casos de tumores virilizantes benignos (adenomas) en mujeres. Los adenocarcinomas suelen ser de aparición esporádica, pero se pueden asociar a varios síndromes como Li-Fraumeni, Beckwith-Wiedemann, MEN-1.

Descripción del caso

Niña de 2 años y 10 meses de edad sin antecedentes personales ni familiares de interés acude por virilización progresiva y aumento marcado de la velocidad de crecimiento en los últimos 6 meses. A la exploración destacan fenotipo tosco, con voz ronca, acné facial, adrenaquia, hipertrofia de clítoris e hipertrofia muscular marcada, así como comportamiento agresivo. Somatometría: Peso: 28.8 kg (percentil>99, 8.49 derivaciones estándar). Talla: 116 cm (p > 99, 5.48 DE). IMC: 21.4 % (p > 99, 4.26 DE). Presenta velocidad de crecimiento de 16 cm al año y una edad ósea de 6 años y medio.

Analítica sanguínea: testosterona 11,83 ng/mL (normal 0.68 ± 0.08 ng/mL), DHEAS 524,9 ng/dL (21 ± 7), androstenediona 4.47 ng/mL ($0,1 \pm 0,03$) y 17-OH-progesterona 5.93 ng/mL ($0,21 \pm 0,26$). Ionograma, cortisol, ACTH, eje puberal, tiroides y PTH en rangos normales y marcadores tumorales (alfa-fetoproteína, HCG, enolasa) negativos. Test de Synacthen: pico de 17-OH-progesterona de 5.59 ng/dL ($86 \pm 0,98$) y de cortisol de 13.5 µg/dL (12.4 ± 6.2). Las catecolaminas en orina son normales. El estudio genético detecta una variante patogénica en el gen *TP53* (p.Arg158His). Este gen codifica la proteína p53, con función supresora tumoral. Sus mutaciones aumentan el riesgo de desarrollar un amplio espectro de tumores malignos, entre ellos los adenocarcinomas suprarrenales, en edades tempranas. Pruebas de imagen: Ecografía abdominal muestra una masa suprarrenal izquierda de 4 cm. La RMN confirma una masa suprarrenal sólida izquierda de $38 \times 25 \times 29$ mm de aspecto nodular y bordes lisos sin invasión local. La PET-TC no detecta extensión tumoral.

Se realiza adrenalectomía izquierda por laparotomía encontrándose un tumor redondeado, de bordes lisos y bien delimitados. Recibe corticoterapia sustitutiva, con desescalada progresiva. Tras la intervención quirúrgica la paciente presenta disminución gradual de los estigmas de hiperandrogenismo y normalización de los niveles de andrógenos. La anatomía patológica cumple criterios de adenoma cortical suprarrenal. Las pruebas de imagen posteriores a la cirugía no muestran signos de recidiva ni nuevos tumores. Se realiza asesoramiento genético familiar, siendo la madre portadora y el resto de familiares (abuelos maternos y hermana) negativos.

Conclusiones

Un cuadro de hiperandrogenismo rápidamente progresivo nos debe alertar sobre una posible etiología tumoral. Niveles muy elevados de testosterona o DHEAS (por encima del percentil 99 para su edad o estadio puberal) obligan a descartar tumor de la corteza suprarrenal mediante pruebas de imagen. En caso de confirmarse la sospecha, se deberá realizar estudio de extensión y de función suprarrenal. Ningún parámetro aislado permite predecir benignidad (adenoma) o malignidad (carcinoma), a excepción de la presencia de metástasis. El tratamiento en ambos casos es quirúrgico.

En nuestro caso, a pesar de que la paciente presenta una mutación del gen *TP53*, asociada con neoplasias suprarrenales malignas, el tumor resultó ser benigno. No obstante, la paciente precisará seguimiento estrecho de por vida debido al riesgo elevado de presentar nuevos tumores.

SP2/d1d2-227 Paratiroides-metabolismo óseo ADENOMA PARATIROIDEO: UNA PATOLOGÍA INFRECUENTE EN LA INFANCIA

Pérez Hernández, A.; Pozo García, E.; Román Del Río, M.D.M.; Jiménez Fernández, E.; Torres Rico, M.; Mier Palacios, M.

Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España.

Introducción

La hipercalcemia es una entidad poco frecuente en la edad pediátrica. Se presenta con clínica inespecífica y requiere de un estudio completo para realizar un adecuado diagnóstico diferencial. Las causas de hipercalcemia son muy numerosas y difieren según la edad de aparición. Predomina la presentación en el niño mayor y adolescente, y el hiperparatiroidismo primario es una de las causas más frecuentes en esta franja etaria, siendo el adenoma paratiroideo la forma de presentación más común. Este tumor excretor de PTH origina hipercalcemia por un aumento de la resorción ósea y elevación de absorción gastrointestinal y tubular renal de calcio.

Descripción del caso

Paciente mujer de 13 años sin antecedentes previos de interés, que consulta por episodios de dolor abdominal tipo cólico en los últimos meses asociado a vómitos. Se realiza tira de orina aislada detectando microhematuria. Ante la sospecha de litiasis renal, se solicita bioquímica objetivándose niveles séricos de calcio de 14 mg/dL y calcio iónico de 1,02 mmol/L y se ingresa para estudio y tratamiento. Durante el ingreso se realiza ecografía abdominal en la que se visualizan litiasis renales bilaterales con dilatación pielocalicial derecha y se confirma la hipercalcemia, asociada a hipofosforemia, hipercalcemia, elevación de PTH y de fosfatasa alcalina e hipovitaminosis D. Ante la sospecha de hiperparatiroidismo, se completa el estudio con ecografía cervical, TAC de tórax y gammagrafía paratiroidea, confirmándose la presencia de adenoma paratiroideo de localización mediastínica anterior. Recibe tratamiento con hiperhidratación y litotricia extracorpórea por ondas de choque para tratamiento de las litiasis renales. Posteriormente se realiza tratamiento definitivo del hiperparatiroidismo primario con exéresis quirúrgica del adenoma paratiroideo mediante timectomía parcial por toracoscopia. Presenta hipocalcemia postquirúrgica prolongada e hipofosforemia y ante sospecha de "síndrome de hueso hambriento", se instaura tratamiento sustitutivo con calcio y vitamina D. Se realiza estudio genético de los genes relacionados con hiperparatiroidismo familiar primario siendo negativo.

Evolución y conclusiones

El hiperparatiroidismo primario es una entidad infrecuente en la edad pediátrica, con solo un 2% de los casos de hiperparatiroidismo de la población gene-

ral (1-3:1000). Puede aparecer de forma aislada o asociada a síndromes poliglandulares. El adenoma paratiroideo esporádico es su forma de presentación más frecuente en infancia y adolescencia, con un 75-100% de los casos según las series. Se trata de una tumoración benigna que se puede localizar a nivel cervical o en mediastino. Sus síntomas son inespecíficos y están relacionados con la hipercalcemia, pudiendo aparecer manifestaciones clínicas graves de índole gastrointestinal, renal, neuromuscular, musculoesqueléticas, cardiovasculares, y pondoestaturales. El tratamiento de elección y definitivo consiste en la exéresis quirúrgica del adenoma paratiroideo. Tras ello puede aparecer el síndrome del hueso hambriento, produciéndose una mineralización ósea de gran avidez caracterizada por hipocalcemia e hipofosforemia ante un depósito acelerado de calcio y fósforo en un tejido óseo muy desmineralizado. Es preciso instaurar en estos casos, tratamiento sustitutivo crónico con calcio y vitamina D. En el seguimiento posterior de estos pacientes es necesario realizar monitorización clínica y bioquímica, de calcemia y fosforemia, PTH, fosfatasa alcalina y 25-OH vitamina D3. Es necesaria una alta sospecha diagnóstica dada su infrecuencia, así como un manejo y seguimiento interdisciplinar.

**SP2/d1d2-228 Paratiroides-metabolismo óseo
MUTACIÓN INACTIVANTE EN EL GEN *CARS* CAUSANTE DE HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA FAMILIAR (HHF) EN TRES MIEMBROS DE UNA FAMILIA**

Bermejo Arrieta, M.D.R.¹; Montero, M.D.R.¹; Asensio, V.J.².

¹Fundación Hospital Son Llàtzer, Son Ferriol, España; ²Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España.

Introducción

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) es una patología poco frecuente (2% de todas las causas de hipercalcemia). Herencia autosómica dominante. En la mayoría de los casos se debe a una mutación inactivante en el gen del receptor del sensor de calcio *CARS* (60%), menos frecuentemente en otros genes de péptidos relacionados con el control o expresión de *CARS*, *GNA11* o *AP2S1*. Se precisan concentraciones séricas de calcio más altas para inhibir la secreción de PTH.

Casos clínicos

Caso 1. Niña de tres años derivada de CCEE de anestesia por hipercalcemia en analítica previa sedación RMN. Destaca: Calcio: 12,00 mg/dL (8,80 - 10,80) Calcio iónico: 1,56 mmol/L (< 1,31 mmol/L) PTH: 55,30 pg/mL (15 - 68) 25 OH Vit D: 15,40 ng/mL.

Antecedentes familiares: Hija única de padres Con-sanguíneos: primos hermanos, naturales de Marruecos, sanos. Asintomáticos. Niegan enfermedades familiares como; litiasis renal, pancreatitis o tumores. Antecedentes personales: RNPAEG. CCEE Neuropediatría: trastorno del espectro autista, sin lenguaje. Niega toma de fármacos, molestias digestivas, renales, neuromusculares... Somatometría: regular ascendente P 90-97 en peso y talla.

Se completa estudio: Analítica sanguínea: Calcio: 12,20 mg/dL, Ca iónico: 1,59 mmol/L (Hipercalcemia > 1,31 mmol/L) PTH: 44,20 pg/mL (15 - 68) Fosfato: 3,80 mg/dL (4,00 - 7,00) Magnesio: 2,27 mg/dL (1,70 - 2,30) FA 324 U/L, VIT. D 25 OH-COL 16,90 ng/mL VIT. D 1,25-DHC: 56,70 pg/mL (30-90 pg/mL), Amilasa 57 U/L

Orina 24h: Creatinina: 122,43 mg/dL, Calcio 6,30 mg/dL Cociente Cca/Ccr: 0,05 mg/mg (valor < 0,01, indicativo HHF)

Ante un caso de hipercalcemia asintomática con PTH inadecuadamente normal, sin casos familiares previos y sin confirmar hipocalciuria en niña de tres años, estaría indicado el análisis mutacional.

Criterios de estudio mutacional: a) Lactantes y niños < 10 años (HP1 y HHF, causas más frecuentes de hipercalcemia con PTH elevada / normal); b) Casos atípicos: Sin hipocalciuria. Pacientes con fenotipo HHF con padres normocalcémicos (mutación en *CASR* de novo); c) Cuando no hay miembros de la familia disponibles para pruebas.

Estudio mutacional: Mutación inactivante en heterocigosis C.1664 T>C en exón 6 del gen *CARS* localizado cr.3 clasificada variante probablemente patogénica/significado incierto, descrita previamente en un neonato con HHF.

Caso 2. En estudio de segregación, la madre reveló tener la misma mutación en *CARS*.

Caso 3. Hermana del caso 1: segunda gestación, cursó sin incidencias, nació una niña asintomática. Analítica: Calcio: 12,30 mg/dL (9,00 - 11,00) Calcio iónico: 1,63 mmol/L (1,00 - 1,25) PTH: 143,90 pg/mL. Dado que el estudio mutacional en dos familiares fue positivo, en este caso, no fue realizado.

Conclusiones

Describimos tres casos, una madre y sus dos hijas, con mutación monoalélica del gen *CARS*, de la que sólo hay descrita un caso previamente. Estas mutaciones no suelen causar clínica, presentando buena evolución sin precisar tratamiento en la mayoría de los casos.

Es necesaria una correcta evaluación de las hipercalcemias leves, para un diagnóstico etiológico co-

recto y evitar estudios invasivos o cirugía innecesaria, así como detección precoz de homocigotos en progenitores consanguíneos, cuyas manifestaciones son más graves.

Se destaca la variabilidad de la presentación fenotípica y genotípica en pacientes con HHF y la posibilidad de presentaciones atípicas que pueden dificultar el diagnóstico.

**SP2/d1d2-229 Paratiroides-metabolismo óseo
OSTEODISTROFIA DE ALBRIGHT, NECESARIO
PENSARLO PARA DIAGNOSTICARLA**

García Navas, P.; Ruíz Del Campo, M.; Ibiricu Lecumberri, A.; Kortabarria Elguero, M.

Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño, España.

Introducción

La osteodistrofia de Albright es una enfermedad de origen genético que se manifiesta por braquidactilia del 4º y 5º metacarpiano, obesidad, talla baja con cierre prematuro de epífisis, retraso mental y osificaciones subcutáneas. Es el fenotipo clínico característico de la mayor parte de los pseudohipoparatiroidismos. Presenta alteraciones analíticas como hipocalcemia e hiperfosfatemia por resistencia periférica a la parathormona. Pueden tener también resistencia periférica a otras hormonas, como las gonadotrofinas y las tiroideas.

La herencia es autosómica dominante con expresividad variable. Presentan mutaciones en el gen *GNAS*, dicho gen está sujeto a impronta genómica, por lo que el fenotipo varía en función de si el origen es materno o paterno.

Descripción del caso

Paciente de 10 años seguido en consultas de Endocrinología Infantil por hipotiroidismo subclínico y obesidad, se observa una talla baja con mala evolución. Al ampliar el estudio por la talla baja, presenta alteración ósea y características fenotípicas compatibles con posible alteración genética, motivo por el que se amplía el estudio.

Antecedentes personales:

Hipotiroidismo subclínico desde los 9 meses de edad en tratamiento con levotiroxina.

Valorado en Neuropediatría a los 3 años de edad por trastorno de la motricidad e impulsividad, dado de alta a los 5 años por buena evolución.

Teste en ascensor, realizada orquidopexia derecha a los 6 años de edad.

Antecedentes familiares:

Sin interés. Padres y hermana mayor sanos. TH 165 cm.

Exploración física:

Talla 131.5 cm (P 1.39, SDS -2.2), Peso 37.5 kg (P 34.65, SDS -0.39) IMC 21.69 (P 74, SDS 0.67) VC 2.64 cm/año.

Volumen testicular 5 cc, P1.

Obesidad central, facies redondeada, cuello corto, braquidactilia de 4º metacarpianos y metatarsianos.

Pruebas complementarias:

Edad ósea: 12 años, acortamiento 4º metacarpiano. Tests de estímulo de GH: GH máxima alcanzada 1.8 y 1.32.

Análítica:

- IGF-1 116 ng/mL, IGFBP-3 3.6 mg/L
- TSH 3.17 µU/mL, T4 1.02 ng/dL
- Calcio 7.6 mg/dL, fósforo 7.9 mg/dL, PTH 492 pg/mL, 25-OH vitamina D 19.6 ng/mL
- Hemograma normal

Estudio genético: Se detecta la variante c. 403-411 del ATGAACGTG en heterocigosis en el exón 5 del gen *GNAS*. La variante no se encuentra descrita en bases de datos poblacionales. Se realiza estudio genético a los progenitores y se determina que ninguno presenta la variante, por lo que esta alteración aparece de *novo* en nuestro paciente. Este hecho potencia que la variante reportada sea considerada como patológica.

Juicio clínico:

- Pseudohipoparatiroidismo tipo I
- Osteodistrofia de Albright
- Resistencia a hormona tiroidea y hormona de crecimiento

Evolución:

Se inicia tratamiento con calcitriol 0.04 µg/kg/día, calcio 40 mg/kg/día y hormona de crecimiento 0.032 mg/kg/día. Presenta muy buena respuesta del metabolismo fosfocálcico, con una normalización de los niveles de calcio, fósforo y PTH al año de tratamiento. Posteriormente presenta niveles adecuados en todo momento, pudiéndose retirar el tratamiento con calcio.

En cuanto a la talla presenta una buena respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento, con una velocidad de crecimiento de 8 cm/año pero con una rápida progresión de la edad ósea. Realiza una pubertad completa de manera espontánea. Presenta una talla final de 159.5 cm tras 4 años de tratamiento.

Conclusiones

La osteodistrofia de Albright es una enfermedad poco frecuente con unas características clínicas muy características. Es necesario conocerlas para poder realizar el diagnóstico e iniciar el tratamiento

lo más precozmente posible para evitar las posibles complicaciones.



Figura 1.

SP2/d1d2-230 Tiroides
DIFICULTAD EN EL MANEJO DE HIPERTIROIDISMO EN EL SÍNDROME DE DOWN CON NEUTROPENIA

Gaitero Pérez, A.¹; Martínez Del Río, C.²; Villanueva Guerra, A.G.¹; Cabrera Cascajero, P.¹; Medina García, E.¹; Pérez Rodríguez, O.¹.

¹Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España; ²Hospital del Sureste, Arganda del Rey, España.

Introducción

La patología tiroidea, sobre todo el hipotiroidismo expresado como hipofunción tiroidea subclínica o, más raramente, clínica, es el trastorno endocrinológico más frecuentemente asociado al síndrome de Down (SD). El hipertiroidismo también se presenta con mayor frecuencia que en la población general, si bien su prevalencia es bastante menor (menor del 3%). En el 95% de los casos se va a presentar como enfermedad de Graves, siendo la adolescencia la etapa de mayor incidencia y el género femenino el más afectado (5:1). Los síntomas incluyen intolerancia al calor y sudoración excesiva, aumento de la irritabilidad, pérdida de peso, palpitaciones, insomnio, temblor distal, aumento del ritmo deposicional e irritación ocular.

Descripción del caso

Presentamos el caso de una paciente de 14 meses, natural de Colombia con progenitores sanos, gestación controlada y parto sin incidencias a las 42 semanas con peso adecuado al nacimiento. Presenta en estudio genético trisomía 21 compatible con SD. Pruebas metabólicas normales al nacimiento.

En control analítico realizado por vacunación incompleta de la paciente se advierten valores de TSH suprimidos ($<0.01 \mu\text{UI/mL}$) con T4L elevada (26.42 pg/mL), además de leucopenia ($4.700/\mu\text{l}$) y neutropenia severa ($680/\mu\text{l}$) que se atribuye inicialmente a cuadro infeccioso concomitante. Semiología tiroidea negativa, constantes en rango. Se plantea administración de Factor Estimulante de Granulocitos para acelerar normalización hemática y se realiza seguimiento estrecho, instaurándose tratamiento con tiamazol 5 mg diarios tras resolución de neutropenia 5 días después. Los controles analíticos periódicos muestran mejoría progresiva con neutropenia intermitente que tras estudio complementario por infectología se establece como neutropenia cíclica no asociada a tratamiento antitiroideo.

Por control parcial del estado tiroideo y asociado a problemas de adherencia a consulta médica, se ingresa 5 meses después en fase de tirotoxicosis (TSH $<0.01 \mu\text{UI/mL}$, T4L 45.24 pg/mL , neutrófilos $540/\mu\text{l}$), precisando dosis total de tiamazol 15 mg que se desciende paulatinamente y propranolol. Tras resolución no hay control de función tiroidea hasta 6 meses después por pérdida de contacto con la paciente. En este momento y, supuestamente sin omitir tratamiento (5 mg/día), se realiza control analítico que muestra recidiva del hipertiroidismo (TSH $<0.01 \mu\text{UI/mL}$, T4L 46.74 pg/mL , neutrófilos $3.500/\mu\text{l}$). Presentaba prurito y dificultad para el sueño en días previos, no signos de tormenta tiroidea salvo taquicardia. Se ingresa para reajuste de tratamiento y se instaura dieta pobre en yodo. Un mes después presenta hipotiroidismo iatrogénico (T4L 2.9 pg/mL , TSH $3.44 \mu\text{UI/mL}$). La dificultad para conseguir la dosis óptima de antitiroideo en esta paciente nos plantea añadir en este momento tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

Conclusiones

La Academia Americana de Pediatría recomienda evaluar la función tiroidea en los pacientes con SD a los 6 y 12 meses y posteriormente de manera anual. Aunque estos programas son efectivos para detectar el hipotiroidismo, en general no sirven para la detección precoz del hipertiroidismo, ya que el inicio de la clínica suele ser más brusco y no suele ir precedido de un estadio subclínico detectable analíticamente.

Los efectos secundarios de la medicación antitiroidea son más frecuentes en niños (20-30%) y,

aunque por lo general son leves, existen algunos idiosincráticos y graves que obligan a suspender la medicación como la agranulocitosis o la hepatitis. La agranulocitosis tiene una incidencia aproximada del 0.4% y suele cursar con síndrome febril con afectación orofaríngea y úlceras mucosas, por lo que es importante advertir a nuestros pacientes que consulten urgentemente ante esta clínica.

SP2/d1d2-231 Tiroides
DIFICULTAD EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW T3 PREDOMINANTE EN EDAD PEDIÁTRICA

Pretel Echaburu, C.; Ribes Cajas, P.; Suárez Ortega, L.; Casano Sancho, P.; Amat Bou, M.; Marín Del Barrio, S.

¹Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España.

Introducción

La enfermedad de Graves-Basedow (EGB) es una entidad poco frecuente en la infancia. El EGB con predominio de triyodotironina o T3 (T3-P-GB) se caracteriza por unos niveles de LT3 elevados con valores de LT4 normales o incluso bajos durante el seguimiento. En adultos, se estima que un 10-13% de los pacientes con EGB desarrollan un T3-P-GB durante el tratamiento. Se caracterizan por presentar un bocio de mayor tamaño y unos TRAb más elevados al diagnóstico, presentando un curso más grave con una menor respuesta al tratamiento médico.

Descripción del caso

Paciente de 9 años, natural de Paraguay, con diagnóstico de EGB 4 años de evolución en su país de origen, en tratamiento con metimazol a 0,22 mg/kg/día y propranolol 0,44 mg/kg/día. La analítica inicial en nuestro centro muestra una TSH disminuida 0,29 mU/L (vn 0,3-4,5), con un valor de LT4 por debajo del límite de la normalidad (LT4 7,2 pmol/L; vn 9,1-25) y un valor de LT3 elevado: 7,4 pg/mL (vn 2,7-4,4); ratio LT4/LT3 = 0,97. Además, presenta anti-TPO positivos 3521 IU/mL (vn <35), Ac antitiroglobulina 8067 IU/mL (vn <40) y TRAb muy elevados 468,00 U/L (vn <1,58). Ecografía tiroidea: Glándula tiroides aumentada de tamaño, globulosa, de contornos lobulados y ecoestructura heterogénea (Lóbulo derecho: volumen 41 cc y Lóbulo izquierdo: volumen 33 cc). Presenta un importante aumento de la vascularización al Doppler. Se orienta como un caso de EGB de predominio de T3 y con el objetivo de conseguir la normalización de LT3 se aumenta la dosis de metimazol (0,44 mg/kg/día). A pesar de ello, el valor de LT3 se mantiene elevado con LT4 baja. Cuando se disminuye la dosis de metimazol, presenta aumento de LT3 y LT4 con empeoramiento de la clínica de hipertiroidismo. Ante la dificultad de conseguir un control óptimo de la función

tiroidea con tratamiento médico tras 4,5 años del diagnóstico, se considera una paciente tributaria de tratamiento definitivo. Dado el tamaño del bocio y la edad de la paciente, se opta por la tiroidectomía total como opción terapéutica. Debido a las posibles complicaciones asociadas al estado hipertiroideo de cara al procedimiento quirúrgico, la paciente recibe bloqueo previo de la función tiroidea con yoduro potásico (solución yoduro potásico 16mg/mL a dosis de 50 mg/8h durante la semana previa a la cirugía). La cirugía transcurre sin incidencias. Descenso de los TRAb de forma significativa (158 U/L) al mes de la cirugía, con normalización progresiva de la función tiroidea en tratamiento sustitutivo.

Conclusiones

El T3-P-GB es una entidad de difícil manejo y hay poca literatura disponible en la edad pediátrica. Dado la dificultad para conseguir un adecuado control con tratamiento médico y la necesidad de dosis más elevadas de antitiroideos, deberíamos plantearnos una terapia definitiva, como la cirugía o el yodo radioactivo, de forma precoz. Debido a la baja prevalencia de EGB en edad pediátrica, se precisan de estudios prospectivos con una mayor cohorte para realizar recomendaciones en este grupo de edad.

SP2/d1d2-232 Tiroides
ENFERMEDAD DE GRAVES: 'MAMÁ, TENGO LOS OJOS SALTONES'

Morey Arance, R.; Tapia, C.; Woods, N.; Moratalla, E.; Caimari, M.

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Son Espases, Palma de Mallorca, España.

Introducción

El hipertiroidismo (HT) es una enfermedad rara en la edad pediátrica y en la adolescencia. Solamente un 15% de esta patología comienza antes de los 10 años siendo más frecuente en mujeres (1:5). La causa más frecuente (95% de los casos) es la autoinmune: enfermedad de Graves. Ésta es causada por la acción de anticuerpos IgG estimulantes del receptor de TSH con efecto estimulante del folículo tiroideo provocando hipertrofia e hiperplasia de los folículos tiroideos con contenido escaso de material coloide, así como una sobreproducción y liberación de hormonas tiroideas con afectaciones sistémica. En los últimos años, se han llevado a cabo actualizaciones en el manejo de estos pacientes que hemos aplicado en el caso clínico que a continuación exponemos.

Descripción del caso o evolución

Paciente de 4 años de edad, sin antecedentes patológicos de interés, que es derivada por servicio de Anestesia en contexto de una fractura diafisaria de

radio y cúbito por exoftalmos bilateral. A la exploración física, se evidencia taquicardia a 158 lpm e hipertensión de 156/80 mmHg ($p > 99$, 6.1 DE; $p > 99$, 2.44 DE). Como antecedente, refiere historia de proceso infeccioso hace 4 meses y que, desde entonces, presenta empeoramiento progresivo con inquietud, insomnio, sudoración, deposiciones pastosas y escasa ganancia ponderal. Se solicita analítica sanguínea en la que destacan hormonas tiroideas elevadas: T4L 3.12 ng/dL (0,70-1,48 ng/dL), T3L > 20 pg/mL (2,79-4,42 pg/mL) con TSH suprimida $< 0,01$ μ UI/mL (0,70-4,17 μ UI/mL). Dado diagnóstico de hipertiroidismo primario, se solicita electrocardiograma (ECG), ecocardiograma, ecografía de tiroides y analítica sanguínea con autoinmunidad. Se realiza interconsulta con Cardiología que evidencia corazón estructural y funcionalmente normal con hipertensión arterial secundaria sin hipertrofia ventricular izquierda. Realizan ecografía de tiroides que destaca tiroides aumentado de tamaño con hiperemia y disminución difusa de la ecogenicidad, así como interconsulta con Oftalmología que evidencia orbitopatía distiroidea. Se inicia tratamiento con metimazol con buena adherencia y tolerancia, así como propranolol para tratar sintomatología acompañante. La paciente presenta progresivamente mejoría del cuadro clínico permitiendo el alta hospitalaria 4 días después y retirada de propranolol. Se lleva a cabo seguimiento ambulatorio en consultas externas para optimización de tratamiento y control evolutivo.

Conclusiones

El hipertiroidismo es una enfermedad multifactorial que inicialmente puede ser inadvertida en infancia y adolescencia. Es infrecuente y grave sobre todo en edades precoces. Es importante realizar un diagnóstico precoz para tener buen manejo de síntomas y mejor evolución clínica de estos pacientes. Se han llevado a cabo actualizaciones en el último año que optimizan el manejo de la Enfermedad de Graves pediátrica apostando por una fase más prolongada de tratamiento antitiroideo mediante relación tratamiento dosis-dependiente en lugar de tratamiento por bloqueo-reemplazo y la recomendación de la participación de un endocrinólogo pediátrico en todos los casos.

SP2/d1d2-233 Tiroides

ESTUDIO DE HIPERTIROIDISMO PRIMARIO EN UN PACIENTE CON ANTECEDENTE DE TRASPLANTE HEPATORRENAL, UNA ASOCIACIÓN NO DESCRITA PREVIAMENTE

Sáez Gallego, B.; Ovejero García, M.T.; Gutiérrez Nieto, A.; Del Brío Castillo, R.; Fraga Bilbao, F.E.

Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, España.

Introducción

El hipertiroidismo es una enfermedad infrecuente en pediatría. Es menor la incidencia en menores de 11 años (0.1 casos por cada 100.000), y predominio en el sexo femenino (5:1). El 95% de los casos tienen una etiología autoinmune. La causa más frecuente es la enfermedad de Graves-Basedow (90%), producida por aparición de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH (TSI) que se detectan en el 90% de los casos, y cuyo diagnóstico clínico puede efectuarse después de desencadenantes o factores de riesgo: estrés médico o quirúrgico, infecciones previas, fármacos (amiodarona, compuestos yodados) o irradiación. Actualmente no se ha documentado como desencadenante el trasplante hepatorenal.

Ante un paciente con hipertiroidismo y autoinmunidad negativa, se debe realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades: fase tirotóxica de una tiroiditis de Hashimoto, nódulo hipertiroideo hiperfuncionante, la tirotoxicosis facticia y el hipertiroidismo inducido por yodo, y plantearse alteración genética como causa de hipertiroidismo, entre la que constan mutaciones activadoras del gen del receptor de la TSH (*TSHR*) o del gen *GNAS*.

Descripción del caso

Presentamos a un niño de 8 años afecto de poliquistosis renal autosómica recesiva, receptor de trasplante hepatorenal a los 6 años de edad, en el que se detecta en analítica de control a los dos años del trasplante alteración compatible con hipertiroidismo: TSH: 0.0143 μ UI/mL y T4L 2.15 ng/dL. Clínica de nerviosismo en los últimos meses sin otros síntomas de tirotoxicosis. Exploración física sin orbitopatía, bocio ni nódulos tiroideos. La ecografía cervical muestra tiroides normal sin datos de tiroiditis ni de nódulo tiroideo, y la gammagrafía I123 muestra captación normal.

Se solicitan anticuerpos TSI y antitiroideos (anticuerpos antitiroperoxidasa y antitiroglobulina), todos negativos. VSG y hormona gonadotrofina coriónica humana normales. Hallazgo de niveles de tiroglobulina en sangre y los niveles de yodo en orina muy elevados. Se descarta consumo excesivo de yodo en la dieta y exposición a contrastes yodados. Se revisa el tratamiento del paciente que no produce hipertiroidismo (tratamiento con corticoides, tacrolimus, micofenolato y amlodipino). No antecedentes familiares de interés. Se solicita estudio genético para descartar mutación del gen *TSHR*.

Evolución

Se inicia tratamiento con propranolol y metimazol con buena respuesta, pudiéndose suspender propranolol. Se realiza seguimiento estrecho analítico de función tiroidea, hepática y renal. Actualmente, a los 4 meses del inicio del tratamiento se siguen sin

detectar TSI y no se documentan efectos adversos de la medicación antitiroidea.

Conclusiones

Presentamos un caso infrecuente de hipertiroidismo:

1. Por la edad y sexo del paciente.
2. Por la ausencia de confirmación de etiología autoinmune. Al ser haberse detectado anticuerpos anti-TSI requiere de un amplio diagnóstico diferencial, con pruebas entre las que consta el estudio genético, aún pendiente de resultado. Sin embargo, ante un cuadro de hipertiroidismo con TSI negativos no puede descartarse la EG.
3. Por la asociación no descrita previamente con antecedente de trasplante de órgano sólido. La susceptibilidad a la EG depende de factores genéticos y factores ambientales. En nuestro caso presentamos el antecedente de trasplante hepatorenal como posible agente estresante previo al hipertiroidismo, sin poderse demostrar relación.

Como efectos secundarios de la medicación antitiroidea se documenta hipertransaminasemia hasta en un 30% y hepatitis hasta en un 0.4%, que ocurren 90% de los casos en los primeros tres meses de tratamiento. En nuestro paciente por ser portador de trasplante hepatorenal es de interés documentar ausencia de dichos efectos adversos.

SP2/d1d2-234 Tiroides

HIPERLIPIDEMIA Y OBESIDAD. NO TODO ES LO QUE PARECE

Cuenca Alcaraz, M.Á.; Espinosa Seguí, N.; García Murcia, M.; Roig Riu, M.

Hospital Vega Baja, San Bartolomé, España.

Introducción

El hipotiroidismo adquirido es la causa más frecuente de enfermedad tiroidea en la infancia y en la adolescencia. Aunque la etiología es diversa, destacan los procesos autoinmunes, siendo la tiroiditis autoinmune crónica o de Hashimoto la causa más frecuente. Suele diagnosticarse en forma de bocio asintomático o bien de forma incidental en una analítica solicita por otro motivo. La manifestación clínica principal en la infancia es la disminución en el crecimiento lineal con una desaceleración de la velocidad de crecimiento. El diagnóstico se realiza ante unos niveles de TSH elevados y T4L normal o disminuida. La positividad de los anticuerpos antiperoxidasa (TPO) acompañada de alteración ecográfica sugestiva (heterogeneidad del lecho tiroideo con aumento de vascularización) confirman el diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto.

Descripción del caso

Adolescente de 14 años remitido a consultas externas de endocrino por hiperlipemia en control analíti-

co. Asocia obesidad inexplicada de cuatro años de evolución, junto con clínica de astenia, somnolencia, intolerancia al frío y ronquido nocturno con estancamiento puberal y estatural. AF. Padre con patología tiroidea en tratamiento. Resto sin interés. EF. Peso: 64 kg (p59, 0.24 DE). Talla: 142 cm ($p < 1$, -3.59 DE). IMC 31 ($p > 99$, 2.92 DE). Talla diana: 163 cm. Fascies mixedematosa. Rostro poco expresivo. Coloración pálido-amarillenta cutánea. Xerosis cutánea muy marcada. Obesidad generalizada. Edema de partes acras. Bocio grado IA. Tanner: P1-2 G3 con volumen testicular de 3 cc. Hidrocele. En analítica sanguínea presenta hiperlipemia (TG 547 mg/dL y colesterol total 679 mg/dL), hipertransaminasemia (GOT 296 U/L, GPT 132 U/L) y anemia normocítica (Hb 10.9 g/dL). Destaca elevación de TSH (>100 mUI/L) con T4L baja (0.2 ng/dL) y anti-TPO >2000 U/L. FHS 3.5 U/L. LH 0.4 U/L. Resto sin alteraciones. Se solicita ecografía tiroidea con tiroides ligeramente aumentado de tamaño y marcadamente hipoecogénico de aspecto leñoso. Se realiza edad ósea, retrasada (11 años y 6 meses con EC de 14 años y 10 meses). Ante hallazgos compatibles con tiroiditis de Hashimoto se inicia tratamiento con Levotiroxina 75 mcg/día asociado a dieta hipolipemiante y ejercicio físico.

Evolución

A los 2 meses de tratamiento función tiroidea prácticamente normal (TSH 2.49 mUI/L; T4L 1.13 ng/dL), con ajuste de Levotiroxina a los 5 meses a 100 mcg/día por cifras de TSH 8.73 mUI/L. Presenta mejoría clínica y pérdida de peso significativa con IMC al año en 1.8 DE. Tras 7 meses de tratamiento normalización de transaminasas y de las cifras de hemoglobina, con persistencia de hiperlipemia (LDL 207 mg/dL) por lo que se asocia tratamiento con estatinas. En este momento presenta buena velocidad de crecimiento (>p99, 6.34 DE) a pesar de IGF-I en p3-25. Tras un año de tratamiento persiste buena velocidad de crecimiento con mejoría de cifras de IGF-I a p25-50.

Conclusiones

En la práctica clínica diaria es infrecuente el diagnóstico tardío de un hipotiroidismo adquirido con tanta sintomatología como el caso que presentamos. El inicio de tratamiento con Levotiroxina revirtió la clínica y la mayoría de alteraciones analíticas, además de reanudar la pubertad y el crecimiento lineal. Habitualmente, las alteraciones en el metabolismo lipídico se normalizan con el tratamiento tiroideo, sin embargo, en nuestro caso precisó asociar tratamiento con estatinas ante persistencia de cifras elevadas de LDL.



Figura 1.

SP2/d1d2-235 Tiroides
HIPERTIROIDISMO AUTOINMUNE. PÉRDIDA DE PESO Y NERVIOSISMO EN PACIENTE CON SÍNDROME 18 Q-

Bravo Arcicollar, P.¹; Sagastizabal Cardelús, B.²; López Barrena, N.²; Pascual García, C.²; Esparza Garrido, M.I.²; Alcaraz Romero, A.².

¹Hospital Universitario de Getafe, Getafe, España;

²Hospital Universitario de Getafe, Getafe, España.

Introducción

La causa más frecuente de hipertiroidismo en edad pediátrica (95% de los casos) es la enfermedad tiroidea autoinmune hiperfuncional (enfermedad de Graves). La enfermedad de Graves es causada por la acción de anticuerpos IgG estimulantes del receptor de TSH (TSI).

Se presenta el caso clínico de una paciente de 11 años con síndrome de delección 18 q que debutó con clínica de hipertiroidismo.

Descripción del caso/evolución

Adolescente mujer de 11 años en seguimiento en consultas por síndrome de delección 18 q. Antecedente de prematuridad (29 + 4 semanas) e intervenida de CIA. Sin antecedentes personales ni familiares de tiropatías y enfermedades autoinmunes.

Fue remitida a Urgencias para valoración por "pérdida de peso e ingesta excesiva de agua" de 1 año de evolución. Referían una pérdida cuantificada de 8 kg en ese tiempo. Abundante ingesta de agua con aumento de diuresis en este contexto. Aumento de la frecuencia deposicional con disminución de la consistencia. Fatiga al caminar. Asimismo, presentaba dificultad para conciliar el sueño y nerviosismo. A la exploración presentaba fenotipo peculiar con hipertelorismo, hipoplasia maxilar, raíz nasal ancha con puente nasal deprimido. Escaso panículo adiposo. Cuello libre sin bocio visible. AC con tonos cardiacos rítmicos, sin soplos, FC 100 lpm. Resto de la exploración por aparatos y sistemas normal.

Ante semiología clínica de hipertiroidismo (nerviosismo, aumento del apetito, pérdida de peso en los últimos meses, fatiga tras ejercicios leves y mayor frecuencia de defecación) desde Urgencias se solicita el perfil tiroideo resultando orientativo de hipertiroidismo autoinmune (TSH < 0.005 μ U/mL, T4L 3,80 ng/mL). Dado los resultados obtenidos ingresa en Planta de Pediatría para continuar estudio.

Se solicita analítica completa destacando anticuerpos anti-receptor de TSH (TSI) y los anticuerpos antitiroglobulina elevados. Eje somatotrofo con factores IGF-1 e IGFBP-3 normales.

Se completa estudio realizando ecografía tiroidea presentando aumento difuso con hipervascularización de la glándula tiroidea hallazgo compatible con tiroiditis autoinmune. Se realiza también RMN cerebral con región hipotálamo-hipofisaria normal. Ecocardiograma con función cardiaca normal.

Se valora a la paciente con Endocrinología pediátrica, iniciando tratamiento con metimazol (0,4 mg/kg/día cada 12 horas). También se pauta tratamiento sintomático con propranolol durante las primeras semanas según precise.

En la actualidad, se encuentra asintomática tomando 0,2 mg/kg/día de metimazol manteniendo con ello normofunción tiroidea.

Conclusiones/comentarios

Ante un paciente con síndrome de delección 18 q se debe realizar un seguimiento del perfil tiroideo así como de la velocidad del crecimiento. Nuestra paciente debutó con una clínica clásica de hipertiroidismo sin presentar otras alteraciones endocrinológicas en el estudio realizado, presentando un buen control con el tratamiento antitiroideo.

Se han descrito dos alteraciones endocrinológicas asociadas a este síndrome (del 18q). El déficit de GH (causando talla baja) y diversas anomalías en la función tiroidea. La alteración de la función tiroidea más frecuente asociada a este síndrome es hipotiroidismo, aunque existe un algún caso publicado asociando hipertiroidismo. De hecho, se ha descrito una asociación entre la región 18q21 y varias alteraciones autoinmunitarias como son la diabetes mellitus tipo 1, la enfermedad de Graves y la artritis reumatoide.

SP2/d1d2-236 Tiroides
MASA CERVICAL ANTERIOR, MAS ALLÁ DE LA GLÁNDULA TIROIDES

Guillén Díaz, O.; Fettane, S.

¹Hospital Doctor José Molina Orosa, Arrecife, España.

Introducción

Las masas cervicales constituyen una entidad muy frecuente en edad pediátrica, siendo su etiología más frecuente la infecciosa. La ecografía es una herramienta muy útil y permite detectar múltiples alteraciones morfológicas de las estructuras del cuello, incluida la glándula tiroides por lo que se considera parte del cribado inicial de posibles patologías a dicho nivel.

Presentación del caso

Presentamos el caso de un adolescente masculino de 13 años controlado en consulta desde los 10 años por hipotiroidismo subclínico con hiper-TSH puntual (máximo TSH 6.7 mcUI/mL con T4 libre normal) que por presentar dolor intermitente a nivel cervical anterior (sin estridor ni disnea) se le solicita ecografía de cuello donde se objetiva glándula tiroides de tamaño normal, con nódulo único del lóbulo izquierdo (5 × 3 mm).

Se hace control ecográfico anual y a los dos años de la primera ecografía donde persiste la imagen seudonodular de 6 mm en Lóbulo tiroideo izquierdo pero que, de forma incidental, se detecta otra imagen seudonodular de importantes dimensiones (40 mm) en íntima relación y medial respecto a bifurcación carotídea izquierda, por lo que para mejor caracterización se realiza un TAC cervical y posteriormente RMN cervical.

La lesión de partes blandas se localiza en espacio carotídeo izquierdo con semiología radiológica de benignidad, de dimensiones 11.5 × 21.38 mm, sugestivo en primera instancia de Paraganglioma vs Schwannoma del X par. Dicha lesión presenta márgenes bien definidos contactando ampliamente con la carótida (180°), vientre muscular del ECM, espacio mucoso faríngeo y glándula submaxilar sin depender de ninguna de ellas. La lesión es isointensa en secuencias potenciadas en T1 con hiperséñal T2 y moderada captación de contraste tras la administración del mismo.

Se solicita valoración por Cirugía Vasculard de referencia donde se realiza gammagrafía de Paraganglioma que lo descarta, por lo que valorando la accesibilidad y la experiencia de los radiólogos se decide hacer punción ecoguiada para una mejor caracterización, obteniéndose 2 cilindros que se remiten a Anatomía Patológica.

Los resultados de la Anatomía Patológica desvelan en los fragmentos referidos, la muestra compatible con restos tímicos ectópicos, a correlacionar con la imagen y evolución.

Control anual posterior, sigue evidenciándose la masa bien delimitada de similares dimensiones 1.2 × 1.7 × 4.7 cm en relación con los restos tímicos antes referidos.

Conclusión

El timo es un órgano linfático con origen embriológico a partir del endodermo de la tercera bolsa branquial y que a partir de la sexta semana de gestación migra hacia el mediastino, su posición definitiva. Como consecuencia de alteraciones en esta migración debe tenerse en cuenta el tejido tímico ectópico en el diagnóstico diferencial de grandes masas cervicales.

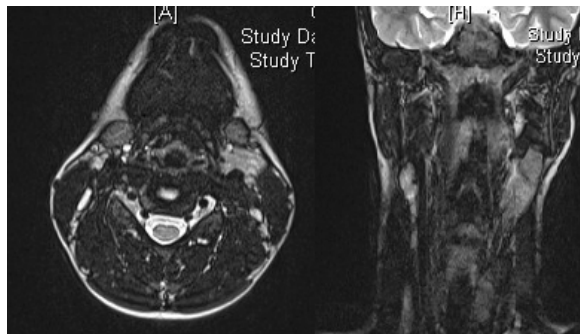


Figura 1.

SP2/d1d2-237 Tiroides

SÍNDROME DE RESISTENCIA A HORMONAS TIROIDEAS

Álvarez Gil, N.; García Bermejo, A.; Muñoz Pérez, S.; Buceta Cuellar, L.; Guillermo Rodríguez, C.

Hospital universitario de Torrejón, Madrid, España.

Introducción

La resistencia a hormonas tiroideas (RHT) es un grupo de trastornos genéticos en los que se produce una disminución de la sensibilidad tisular a las hormonas tiroideas. Con aproximadamente una incidencia de 1/50.000 recién nacidos, la mayoría de los casos se deben a mutaciones autosómicas dominantes en el gen receptor nuclear de triiodotironina (T3).

El perfil bioquímico es muy característico, con niveles elevados de hormonas circulantes T3 y T4 libres y tirotrópina (TSH) no suprimida. El cuadro clínico es muy variable, pudiendo coexistir síntomas de hipo e hipertiroidismo en el mismo paciente, e incluso mantenerse eutiroideos.

Caso clínico

Se presenta el caso de un varón de 9 años y 10 meses en seguimiento en Psiquiatría por trastorno por déficit de atención e hiperactividad en tratamiento con risperidona. Refiere sudoración aumentada y en ocasiones sensación de taquicardia. Se realiza analítica con función tiroidea donde se objetiva TSH 4.2µU/mL (VN 0.41-3.67) y T4 de 2.75 ng/dL (VN 0.82-1.76), motivo por el que se deriva a las consultas de endocrinología pediátrica. Como antecedentes personales nacido en parto pretérmino a las

32 semanas con peso en +1.3 DS y talla en +2.82. Requiere ingreso neonatal por prematuridad e ictericia. Pruebas endocrinometabólicas negativas. Escolarizado en tercero de primaria con necesidad de apoyo escolar. El resto sin interés. En antecedentes familiares, padres no consanguíneos. Madre y padre sanos. Talla diana en -0.63 DS. No antecedentes de patología tiroidea en otros familiares.

A la exploración física presenta una somatometría con peso -0.27 DS, talla -0.44 DS. Tensión y frecuencia cardíaca normales. No bocio. Tanner I.

Se solicita nuevo control analítico con elevación de TSH a 5.6 μ U/mL, T4 de 2.76 ng/dL y T3 10.65 pg/mL (VN 2.9-5.6) con anticuerpos estimulantes de tiroides (TSI) negativos. Se solicita RMN cerebral y ecografía tiroidea sin alteraciones. La madre refiere empeoramiento del nerviosismo y mayor sudoración. Con sospecha de hipertiroidismo central se inicia medicación con antitiroideos (carbimazol). Controles posteriores con función tiroidea muy fluctuante, que al inicio parece ser debido al mal cumplimiento del tratamiento antitiroideo, pero posteriormente persiste con hormonas tiroideas aumentadas a pesar de aumento de carbimazol y presenta elevación significativa de TSH. Debido a la evolución de la función tiroidea, se solicita estudio genético por sospecha de síndrome de resistencia a hormonas tiroideas. Se discontinúa el seguimiento por el paciente, recuperándose a los 11 meses. Se objetiva en el estudio genético una mutación de origen desconocido en heterocigosis de gen *THRB* (c.1369G>C p.(Glu457Gln) por lo que se decide retirada de medicación y control posterior de función tiroidea.

Conclusiones

El síndrome de resistencia a hormonas tiroideas es infrecuente, pero debe ser sospechado ante un perfil tiroideo característico con elevación de hormonas tiroideas libres y TSH normal o ligeramente elevada, una vez se hayan descartado alteraciones de proteínas transportadoras o un tumor hipofisario productor de TSH. Ante la gran heterogeneidad clínica, el diagnóstico definitivo nos lo va a dar el estudio genético, aunque en un 15 % el estudio es negativo y no descartaría la enfermedad. El diagnóstico es importante para evitar tratamientos innecesarios ya que la mayoría de los pacientes, presentan un eutiroidismo compensado y en ningún caso habría que intentar normalizar las cifras hormonales.

SP2/d1d2-238 Tiroides TIROIDECTOMÍA PROFILÁCTICA EN UN PACIENTE CON SÍNDROME MEN2A

Mesas Aróstegui, M.A.¹; Sierra Gutierrez, P.².

¹Hospital de Alta Resolución de Guadix, Guadix, España; ²Hospital HLA El Ángel, Málaga, España.

Introducción

El síndrome MEN2A es un síndrome de neoplasia endocrina múltiple, debido a mutaciones en oncogén RET (10q11.2), gen que codifica un receptor transmembrana de tirosina quinasa con tres dominios. Tiene 21 exones. Se hereda de forma autosómica dominante.

El MEN 2 A incluye carcinoma medular de tiroides (CMT) (100% de los casos), feocromocitoma (50%) e hiperparatiroidismo (25%).

Existe correlación genotipo-fenotipo, las mutaciones más graves son C634F (exón 11) y A883F (exón 15) y requieren tiroidectomía antes de los 5 años de edad. Las mutaciones C634Y (exón 11) son las más frecuentes en nuestro medio.

Descripción del caso

Paciente de 5 años derivado por antecedente de madre con síndrome MEN2A, intervenida de cáncer medular de tiroides meses previos, con estudio genético molecular del gen *RET* con mutación c.2671T>G (p.Ser891Ala)

Antecedentes familiares: Padre: T: 177 cm (-0.07 DE), desarrollo puberal normal, sano.

Madre: T: 160 cm (-0.69 DE), menarquia 14 años. GAV: 2-1-1

Abuela materna tiroidectomizada, tía materna en estudio.

Antecedentes personales: RNAT, PRN 3.100 g (-0.61 DE), LRN: 49 cm (-0.69 DE), parto instrumental. Lactancia materna 2 meses, beikost sin incidencias. Desarrollo psicomotor normal. No enfermedades previas.

En la exploración física: Peso: 19.2 kg (-0.26 DE). Talla: 114.5 cm (0.6 DE).

Talla diana: 175 \pm 5 cm (-0.38 DE). No bocio. Tanner I.

Se solicitan pruebas complementarias, con metabolismo fosfocálcico normal, función tiroidea normal, con TSH: 4.70, FT4: 1.09, Calcitonina: 5.98 ng/L (VN < 8.41), y ecografía tiroidea normal. Se solicita estudio genético molecular de RET que confirma mutación c.2671T>G (p.Ser891Ala).

Evolución

Se mantiene actitud expectante, y se realiza nuevo control en 6 meses con función tiroidea normal, calcitonina: 3.79 ng/L y ecografía de tiroides con aumento de la vascularización difusa, con tres imágenes nodulares hipoecógenas, y ganglios laterocervicales bilaterales de aspecto reactivo-inflamatorio.

Se realiza intervención quirúrgica a los 5 años y 10 meses. Inicia tratamiento con levotiroxina 75 mcg el día previo a la intervención. Se realiza tiroidectomía total y exéresis de adenopatías, con monitorización intraoperatoria del nervio recurrente.

El postoperatorio transcurrió sin incidencias y sin alteraciones en el metabolismo fosfocálcico.

El estudio anatomopatológico mostró zonas de hiperplasia de células C.

Primer control analítico a las 4 semanas: TSH 7.9 con FT4 1.2, se aumenta la dosis a 88 mcg al día, con control de función tiroidea normal cada 6 meses y anual con calcitonina y metabolismo fosfocálcico, siempre normal.

La madre continua revisiones en Endocrinología, con una función tiroidea normal. La tía fue tiroidectomizada tras confirmación genética, con estudio anatomopatológico con varios focos de carcinoma medular.

Conclusiones

Es muy importante conocer la mutación exacta por la correlación fenotipo-genotipo y las consideraciones derivadas de ello.

La mutación S891A es poco frecuente y se localiza en el segundo dominio de tirosina quinasa intracelular, TK2, en el exón 15. Pertenece a las mutaciones en RET con riesgo moderado, alrededor del 10-15% pueden desarrollar feocromocitoma y menos del 10% hiperparatiroidismo.

La tiroidectomía profiláctica precoz es la única herramienta preventiva y curativa para el CMT.

La edad de la cirugía (generalmente antes de los 5 años de vida) es el principal factor pronóstico de supervivencia y depende del tipo de mutación.

Es importante el trabajo en equipos multidisciplinarios (Endocrinología infantil, Genética Clínica y Cirugía Pediátrica) para el estudio, manejo y seguimiento de los pacientes con MEN 2A y sus familias.

SP2/d1d2-239 *Tiroides*

TIROTOXICOSIS NEONATAL: APLICANDO ALGORITMOS

Marcano Casañas, H.; Beltrán Porres, M.; Aponte Contreras, O.; Gómez De Lima, V.

Hospital Universitari General de Catalunya, Sant Cugat del Valles, España.

Introducción

Las embarazadas con historia de enfermedad de

Graves, incluyendo aquellas con hipotiroidismo por terapia definitiva (ablación con yodo o tiroidectomía total), deben someterse a un screening para determinación de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH (TRAb/TRI), ya que estos pueden persistir por años posterior a la terapia definitiva. Unos niveles incrementados de TRAb/TSI maternos, están asociados a un alto riesgo de hipertiroidismo fetal y neonatal, condiciones en las que un diagnóstico temprano puede ayudar a un mejor pronóstico.

El manejo adecuado de la tirotoxicosis neonatal depende en gran parte de seguir un algoritmo de cribado en neonatos con riesgo de presentarla, y adaptar su seguimiento a los hallazgos clínicos y bioquímicos.

Descripción del caso

Ingresa a la Unidad de Cuidados neonatales un recién nacido de 34 semanas + 2 días por FUR, con APGAR de 9/10 puntos al nacer. PAN: -1,11 DE LAN: -0,42 DE.

Se obtienen a los 2 días de vida niveles de TSH menores a 0,01 mcUI/mL, T4 libre mayor a 7,77 ng/dL, T3 libre: 20,6 pg/mL, coincidiendo con taquicardia, irritabilidad, dificultad para la succión.

Iniciamos Metimazol (0,5 mg/kg/día), solución de Lugol y adicionamos desde el cuarto y hasta el noveno día de vida Propranolol. La evolución clínica fue adecuada, iniciando disminución de la dosis de metimazol el día ocho de vida, cuando los niveles de T4 libre y T3 libre se normalizaron (2,38 ng/dL y 4 pg/mL respectivamente) requiriendo posteriormente Levotiroxina para lograr mantener el eutiroidismo, condición mantenida durante el resto de la hospitalización.

Se mantiene asintomático, con adecuada ganancia ponderal, patrón cardiorrespiratorio adecuado, decidiéndose alta médica a los 15 días de vida (36+2 semanas de edad gestacional).

Evolución

Permaneció con controles ambulatorios semanales e intersemanales clínicos y bioquímicos, persistiendo en eutiroidismo y obteniéndose negativización de los Acs anti-TSI a los 45 días de vida.

Conclusiones

Los recién nacidos con riesgo de desarrollar hipertiroidismo neonatal, se benefician de un abordaje multidisciplinario que comienza desde la etapa prenatal. La implementación adecuada de guías de cribado y de manejo de la tirotoxicosis neonatal son necesarias para prevenir potenciales resultados adversos de esta patología.

SP2/d1d2-240 *Metabolismo y nutrición*
HIPERCALCEMIA AGUDA GRAVE EN LACTANTES GEMELAS CON SÍNDROME DE WILLIAMS

Gaitero Pérez, A.¹; Martínez Del Río, C.²; Vecino López, R.¹; López De Lara, D.¹; Villa Alcázar, E.¹; Pérez Rodríguez, O.¹.

¹Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España; ²Hospital del Sureste, Arganda del Rey, España.

Introducción

El síndrome de Williams (SW) es una enfermedad rara de prevalencia 1/10.000 causada por una microdelección de 26-28 genes en el cromosoma 7 que incluye, entre otros, el gen de la elastina. Presenta fenotipo típico de facies élfica (frente amplia, nariz corta, boca ancha con labios gruesos y mentón puntiagudo). La cardiopatía (estenosis aórtica supralvalvular en el 70% de los casos) supone la principal causa de muerte, siendo típicas también la afectación del neurodesarrollo y la patología endocrina.

Descripción

Presentamos el caso de dos gemelas de 12 meses, exprematuras de 34 + 3 SEG y peso adecuado al nacimiento, progenitores sanos y sin otros antecedentes de interés. Durante su estancia en UCIN se advierte fascies típica y estenosis supralvalvular pulmonar severa e hipoplasia de rama pulmonar derecha en caso 1, iniciándose tratamiento con propranolol, y estenosis supralvalvular pulmonar severa con hipertrofia biventricular moderada en caso 2, sin iniciar tratamiento en ese momento. El array-CGH muestra variación en número de copias con delección patológica 7q11.23 compatible con SW. Dada su predisposición a hipercalcemia se retira suplementación de vitamina D al mes de vida.

Tras el alta presentan retraso del neurodesarrollo y restricción alimentaria con rechazo del Beikost y alimentación basada casi exclusivamente en lactancia artificial, con severo fallo de medro a los 12 meses. Una analítica sanguínea muestra hipercalcemia grave en ambas pacientes al ser valoradas por cuadro de vómitos y leve irritabilidad sin otros síntomas asociados.

Caso 1: hipercalcemia de 13.5 mg/dL. Peso 6.09 kg ($p < 1, -3.49$ DE) talla 64 cm ($p < 1, -3.49$ DE), IMC 14.87 kg/m² ($p_5, -1.72$ DE). Tensión arterial sistólica y diastólica $>p_{99}$. Asintomática, QTc normal. Ecografía renal con nefrocalcinosis bilateral y arterias normales en eco-Doppler. Se trata con sueroterapia a 200 % NNBB y se reajusta tratamiento con propranolol. Normaliza valores de calcio en 24 horas.

- Caso 2: hipercalcemia de 15.2 mg/dL, peso 5.860 kg ($<p_1, -3.7$ DE), talla 63 cm ($<p_1, -4.89$ DE), IMC 14.76 kg/m² ($p_4, -1.79$ DE). Hipertensión arterial con TAS y TAD $> p_{95}$, ingresa en UCIP. Requiere expansiones con SSF a 10 cc/

kg, furosemida, calcitonina y metilprednisolona. Se objetivó también nefrocalcinosis bilateral sin afectación de arterias renales. Inicia tratamiento con amlodipino. Normaliza calcio en 72 horas.

Además, se sustituyó su fórmula de continuación por fórmula de soja que reduce el aporte de calcio aproximadamente a la mitad.

Evolución y conclusiones

La evolución de nuestras pacientes fue favorable, con sucesivos controles de calcio en rango normal/levemente elevado. Se incrementó paulatinamente el aporte de calcio en la dieta, incorporando nuevos alimentos y texturas que fueron bien tolerados, para minimizar el riesgo de osteopenia eventualmente observable en edades posteriores. Curva ponderal ascendente.

La hipercalcemia es una frecuente manifestación en SW, alcanzando hasta el 50% en menores de 2 años, siendo el periodo más crítico los 12-24 meses. Suele acompañarse de deshidratación y cursa generalmente de manera asintomática o con síntomas sutiles como irritabilidad, cólicos, anorexia y estreñimiento. Se desconoce su mecanismo patogénico y ningún gen delecionado se relaciona con hipercalcemia. Cuando sucede en edades posteriores, o bien es refractaria o recurrente, se deben plantear otros procesos subyacentes como hiperparatiroidismo, enfermedades gastrointestinales o aporte vitamínico exógeno. Otras manifestaciones endocrinológicas asociadas al SW además del retraso estaturponderal son más tardías e infrecuentes: hipotiroidismo, pubertad precoz, hipogonadismo, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y osteopenia/osteoporosis. Su despistaje y control son factores a tener en cuenta en estos pacientes.

SP2/d1d2-241 *Metabolismo y nutrición*
HIPERTRIGLICERIDEMIA MODERADA EN DOS HERMANOS CON ESTUDIOS GENÉTICOS SIN HALLAZGOS

Manso Pérez, A.¹; Gómez Cano, M.Á.².

¹Hospital San Rafael, Madrid; Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Madrid, España; ²Hospital San Rafael, Madrid; INGEMM Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción

La hipertrigliceridemia (HTG) se define por aumento de concentración sérica de triglicéridos (TG) > 150 mg/dL, se produce por acúmulo de lipoproteínas ricas en triglicéridos. Se pueden clasificar en HTG monogénicas y poligénicas. En HTG monogénicas se encuentran mutaciones en genes *LPL*, *APOC2*, *LMF1*, *APOA5* y *GPIHBP1*, produciendo HTG graves con cifras de TG >1.000 mg/dL y alto riesgo de

pancreatitis. Las HTG poligénicas son más frecuentes, presentan cifras de TG moderadas, debidas a variantes de loci relacionados con el metabolismo de TG asociado a factores exógenos. En pediatría, el abordaje terapéutico se basa en recomendaciones dietéticas, valorando tratamiento farmacológico con ácidos grasos omega 3 y/o fibratos, especialmente en HTG graves >500 mg/dL.

Descripción del caso

Se presentan dos hermanos varones de 12 años (paciente 1) y 9 años de edad (paciente 2) con hipertrigliceridemias moderadas con cifras de TG en torno a 300-500 mg/dL en analíticas seriadas. Inician seguimiento en Endocrinología Pediátrica a los 2 y 5 años de edad tras hallazgo de cifras de TG en ayunas de 466 y 525 mg/dL respectivamente, con niveles de colesterol no elevados (colesterol total y HDL normal con niveles de LDL disminuidos). Antecedentes familiares: padres sanos, no consanguíneos, sin antecedentes de HTG, abuelo paterno con infarto de miocardio en edad precoz. No otras patologías de riesgo cardiovascular. Otro hermano sin dislipemia. Antecedentes personales: gestaciones espontaneas sin incidencias con biometrías al nacimiento normales. El hermano menor trombocitopenia inmune primaria a los 2 años tratada con gammaglobulina, ambos talasemia minor. Lactancia materna primeros meses de vida. No fármacos ni causas secundarias de dislipemia.

Valoración antropométrica de paciente 1 con talla e IMC en torno a p30 durante el seguimiento, con última valoración a los 12 años con talla 148.2 cm p29 (-0.57 DE), IMC 18.3% p33 (-0.45 DE) y exploración física normal con estadio puberal Tanner II. Paciente de 9 años 8 meses con talla 135.7cm p33 (-0.46 DE) IMC 17.05% p33 (-0.44 DE), en la exploración presenta 4 manchas café con leche, estables, prepubeal. Estudio oftalmológico y digestivo normal.

Durante su seguimiento ambos presentan niveles mantenidos de TG en torno a 300-500 mg/dL a pesar de realizar recomendaciones de alimentación baja en grasas. Estudio genético mediante NGS y MLPA del gen de lipoproteína lipasa (LPL), sin encontrar mutaciones patogénicas ni polimorfismos benignos, así como en la ampliación de genes *APOC2*, *GPIHBP1*, *APOA5* y *LMF1*.

En última evaluación de perfil lipídico presenta paciente 1: colesterol total 110 mg/dL, LDL 17mg/dL, HDL 41mg/dL, TG 418mg/dL; y paciente 2: colesterol total 150 mg/dL, LDL 48 mg/dL, HDL 57 mg/dL, TG 353 mg/dL. Asocia aumento leve intermitente de hemoglobina glicosilada hasta 6.3%, normalizada en controles posteriores con glucosa e insulina basal normal.

Realizan recomendaciones dietéticas de reducción de grasas y actividad física, asociando ácidos grasos omega 3 (1 g/día) de forma intermitente. El paciente 1 tratado con fibratos a dosis bajas (hasta 67 mg/día) (pautado fuera de España por cambio de residencia). Sin embargo, no se ha conseguido reducción significativa de niveles de TG.

Conclusiones

Las HTG poligénicas se caracterizan por elevaciones moderadas de TG; producen aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular, siendo la pancreatitis más frecuente con TG más elevados (>1000 mg/dL). Se presentan dos hermanos con características fenotípicas compatibles, sin hallar mutaciones en genes de HTG monogénicas. Asocian niveles disminuidos de LDL. El manejo terapéutico de dislipemias en edad pediátrica se basa en recomendaciones dietéticas estrictas valorando asociar tratamiento farmacológico.



Figura 1.

SP2/d1d2-242 Metabolismo y nutrición
LIPODISTROFIA ADQUIRIDA TRAS VACUNA DE VARICELA

Mulero Collantes, I.¹; Vegas Álvarez, A.M.¹; Crespo Soto, C.¹; Araujo Vilar, D.².

¹Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España; ²Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

Introducción

Los síndromes lipodistróficos engloban un conjunto heterogéneo de trastornos de origen genético o adquirido en los cuales se produce una pérdida de masa grasa sin relación con una privación energética o estado de catabolismo.

Descripción del caso

Varón de 2 años que comienza a los 10 días de la administración de la vacuna de la varicela con hiporexia, irritabilidad y alteración del sueño, objetivándose 15-20 días después, pérdida ponderal a expensas de la masa grasa de extremidades y nalgas, así como palmas y plantas, conservando la grasa facial, seguido más tarde de hiperfagia.

Antecedentes familiares: Padres no consanguíneos. Talla diana: 179.4±5 cm (+0.31 DS). Padre mono-reno (intervenido de atrofia renal). Madre: cólicos nefríticos, epilepsia tipo ausencia tratada hasta los 13 años con carbamazepina. Tío paterno: diabetes mellitus tipo 1. Tío materno epilepsia.

Antecedentes personales: hijo único. Embarazo normal, parto a término con ventosa. Apgar 9/10. Peso RN 3350 gr (p50-75), Talla RN 51 cm (p75-90), Pcef RN 33 cm (p25-50). Dos infecciones urinarias por E.coli con estudios complementarios normales. No otros antecedentes personales de interés.

Exploración física inicial: Peso: 14.5 kg (p67, 0.44 DE). Talla: 98 cm (p98, 2.23 DE). IMC: 15.1 % (p15, -1.04 DE). P. cefálico: 51.5 cm (p92, 1.45 DE). Aspecto hipotrófico, con piel sobrante en glúteos, piernas y brazos. Masas musculares conservadas. Flebomegalia. Color normal de piel y mucosas salvo queratosis pilar en mejillas. Cabeza y cuello normales. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen discretamente timpanizado, no doloroso, no masas ni megalias. Tanner 1.

Pruebas complementarias: hemograma y bioquímica rutinarias normales. Perfil lipídico, estudio metabólico en sangre y orina de 24 horas, amonio y láctico normales. Complemento, proteinograma, serología de celiaca, electrolitos en sudor normales. Anticuerpos antitiroideos, antiislotos y anti-IA2 negativos. Ac anti-GAD positivos. Estudio hormonal incluyendo insulina normal. Adiponectina en sangre baja (<1 mg/mL). Estudio de grasa fecal, oftalmol

lógico, ecocardiograma, ecografía abdominal, RMN cerebral y estudios microbiológicos normales. El estudio de genes en relación a síndromes lipodistróficos fue negativo.

El crecimiento y pubertad del paciente fueron normales (a los 14 años 9 meses: peso 75.2 kg (+1.13 DS), talla 183.8 cm (+2.03 DS), IMC 22.26 kg/m² (Pc<75) y TA 124/61 mmHg).

Se ha controlado el metabolismo glucídico a lo largo de su seguimiento con datos de alteración de glucemia en ayunas e intolerancia hidrocarbonada en los test de sobrecarga oral de glucosa realizados (en el más reciente: glucemia basal 121 mg/dL y 197 mg/dL tras sobrecarga, con pico de insulina 83.7 mU/mL), por lo que se han instaurado además de medidas higiénico-dietéticas incidiendo en una dieta equilibrada, metformina fuera de ficha técnica (850 mg/día). También ha desarrollado esteatohepatitis no alcohólica (11 años), hipotiroidismo (13 años) en contexto de una enfermedad autoinmune del tiroi-des (Ac anti-TPO positivos) precisando levotiroxina (dosis máxima 2.3 mcg/kg/día) y enfermedad celíaca (14 años).

Conclusiones

Presentamos un caso de lipodistrofia adquirida generalizada que se desencadena a las dos semanas de la administración de la vacuna de la varicela. Presenta características que nos orientan hacia una lipodistrofia adquirida generalizada (síndrome de Lawrence), que si bien es cierto suele ser más frecuente en el sexo femenino, suele presentarse antes de la pubertad y asociarse a cuadros de origen autoinmune y es característica la presencia de la grasa en facies y pérdida de ésta en palmas y plantas como en nuestro paciente.

SP2/d1d2-243 Metabolismo y nutrición
USO DE LA ECOGRAFÍA NUTRICIONAL (MEDICIÓN DE LA GRASA ABDOMINAL Y DE LA MASA MUSCULAR SURAL) COMO MÉTODO DE ESTUDIO DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN PEDIATRÍA

Sarasua Miranda, A.¹; Díez López, I.²; Maeso Méndez, S.¹; Calvo Sáez, A.E.³; García Casales, Z.³.

¹Bioaraba, Grupo de investigación en Crecimiento y Metabolismo Infante-Juvenil, Vitoria-Gasteiz, España; ²Osakidetza, Organización Sanitaria Integrada Araba, Hospital Universitario Araba, Servicio de Pediatría, Vitoria-Gasteiz, España, Vitoria, España; ³HU Araba - UPV/EHU, Vitoria, España; ³Digestivo infantil. Organización Sanitaria Integrada Araba, Hospital Universitario Araba, Servicio de Pediatría, Vitoria, España.

El incremento de la obesidad infantil se ve asociada a un incremento de las consultas de especialidad. Se requiere una serie de métodos validados, rápidos

y no invasivos que permitan valorar y seleccionar a la población de mayor riesgo de asociar un posible síndrome metabólico o complicaciones asociadas como la EHNA.

Objetivo

Describir la situación nutricional, mediante ecografía, de la población pediátrica en seguimiento en CCEE por obesidad.

Material y métodos

1º estudio nacional de validación ECO nutricional en pacientes pediátricos.

Pacientes que acuden a CCEE de Endocrinología por sobrepeso. IMC >2 SDS. Impedanciometría multicanal, TANITA BF 430 y un ecógrafo MINDRAY Z50 (técnica de Hamagawa) mediante estudio ecografía muscular (área del vasto anterior tricipital, circunferencia, tejido adiposo superficial supramuscular EESS derecha) y ecografía adiposa abdominal (grasa subepidérmica superficial –energía almacenada, profunda e intraperitoneal– riesgo en adultos de EHNA).

Resultados

103 casos estudiados, edad media 11.46 ± 2 [6-16], 45% H, IMC (kg/m²) (SDS) 2.58 ± 0.5 [2-3.5], ITP (kg/m³) 18.09 ± 2.8 [13-28] (variables continuas con distribución normal ($p > 0,05$)).

Ecografía muscular área $4.97 \text{ cm}^2 \pm 2.02$, circunferencia $9.13 \text{ cm} \pm 1.96$ tejido adiposo $1.64 \text{ cm} \pm 1.14$.

Ecografía adiposa total superficial $2.55 \text{ cm} \pm 0.92$, adiposa superficial $1.27 \text{ cm} \pm 0.67$, adiposa preperitoneal $1.03 \text{ cm} \pm 0.40$.

Variables continuas con distribución no normal ($p < 0,05$).

Se realiza estudio de Rho de Spearman ecoadiposo total e IMC en SDS significación bilateral de 0.01, correlación entre ecoadiposo total e ITP con 0.001. Estudio de Rho de Spearman con adiposo preperitoneal e IMC en SDS, significación bilateral de 0.1, correlación entre adiposo preperitoneal total e ITP con 0.01.

Conclusiones

Datos de validación del uso de ECO nutricional, existe una correlación entre la grasa total superficial y el IMC/ITP, pero de la preperitoneal solo con el ITP.

NOTA: Equipos adquiridos mediante colaboración con la SEEN: ayudas de 2021.

SP2/d1d2-244 Metabolismo y nutrición

UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA NUTRICIONAL: VALIDACIÓN Y CORRELACIÓN CON LA IMPEDANCIOMETRÍA BIOELÉCTRICA

Sarasua Miranda, A.¹; Díez López, I.²; Maeso Méndez, S.¹; Calvo Sáez, A.E.³; García Casales, Z.³.

¹Bioaraba, Grupo de investigación en Crecimiento y Metabolismo Infante-Juvenil, Vitoria-Gasteiz, España; Osakidetza, Organización Sanitaria Integrada Araba, Hospital Universitario Araba, Servicio de Pediatría, Vitoria-Gasteiz, España, Vitoria, España; ²HU Araba - UPV/EHU, Vitoria, España; ³Digestivo infantil. Organización Sanitaria Integrada Araba, Hospital Universitario Araba, Servicio de Pediatría, Vitoria, España.

La impedanciometría bioeléctrica se considera ya práctica clínica habitual en las consultas de seguimiento del paciente con sobrepeso. Los datos aportados permiten diferenciar variables como metabolismo basal calculada, masa magra y grasa. La ecografía nutricional se presenta en pediatría como una herramienta nueva a explorar.

Objetivos

Establecer si existe algún tipo de correlación entre las mediciones de grasa abdominal obtenidas mediante ecografía nutricional y las obtenidas en práctica clínica habitual de estos pacientes mediante impedanciometría eléctrica.

Material y métodos

Pacientes que acuden a CCEE de Endocrinología por sobrepeso. IMC > 2 SDS. Impedanciometría multicanal, TANITA BF 430 y un ecógrafo MINDRAY Z50 (técnica de Hamagawa) mediante estudio ecografía adiposa abdominal (grasa subepidérmica superficial –energía almacenada, profunda e intraperitoneal– riesgo en adultos de EHNA).

Resultados

1º estudio nacional de validación en pediatría de impedanciometría vs ECO nutricional.

103 casos estudiados, edad media 11.46 ± 2 [6-16], 45% H, IMC (kg/m²) (SDS) 2.58 ± 0.5 [2-3.5], ITP (kg/m³) 18.09 ± 2.8 [13-28] (Variables continuas con distribución normal ($p > 0,05$)).

ECOgrafía adiposa total superficial $2.55 \text{ cm} \pm 0.92$, adiposa superficial $1.27 \text{ cm} \pm 0.67$, adiposa preperitoneal $1.03 \text{ cm} \pm 0.40$.

Variables continuas con distribución no normal ($p < 0,05$).

Se realiza estudio de Rho de Spearman ecoadiposo total y masa grasa total por impedanciometría, significación bilateral de 0.000.

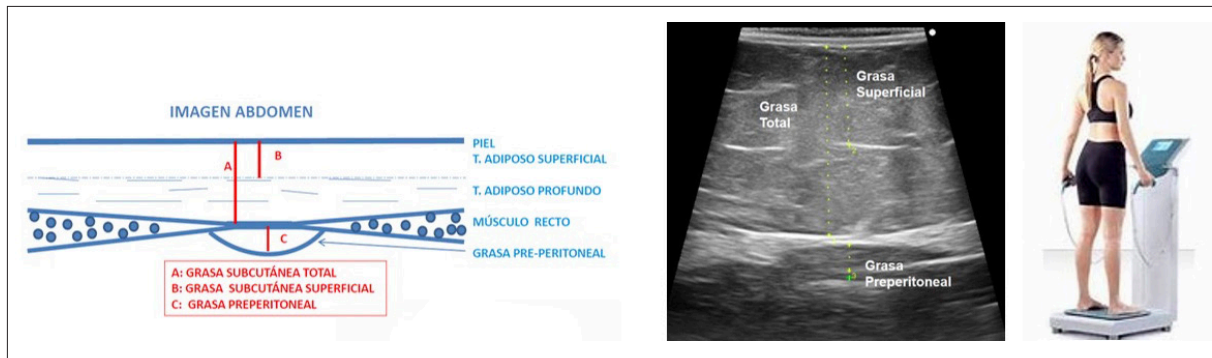


Figura 1.

Estudio de Rho de Spearman ECO adiposo preperitoneal y masa grasa total por impedanciometría, significación bilateral de 0.01.

Conclusiones

La medición de grasa abdominal por ECO nutricional se relaciona mediante una correlación lineal y positiva con la masa grasa estudiada mediante impedanciometría multicanal.

NOTA: Equipos adquiridos mediante colaboración con la SEEN: ayudas de 2021.

SP2/d1d2-245 *Metabolismo y nutrición* VALIDACIÓN DE LA MEDICIÓN DE GRASA ABDOMINAL MEDIANTE ECOGRAFÍA NUTRICIONAL COMO FACTOR DE RIESGO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA (EHNA) EN POBLACIÓN OBESA INFANTIL

Díez López, I.¹; Sarasua Miranda, A.²; Maeso Méndez, S.²; Calvo Sáez, A.E.³; García Casales, Z.³.

¹HU Araba - UPV/EHU, Vitoria, España; ²Bioaraba, Grupo de investigación en Crecimiento y Metabolismo Infante-Juvenil, Vitoria-Gasteiz, España; Osakidetza, Organización Sanitaria Integrada Araba, Hospital Universitario Araba, Servicio de Pediatría, Vitoria-Gasteiz, España, Vitoria, España; ³Digestivo infantil. Organización Sanitaria Integrada Araba, Hospital Universitario Araba, Servicio de Pediatría, Vitoria, España.

La EHNA es un hallazgo cada vez más relevante en población pediátrica afecta de obesidad. En adultos su evolución de esta esteatosis hacia una fibrosis y correlación con el síndrome metabólico es cada vez más significativa. La existencia de una herramienta rápida y validada de screening en consulta sería de gran utilidad.

Objetivo principal

Evaluar si la medición de grasa intraperitoneal medida a través de ecografía nutricional, permite diagnosticar de esteatosis hepática no grasa o riesgo metabólico en pacientes con sobrepeso/obesidad.

Establecer si existe algún tipo de correlación entre las mediciones de grasa abdominal obtenidas mediante ecografía nutricional y las obtenidas en práctica clínica habitual de estos pacientes mediante ECOGRAFÍA hepática si esta se realiza dentro de la práctica clínica habitual.

Material y métodos

Pacientes que acuden a CCEE de Endocrinología por sobrepeso. IMC > 2 SDS. ecógrafo MINDRAY Z50 (técnica de Hamagawa) mediante estudio de ecografía adiposa abdominal (grasa subepidérmica superficial –energía almacenada, profunda e intraperitoneal– riesgo en adultos de EHNA).

Resultados

1º estudio nacional de validación en pediatría de ecografía profunda compatible con EHNA vs ECO nutricional.

Estudio en 90 pacientes de eco profunda por radiólogo y eco nutricional. EHNA 52/90 (57.8%). Distribución leve 43/90 (47.8%), moderada 8/90 (8.9%) y grave 1/90 (1.1%).

Se realizó una prueba U de Mann-Whitney en 90 pacientes los resultados mostraron que la media de grasa intraperitoneal (adiposo preperi) fue estadísticamente significativa mayor entre los grupos afectados de EHNA ($z = -7,603$, $p < 0,01$) a un nivel de significancia de 0.05.

El punto de corte que presenta una correlación positiva entre EHNA sí/no sería de media 0.82 cm IC 95% [0.70-0.94] mediante U de Mann-Whitney.

Conclusiones

La existencia de una EHNA mediante ECO clásica se relaciona mediante una correlación lineal y positiva con la masa grasa preperitoneal estudiada mediante ECO nutricional.

NOTA: Equipos adquiridos mediante colaboración con la SEEN: ayudas de 2021.

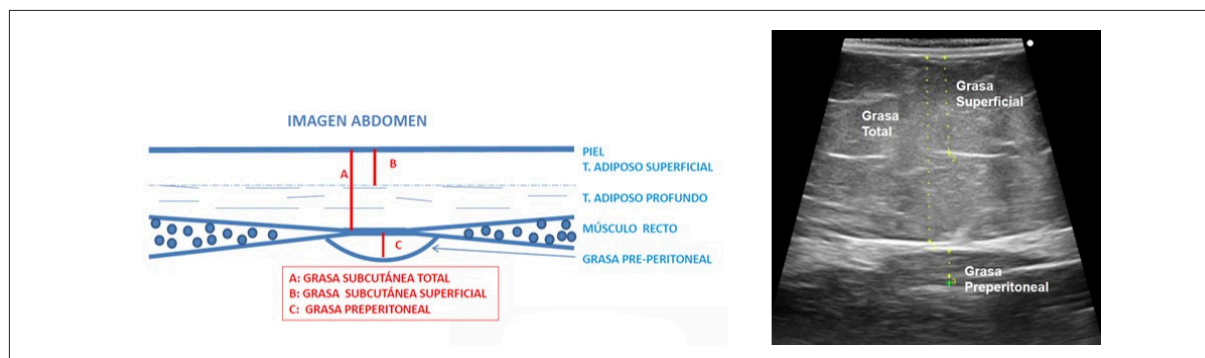


Figura 1.

SP2/d1d2-246 *Misceláneas* EXOSTOSIS MÚLTIPLE HEREDITARIA Y DISLIPIDEMIA. DESCRIPCIÓN DE UN CASO CLÍNICO.

Sayol Torres, L.¹; Hoyos Gurrea, R.².

¹Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España; ²Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

Introducción

La exostosis múltiple hereditaria (EMH) es una enfermedad genética autosómica dominante causada por mutaciones en aquellos genes que codifican la exostosina, EXT1 (8q24.1), EXT2 (11p11-p13) y EXT3 (19p), una glucosiltransferasa que cataliza la polimerización de heparán sulfato. Característicamente, la EMH produce múltiples excrescencias óseas cubiertas por cartílago (osteochondroma) en la superficie ósea de las metáfisis de los huesos largos, pudiendo provocar acortamiento o deformidades de las extremidades.

Es una enfermedad benigna que requiere controles clínicos y radiológicos periódicos debido a las posibles deformidades y compresiones y a su posible malignización en edad adulta.

Descripción del caso

Se presenta el caso de un niño de 6.5 años que acude derivado desde traumatología pediátrica por osteochondromatosis múltiple.

Niño sano, nacido a las 36 SG de gestación gemelar bicorial-biamniótico, con PN 2140 g (-0.19 DE por gestación gemelar). Fruto de ovodonación. TP 175.3 cm, TM 170.5 cm.

Paciente con antecedente de TDAH en tratamiento con metilfenidato 10mg cada 24 horas, sin otros antecedentes de interés. Correctamente vacunado. Padre con hipercolesterolemia con accidente cardiovascular antes de los 55 años (portador de 3 stents a los 53 años). No hay antecedentes de osteochondromas en la familia.

A la exploración únicamente destaca tumoración no dolorosa en rodilla izquierda, sin limitación de activi-

dad, con una radiografía donde se observan lesiones excrescentes de aspecto sésil en metáfisis femoral distal izquierda, tibial proximal izquierda y ambas metáfisis proximales de peroné. Se realiza serie ósea donde se confirma osteochondroma en rodilla (Figura 1), sin lesiones en otras localizaciones.

Se solicita analítica general, detectando hipercolesterolemia en valores de 234 mg/dL (total), HDL 70 mg/dL y LDL 156 mg/dL, Triglicéridos correctos (42 mg/dL). Se realizan analíticas seriadas donde se confirma hipercolesterolemia de difícil control a pesar de medidas higiénico-dietéticas.

Dados los hallazgos clínicos y analíticos, se solicita array (normal), por lo que se amplía con estudio genético molecular para condromas múltiples (genes EXT1 y EXT2), hallando una variante de significado incierto EXT2 c.455T>C; p.(Leu152Pro). La presencia de variantes en EXT2 se asocia con un patrón de herencia autosómico dominante, a la exostosis múltiple de tipo 2 (MIM#133701). La variante identificada en heterocigosis se trata de una variante de cambio de sentido, no previamente registrada, por lo que se cataloga de significado incierto. Estudio familiar pendiente.

Por colesterolemia persistentemente elevada a pesar de medidas dietéticas y deporte (>200 mg/dL) se pauta a la edad de 8.5 años tratamiento con colestiramina, que la familia rechaza iniciar. Así mismo, dado antecedente paterno de hipercolesterolemia con IAM a una edad inferior a 55 años, se solicita estudio de hipercolesterolemia familiar (resultado pendiente). Por persistencia de mal control del lipidograma, a la edad de 9 años 8 meses, con una auxología de peso: 27 kg (p16, -1.01 DE), talla: 134 cm (p23, -0.75 DE), y analítica con colesterol total de 260 mg/dL, HDL 64 mg/dL, LDL 185 mg/dL, se inicia tratamiento con simvastatina (10 mg diarios).

Conclusiones

Los pacientes afectados de exostosis múltiple hereditaria suelen presentar múltiples osteochondromas (media de 7 en los casos reportados), con posi-

bilidad de malignización por lo que requieren seguimiento. Hasta ahora, ninguno de los pacientes reportados presentaba hipercolesterolemia. Resta pendiente estudio genético de hipercolesterolemia familiar para acabar de filiar el cuadro.



Figura 1.

SP2/d1d2-247 *Misceláneas* **TRISOMÍA X Y TALLA BAJA**

Gonzalo Pascual, H.; López Capapé, M.; Barrios Machain, U.; Tarjuelo García, I.; Cuscó Fernández, M.J.; Procházková, M.

Hospital Universitario La Moraleja, Madrid, España.

Introducción

La trisomía X tiene una incidencia de 1/1000 nacimientos femeninos aunque sólo un pequeño porcentaje (10%) son diagnosticados, ya que la mayor parte de ellas presentan una afectación leve, o son asintomáticas. Muchas pacientes se diagnostican en la edad adulta por fallo ovárico precoz y en la edad pediátrica el hallazgo físico más frecuentemente encontrado es la talla alta (80-90%).

Presentamos un caso 47,XXX con talla baja para destacar la gran variabilidad fenotípica de este síndrome.

Descripción del caso

Niña de 9 años y 2 meses, nacida de embarazo normal y parto eutócico a término, con peso y longitud adecuada para su edad gestacional, sin antecedentes de interés salvo dificultades de aprendizaje en el colegio; que es valorada en consulta por talla baja, refiriendo desde siempre talla en p3-25, sin referir stops. Telarquia de reciente aparición sin otra sintomatología asociada. Antecedentes familiares: padres sanos, Talla materna 149 cm y menarquia a los 16 años. Talla paterna 176 cm con desarrollo puberal normal. Abuelo y tía materna con patología tiroidea. Tallas medias-bajas.

Exploración física: Peso: 22.2 kg (p8, España 2010). Talla: 125 cm (p5, -1.71 DE). Talla diana: 156 ± 5 cm (p9, -1.36 DE). Exploración normal, armónica con escoliosis leve. A1P1S2.

Pruebas complementarias: edad ósea: 8 años y 10 meses (acorde), y analítica con hemograma, bioquímica normal, perfil férrico normal. Función tiroidea normal y Celiacúa negativa. IGF1 216 ng/mL (p65), IGFBP3 4.9 ng/mL (p82) Estradiol < 11 pg/mL, FSH 1.08 mUI/mL, LH < 0.07 mUI/mL. Cariotipo: 47,XXX.

Ecografía abdominopélvica, descartando malformaciones genitourinarias, presentando exploración acorde a desarrollo infantil.

Valorada por cardiología, descartando defectos congénitos, así como por neuropediatría, siendo diagnosticada de Trastorno de aprendizaje con limitación en lectura, escritura y comprensión, con CIT 81 y trastorno de déficit de atención. Se realiza EEG que muestra alteraciones electroencefalográficas sin crisis clínicas. Se inicia tratamiento con metilfenidato, con mejoría importante en atención, así como con apoyo escolar.

Evolución

La paciente presenta menarquia a los 11 años 4 meses, con reglas regulares los meses posteriores. Controles clínicos seriados, presentando a la edad de 11 años 5 meses la siguiente antropometría: Peso: 26.3 kg (p7). Talla: 136.3 cm (p11). Edad ósea de 11 años.

Conclusiones

Destacamos la amplia variabilidad fenotípica en pacientes 47,XXX, ya que pueden presentarse importantes malformaciones o existir ausencia de signos clínicos. La talla baja no debe hacernos descartar su diagnóstico diferencial. Se requieren más estudios para determinar el mecanismo de acción implicado en las diferentes manifestaciones del síndrome.

Autores

Código (ver índice)

| A | |
|-------------------------------------|---|
| Abenza Lasso De La Vega, A. | SP2/d1-094, SP2/d1d2-201 |
| Abió Albero, S. | O2/d2-018 |
| Achón Buil, A. | SP2/d1-062 |
| Acosta Cardenas, J. | SP2/d2-114 |
| Adán Lanceta, V. | SP2/d1-094, SP2/d2-156 |
| Adán Pedroso, R.M. | SP2/d1-078 |
| Agirrebaltzategi Revilla, A. | SP2/d1-068, SP2/d1-069 |
| Aguayo Calcena, A. | SP2/d1-052 |
| Aguilar Gomez, V. | SP2/d1-051, SP2/d1-064 |
| Aguilar Janita, B. | SP2/d2-130, SP2/d2-162 |
| Aguilar Riera, C. | SP2/d2-131, SP2/d2-141, SP2/d2-157 |
| Aguirre Salazar, M. | SP2/d1-078 |
| Albaladejo Moreno, R. | SP2/d1d2-211 |
| Alberola Chazarra, M.A. | SP2/d1-065 |
| Alcaraz Romero, A. | SP2/d1-054, SP2/d1-071, SP2/d2-124, SP2/d1d2-235 |
| Alcázar Villar, M.J. | PP1/d1-004, SP2/d1-072, SP2/d2-097 |
| Alcón Saez, J.J. | O2/d1-012, SP2/d1-020, SP2/d1-056 |
| Aleixandre Blanquer, F.A. | SP2/d1d2-201 |
| Alfaro Iznola, C. | SP2/d1-095, SP2/d2-123 |
| Alijarde Lorente, R. | O2/d2-018, SP2/d1-094, SP2/d2-129, SP2/d2-156 |
| Alkadi Fernández, K. | SP2/d1-062 |
| Almeda Luna, C. | SP2/d1-088, SP2/d2-151, SP2/d2-170 |
| Alonso Diez, C. | SP2/d1-022, SP2/d2-098, SP2/d2-122, SP2/d1-041, SP2/d1d2-187 |
| Alonso Rubio, P. | SP2/d1d2-208 |
| Álvarez Cabrerizo, A. | O2/d2-029, SP2/d2-102, SP2/d2-103, SP2/d2-104, SP2/d2-146 |
| Álvarez García, E. | O2/d2-030 |
| Álvarez Gil, N. | SP2/d1d2-190, SP2/d1d2-221, SP2/d1d2-225, SP2/d1d2-237 |
| Álvarez Merino, M. | SP2/d1-037 |
| Álvarez Triano, M. | SP2/d1d2-197 |
| Alvaro, E. | SP2/d1-056 |
| Álvaro Sardina, P. | SP2/d1d2-194 |
| Álvaro Toquero, M.E. | SP2/d2-128 |
| Amaro Castro, R. | O2/d2-030 |
| Amat Bou, M. | SP2/d1-032, SP2/d2-117, SP2/d1d2-231 |
| Andrés Sesma, C. | SP2/d1-073, SP2/d1-077, SP2/d2-137, SP2/d2-148, SP2/d1d2-191 |
| Antolín, M. | SP2/d2-157 |
| Aponte Contreras, O. | SP2/d1d2-239 |
| Aracil Santos, F.J. | SP2/d2-144 |
| Arango Sancho, P. | SP2/d1-038 |
| Arasa Panisello, F. | SP2/d1d2-209 |
| Araujo Vilar, D. | SP2/d1d2-242 |
| Araújo De Castro, J. | SP2/d2-152 |
| Arciniegas, L. | SP2/d1-083 |
| Ares Segura, S. | O1/d1-006 |
| Argente, J. | O2/d2-025, SP2/d2-169, SP2/d2-170, SP2/d2-173 |
| Ariceta Iraola, G. | SP2/d1-038 |
| Ariza Jiménez, J.A. | SP2/d1-088 |
| Ariza Jiménez, A.B. | SP2/d1-058, SP2/d1-088, SP2/d2-151 |
| Armero Bujaldon, C. | SP2/d1-064, SP2/d1d2-226 |
| Arroyo Díez, F.J. | O2/d2-024 |
| Arroyo Ruiz, R. | PP1/d1-008, SP2/d1-022, SP2/d1-041, SP2/d2-098, SP2/d2-122, SP2/d1d2-187 |
| Arteta Sáenz, E. | SP2/d1-070, SP2/d2-135, SP2/d2-180 |
| Artola Aizalde, E. | SP2/d1-040 |
| Asensio, V.J. | SP2/d1d2-228 |
| Asensio Campos, P. | SP2/d2-179 |
| Assaf Balut, C. | SP2/d1-031 |
| Ayuso González, L. | SP2/d2-137 |
| Azcona San Julián, M.C. | SP2/d1d2-224 |
| Aznal Sainz, E. | SP2/d1-077, SP2/d1d2-191 |
| B | |
| Baena Palomino, C. | SP2/d2-115 |
| Báez-Flores, J. | O1/d1-005 |
| Bahillo Curieses, P. | O1/d1-005, PP1/d1-004, SP2/d1-055 |
| Bajo Martin, A.F. | PP1/d1-008, SP2/d1-022, SP2/d1d2-187 |
| Ballester Herrera, M.J. | SP2/d1-063, SP2/d2-121 |
| Barbas, C. | SP2/d1-084 |
| Barcia Ramírez, A. | O2/d1-012, SP2/d1-020 |
| Bardón Cancho, E. | SP2/d2-154 |
| Barreda Bonis, A.C. | O2/d1-010, O2/d1-012, O2/d1-013, O2/d2-021, O2/d2-023, SP2/d1-018, SP2/d1-019, SP2/d1-020, SP2/d1-038, SP2/d2-145, SP2/d2-164 |
| Barreiro Bautista, M. | SP2/d1-053 |
| Barrio Ollero, E. | O2/d1-015 |
| Barrios Machain, U. | O2/d1-013, SP2/d1d2-247 |
| Barrrios, U. | SP2/d2-138 |
| Bassols, J. | O1/d1-008, O2/d1-014, O2/d1-016, SP2/d1-085, SP2/d1-086, SP2/d2-120, SP2/d2-125 |
| Bastida Sainz, A. | SP2/d1-068, SP2/d1-069 |
| Beinbrech, B.U. | SP2/d1-064 |

Leyenda: C = Conferencia; M = Mesa redonda; E = Encuentro con el Experto; O = Comunicación Oral; PP = Póster Premio; SP = Póster estándar. El código continúa con: n° sesión/n° día (d)-n° resumen.

- Beltran Porres, M.** SP2/d1d2-239
Beneto Alducin, A. SP2/d1d2-224
Benito, S. SP2/d1-032
Benito Ruiz, E. SP2/d2-129, SP2/d2-156
Benito Sánchez, A.V. SP2/d2-136
Bermejo Arrieta, M.R. SP2/d1-028, SP2/d1-064, SP2/d2-132, SP2/d1d2-200, SP2/d1d2-228
Bermejo Bretos, M. SP2/d2-143
Bermúdez De La Vega, J.A. SP2/d1-024, SP2/d2-108
Bernabeu Andreu, F.A. SP2/d1-060
Bernal, J. O1/d1-007
Bernardó Fonz, R. SP2/d1-073
Berrade Zubiri, S. SP2/d1-073, SP2/d2-137, SP2/d2-148, SP2/d1d2-191
Bertholt Zuber, M.L. SP2/d1d2-208
Bezanilla López, C. O2/d1-013, SP2/d1-020
Biagetti Biagetti, B. SP2/d1d2-222
Blanco Barrio, A. SP2/d1-070, SP2/d2-135, SP2/d2-180
Blasco González, L. SP2/d1-075, SP2/d1-092
Bobé Pol, A. O2/d2-032, SP2/d2-140, SP2/d1d2-184, SP2/d1d2-220
Bohorquez Velasco, M. SP2/d2-114
Bonmatí, A. O1/d1-008, O2/d1-014
Bou Torrent, R. SP2/d1-038
Bravo Arcicollar, P. SP2/d1-071, SP2/d2-124, SP2/d1d2-235
Bravo Matilla, V. SP2/d1-015
Brioso Galiana, J. SP2/d1d2-197
Broseta Monzó, J.J. SP2/d1-038
Buceta Cuellar, L. SP2/d1d2-190, SP2/d1d2-225, SP2/d1d2-237
Bueno Bueno, G. O1/d1-004, O2/d2-018, O2/d2-028, SP2/d1-023, SP2/d2-172
Bueno Redolat, I. SP2/d1-056
Buiza Fernández, M.V. SP2/d1-031
Bunce Bunce, L. SP2/d1d2-226
Burillo Sánchez, M. SP2/d1-045
Buzón Serrano, L. SP2/d1-036, SP2/d1-090
- C**
- Caballero Fernández, E.I.** SP2/d2-107
Caballero Guiu, C. SP2/d1-054
Cabanas Rodriguez, P. PP1/d1-004
Cabezas Alonso, B. SP2/d1d2-190
Cabrejas Mayordomo, M. SP2/d1-062
Cabrera Cascajero, P. SP2/d1d2-230
Cabrera García, C. SP2/d2-127
Cabrera Guedes, M.F. SP2/d2-107
Caimari Jaume, M. O2/d1-011, SP2/d1-051, SP2/d1-064, SP2/d1-067, SP2/d2-110, SP2/d1d2-192, SP2/d1d2-202, SP2/d1d2-226, SP2/d1d2-232
Caimari Palou, F. SP2/d1-051
Caja Calvo, M. SP2/d2-128
Calvo, F. O1/d1-007
Calvo Ferrer, C. O2/d2-018
Calvo Saez, A.E. SP2/d1d2-243, SP2/d1d2-244, SP2/d1d2-245
Cámara Gómez, R. SP2/d1-092
Campanario Cañizo, A. SP2/d1d2-226
Campos Barros, Á. O1/d1-002, O2/d1-010, O2/d2-023, SP2/d1-021, SP2/d2-111
Campos Mañas, M.C. SP2/d1-033
Campos Martorell, A. O1/d1-001, O1/d1-006, O2/d2-022, O2/d2-032, PP1/d1-003, SP2/d1-049, SP2/d1-083, SP2/d2-157, SP2/d1d2-205, SP2/d1d2-211, SP2/d1d2-222
Cancela Muñoz, V. O2/d1-012, SP2/d1-020, SP2/d1-040
Candel Pau, J. SP2/d1-074
Carcavilla Urqui, A. O2/d1-012, O2/d1-013, O2/d2-021, O2/d2-023, SP2/d1-020, SP2/d1-035, SP2/d1-076, SP2/d2-144, SP2/d2-145, SP2/d2-147, SP2/d2-161, SP2/d2-164
Carceller Ortega, E. SP2/d2-154
Cardona Hernández, R. SP2/d2-109
Carlone Martín, J. O2/d2-024
Carrasco Giménez, M. SP2/d1-047
Carrascón González- Pinto, L. O2/d2-019, SP2/d2-154, SP2/d1d2-198, SP2/d1d2-203
Carreras Badosa, G. O1/d1-008, O2/d1-014, O2/d1-016, SP2/d1-085, SP2/d1-086, SP2/d2-120, SP2/d2-125
Casado Burgos, E. SP2/d1-038
Casajús Mallén, J.A. SP2/d1-023
Casano Sancho, P. O1/d1-006, O1/d1-007, SP2/d2-117, SP2/d1d2-231
Casellas Vidal, M.D. SP2/d1d2-219
Castañares Saiz, M. SP2/d1d2-208
Castaño González, L. SP2/d1-052
Castel-Ruiz, A. SP2/d1d2-199
Castro Velado, A. O2/d2-030
Castro-Collado, C. O1/d1-004
Cerdá Checa, S. SP2/d1-065
Cereijo Tellez, R. SP2/d1-084
Chamorro Martín, J.L. O2/d2-030, SP2/d1-061
Chocrón De Benzaquen, S. SP2/d1-038
Chueca Guindulain, M. O1/d1-006, PP1/d1-004, SP2/d1-073, SP2/d1-077, SP2/d2-148, SP2/d1d2-191
Cid Galache, P. SP2/d2-096, SP2/d1d2-196
Cid Paris, E. SP2/d2-179
Cirera Santanach, G. SP2/d1-064
Clemente León, M. O1/d1-001, O2/d2-022, O2/d2-032, PP1/d1-003, SP2/d1-083, SP2/d1-025, SP2/d1-049, SP2/d2-131, SP2/d2-141, SP2/d2-157, SP2/d2-171, SP2/d1d2-205
Clemente Tomás, C. SP2/d2-129
Colino Alcol, E. O2/d2-020, SP2/d1-060, SP2/d1-062
Collar Serecigni, P. PP1/d1-006
Comeras Chueca, C. SP2/d1-023
Compés Dea, M.L. O2/d2-018

- Concheiro Guisán, A.** O2/d2-030
Conde Barreiro, S. O2/d2-018
Corral, C. SP2/d1-028
Corraliza González, C. O2/d2-019
Corredor Andres, B. O2/d1-012, SP2/d1-020, SP2/d1-066, SP2/d1-080, SP2/d2-111, SP2/d1d2-215
- Corripio Collado, R.** PP1/d1-002, PP1/d1-004, SP2/d2-119, SP2/d2-167
- Cortés Ruiz, A.** SP2/d1-014
Cosp Gomà, T. SP2/d1-059
Costa Alcacer, I. SP2/d1-056, SP2/d2-128
Couto Rosende, Y. SP2/d2-167
Crespo Soto, C. SP2/d1d2-242
Cruces Ponce, C. SP2/d1-057
Cruz Rojo, J. SP2/d2-103, SP2/d1d2-195
Cuadrón Andrés, L. SP2/d2-172
Cuan Escobar, S. SP2/d2-131
Cuenca Alcaraz, M.Á. SP2/d1-045, SP2/d1d2-234
Cueto-Felgueroso Ferrero, P. SP2/d2-110
Cuscó Fernández, M.J. SP2/d2-138, SP2/d1d2-247
- D**
- Dabad Moreno, M.J.** SP2/d2-106, SP2/d2-159, SP2/d2-177
De Andrés Esteban, E.M. SP2/d2-173
De Arriba Muñoz, A. PP1/d1-004, PP1/d1-008, SP2/d1-011, SP2/d1-013, SP2/d1-016, SP2/d1-022, SP2/d1-036, SP2/d1-090, SP2/d2-175
De Cos Igartua, M. SP2/d1-019, SP2/d2-103, SP2/d1d2-199
De Jesús Pacheco, A. SP2/d1-040
De La Cámara Moraño, C. SP2/d1-088, SP2/d2-151
De La Mata Franco, G. SP2/d1-070
De La Orden Izquierdo, E. SP2/d1-012
De La Torre, C. O2/d1-013
De La Torre Monfort, G. SP2/d2-176
De La Torre Santos, S.I. SP2/d2-116
De La Torre Sanz, A. SP2/d2-179
De Las Casas Escardó, S. SP2/d1-051, SP2/d1d2-226
De Miguel Cáceres, C. SP2/d2-144
De Miguel-Etayo, P. O1/d1-004
De Mingo Alemany, C. PP1/d1-005, SP2/d1-075, SP2/d1-092, SP2/d2-134
De Murcia Lemauviel, S. SP2/d2-152
De Pedro Olabarri, J.M. SP2/d1-078
De Sotto Esteban, D. PP1/d1-004
De Toro Codes, M. SP2/d1-047
De Zegher, F. PP1/d1-001, SP2/d1-081, SP2/d1-082, SP2/d2-125, SP2/d1d2-233
Del Brío Castillo, R. SP2/d1-027
Del Castillo Villaescusa, C. SP2/d1-095, SP2/d2-123
Del Fresno Navarro, M. O2/d1-010, O2/d2-023
Del Pozo, Á. SP2/d2-108
Del Solar Rico, J. SP2/d1-076
Delgado De Mora, L. SP2/d2-096, SP2/d1d2-196
Delgado Mainar, P. SP2/d1-037
Delgado Nicolás, S. SP2/d1-033
Delgado Saborit, J.M. SP2/d2-175
Desvaux García, M. SP2/d2-149
Devesa Jover, P. SP2/d2-138
- Díaz, M.** PP1/d1-001, SP2/d1-082
Díaz García, M. SP2/d1-061
Díaz Gonzalez, C. O1/d1-006
Díaz González, F. O1/d1-002, O2/d1-012, SP2/d1-020
Díaz Martín, C. SP2/d1-042, SP2/d1-089, SP2/d2-139, SP2/d2-158, SP2/d1d2-206, SP2/d1d2-213, SP2/d2-109
Díaz Naderi, R. SP2/d1-085, SP2/d1-086, SP2/d2-120
Díaz Roldán, F. SP2/d1-055
Díaz Soto, G. SP2/d1d2-207
Díaz Suárez, M. SP2/d2-141
Díaz Troyano, N. SP2/d1-068, SP2/d1-069, SP2/d2-168, SP2/d1d2-204, SP2/d1d2-243, SP2/d1d2-244, SP2/d1d2-245
Diez Lopez, I. O2/d2-020, SP2/d1-060, SP2/d2-149
Díez Blanco, M. O1/d1-002
Domingo Pla, A. SP2/d1d2-188
Domínguez, J. O2/d2-017, SP2/d1-053, SP2/d2-107
Domínguez Cháfer, M. O2/d1-012, SP2/d1-020
Domínguez García, A. SP2/d1-070
Domínguez Riscart, J. O2/d2-020, SP2/d1-060
Domínguez Sánchez, P. SP2/d1-089, SP2/d2-139
Donoso Navarro, M.E. SP2/d1-042, SP2/d1d2-213
Dorta Luis, I.J. SP2/d1-089
Dorta Pérez, I.J. SP2/d1-089
Duque González, S. SP2/d1-089
- E**
- Edo Alegre, L.** SP2/d1-027
Elcano Sarasibar, L. SP2/d1-077, SP2/d2-137
Erroz Ferrer, M. SP2/d1-077
Escajadillo Vargas, K.J. SP2/d2-123
Escalona Gil, A.M. SP2/d2-122
Escartín Madurga, L. SP2/d2-172
Escolà Morales, L. SP2/d1d2-182
Escribano Muñoz, M.A. SP2/d2-152
Escudero Reina, L. SP2/d1-018, SP2/d1d2-212
Eslava Carrión, A. SP2/d2-119
España Marí, M. SP2/d2-149
Esparza Garrido, M.I. SP2/d1-071, SP2/d1d2-235
Espinosa Pereiro, C.E. O2/d2-030
Espinosa Seguí, N. SP2/d1-045, SP2/d1d2-234
Espinoza Lira, M.E. SP2/d1-025, SP2/d1-049
Estevez Reinares, E. O2/d1-014
Etxebarria Aurrekoetxea, M. SP2/d2-168
Expósito Raspeño, M. SP2/d2-153, SP2/d2-155, SP2/d1d2-221, SP2/d1d2-225
- F**
- Fabregas Martori, A.** SP2/d2-171
Feja Solana, C. O2/d2-018
Feliu Rovira, A. SP2/d1-059
Fenoy Rodríguez, A. SP2/d1-015, SP2/d1-044, SP2/d1-046, SP2/d2-130, SP2/d2-162, SP2/d1d2-217
Fernández Aranda, F. SP2/d1-031
Fernández Barrio, B. SP2/d1-037
Fernández Bravo, C. SP2/d2-115
Fernández Cancio, M. SP2/d2-157

- Fernández Cebrian, S.A.** SP2/d1-039
Fernández Colomer, B. O2/d1-009, SP2/d1-009
Fernández Filgueira, M. SP2/d1d2-189
Fernández Fuentes, C. PP1/d1-007
Fernández Luque, L. SP2/d1-011, SP2/d1-013, SP2/d1-016
Fernández Vallespin, L. O1/d1-006
Fernández Velasco, P. SP2/d1-055
Ferrández Mengual, D. SP2/d1-014
Ferreiro-Mazón Garcia-Plata, P. O2/d2-021, O2/d2-027, SP2/d1-076, SP2/d2-145, SP2/d2-178
Ferrer Lozano, M. O2/d2-018, SP2/d1-011, SP2/d1-013, SP2/d1-029, SP2/d1-036, SP2/d1-090, SP2/d2-106, SP2/d2-175
Ferrero Paula, C. SP2/d1d2-202
Ferrero Saiz, N. SP2/d2-118
Fettane, S. SP2/d1d2-236
Flaquer Pérez De Mendiola, J.M. SP2/d2-136, SP2/d1d2-192
Flores-Rojas, K. O1/d1-004
Folch Briz, R. SP2/d2-140
Fraga Bilbao, F.E. SP2/d1d2-233
Franco Koehrlen, C.A. SP2/d1-032
Fuentes Castelló, M.Á. SP2/d1-065
Fuentes Guerrero, M. SP2/d1-048
Fuentes Muñoz, I. SP2/d2-112, SP2/d2-113, SP2/d2-166, SP2/d1d2-223
Fuertes Bronchal, C. SP2/d1-066
- G**
- Gabau Vila, E.** SP2/d1d2-183
Gaitero Pérez, A. SP2/d1-034, SP2/d1d2-230, SP2/d1d2-240
Galán Bueno, L. O2/d2-024
Galé Pola, I. O1/d1-006, SP2/d2-137
Galicia Poblet, G. SP2/d2-179
Gallardo Pameyro, R. SP2/d1d2-209
Gallego Calvo, B. O2/d2-031, SP2/d2-174
Gállego González, B. SP2/d2-172
García Alonso, L. O2/d2-030, SP2/d1d2-189
García Bermejo, A. SP2/d1d2-190, SP2/d1d2-221, SP2/d1d2-225, SP2/d1d2-237
García Berrocal, M.B. PP1/d1-008
García Carpintero, G. O2/d2-018
García Casales, Z. SP2/d1d2-243, SP2/d1d2-244, SP2/d1d2-245
García Castellanos, T. SP2/d1-011, SP2/d1-029, SP2/d1-036, SP2/d2-175
García Cobaleda, I. SP2/d1d2-206
García Cuartero, B. O2/d1-013, SP2/d1-062, SP2/d2-153, SP2/d2-155
García De Burgos, M. SP2/d1-079
García De Pablo, I. SP2/d1-042, SP2/d1-089, SP2/d2-139, SP2/d2-158, SP2/d1d2-206, SP2/d1d2-213
García Durán, A. SP2/d1-013, SP2/d1-016, SP2/d1-029
García Escobar, I. SP2/d1-015, SP2/d1-046, SP2/d1d2-217
García García, E. O1/d1-004, SP2/d1-050, SP2/d2-150
García González, M. O2/d2-030, SP2/d1-024, SP2/d2-108, SP2/d1d2-189
García Lacalle, C. SP2/d2-153, SP2/d2-155
García Mata, S. SP2/d1-077
García Moreno, R. O2/d1-010
García Murcia, M. SP2/d1d2-234
García Navas, P. SP2/d2-160, SP2/d1d2-229
García Oller, A. SP2/d2-168
García Puig, M. SP2/d2-119
García Rastrilla, R. SP2/d1-095
García Romero, M.M. SP2/d2-147
García Ron, A. SP2/d1-034
García Vega, M. SP2/d1-026
García Zarzuela, A. SP2/d2-115
García-Ochoa Fernández, E. SP2/d1-095, SP2/d2-097, SP2/d2-123
García-Quijada Gómez-Roso, M. SP2/d1-021, SP2/d2-112, SP2/d2-113, SP2/d2-166, SP2/d1d2-223
García-Beltran, C. SP2/d1-081, SP2/d2-125
Garnier Rodríguez, M.B. SP2/d2-099, SP2/d2-133, SP2/d1d2-188
Garrido Barbero, M. SP2/d2-143
Garrido García, M.B. SP2/d2-128
Garrido Martín, M. O1/d1-005
Gartner, S. PP1/d1-003
Garza Espi, E.A. SP2/d2-128
Garzón Lorenzo, L. O1/d1-007, O2/d1-013, SP2/d2-102, SP2/d2-103, SP2/d2-104, SP2/d2-146, SP2/d1d2-195
Gascón Catalán, A. O2/d1-015
Gastón Téllez, R. SP2/d1d2-210
Genaró Jornet, P. SP2/d1d2-209
Ghandour Fabre, D. SP2/d1-012
Gil Boix, J.V. SP2/d1-051
Gil Calderon, F.J. SP2/d2-180
Gil Poch, E. O2/d2-024
Giralt Arnaiz, M. SP2/d2-141, SP2/d1d2-222
Gomes Porras, M. O2/d2-023
Gómez, D. SP2/d2-131
Gómez Alonso, C. SP2/d1-038
Gómez Cano, M.Á. SP2/d1-030, SP2/d2-146, SP2/d1d2-241
Gómez De Lima, V. SP2/d1d2-239
Gómez Díaz, D. SP2/d2-099, SP2/d2-133
Gómez Gila, A.L. O1/d1-007, PP1/d1-007, SP2/d1-050, SP2/d2-150
Gómez Gómez, V. SP2/d1-066
Gómez Herrera, B. SP2/d1-086
Gómez Llorente, J.L. SP2/d1-015, SP2/d1-044, SP2/d1-046, SP2/d1d2-217
Gómez Manchón, M. O2/d1-010, SP2/d2-112, SP2/d2-113, SP2/d2-166, SP2/d1d2-223
Gómez Perea, A. O1/d1-003, SP2/d1-057
Gómez Pérez, A. SP2/d1-058
Gómez Santos, E. SP2/d1d2-185
Gómez Vergaz, A. SP2/d1-020
Gómez Vida, J.M. O2/d1-012, SP2/d1-020
Gómez Vilarrubla, A. O1/d1-008, O2/d1-014, O2/d1-016, SP2/d1-085, SP2/d1-086, SP2/d2-120

- Gómez Yepes, G.P.** O2/d2-022
González, N. SP2/d1-083
González Alonso, N. O2/d2-030, SP2/d1d2-189
González Bertolin, I. SP2/d2-144
González Cabaleiro, I. SP2/d1-061, SP2/d2-117
González Casado, I. O1/d1-002, O1/d1-007, O2/d1-010, O2/d1-012, O2/d1-013, O2/d2-021, O2/d2-023, O2/d2-027, PP1/d1-006, SP2/d1-018, SP2/d1-019, SP2/d1-020, SP2/d1-021, SP2/d1-035, SP2/d1-076, SP2/d2-144, SP2/d2-145, SP2/d2-147, SP2/d2-161, SP2/d2-164, SP2/d2-178, SP2/d1d2-212
González De Prádena, B. SP2/d1-044, SP2/d1-046, SP2/d1d2-217
González De Ramos, C. SP2/d1-054
González García, L.G. O2/d1-009, SP2/d1-009
González García, M. SP2/d2-158
González Gómez, B. SP2/d2-111
González Jimeno, A. O2/d1-012, SP2/d1-020
González Llorens, N. O1/d1-001, O2/d2-022, O2/d2-032, SP2/d2-131, SP2/d1d2-205
González López, L. SP2/d1-084
González Marqués, J. SP2/d2-163, SP2/d2-165
González Martín, J.M. SP2/d1-053
González Morlà, J. SP2/d1d2-184, SP2/d1d2-218, SP2/d1d2-219, SP2/d1d2-220
González Navarro, P. O2/d2-019
González Palau, A. SP2/d2-158
González Pelegrín, B. O2/d2-018
González Perera, M.A. SP2/d2-107
González Riaño, C. SP2/d1-084
González Rodríguez, L. SP2/d1-039
González Ruiz De León, E. SP2/d2-163, SP2/d2-165
González Sánchez, S. SP2/d1-043
González Vergaz, A. SP2/d2-153, SP2/d2-155
González De Buitrago Amigo, J. O2/d2-024
González Gutiérrez- Solana, L. O1/d1-007
González-Valcárcel Espinosa, M. SP2/d2-111
Gonzalo Pascual, H. SP2/d2-138, SP2/d1d2-247
Gordo Baztán, I. SP2/d2-148
Grande Herrero, L. SP2/d2-124
Grau Bolado, G. O1/d1-006, O2/d2-026, PP1/d1-004, SP2/d1-026, SP2/d1-078, SP2/d2-118, SP2/d2-143
Gregg Azcárate, E. SP2/d2-136, SP2/d1d2-192
Guadilla, M.L. O2/d2-026
Guerrero Fernández, J. O2/d1-013, O2/d2-021, O2/d2-027, PP1/d1-006, SP2/d1-021, SP2/d1-035, SP2/d1-076, SP2/d1-089, SP2/d2-135, SP2/d2-161, SP2/d2-164, SP2/d2-178, SP2/d1d2-212
Guerrero Vázquez, R. SP2/d2-105
Guibelalde Del Castillo, M. SP2/d1d2-226
Guijo Alonso, B. O2/d2-025, SP2/d2-169, SP2/d2-170, SP2/d2-173
Guillermo Rodríguez, C. SP2/d1d2-225, SP2/d1d2-237
Guillén Díaz, O. SP2/d2-127, SP2/d1d2-236
Gutiérrez Alonso, S. SP2/d1-093, SP2/d2-100, SP2/d2-101, SP2/d2-142
Gutiérrez García, M. SP2/d1d2-201
Gutiérrez Nieto, A. SP2/d1d2-233
- ## H
- Heath, K.** O1/d1-002, O2/d1-010, O2/d1-012, O2/d1-013, SP2/d1-020, SP2/d1-041, SP2/d2-145
Heine Suñer, A.D. O2/d1-011
Hernández, S. O1/d1-007
Hernández Alonso, S. SP2/d1d2-222
Hernández Espinosa, M. SP2/d1-065
Hernández Herrero, M. SP2/d2-140
Hernández Sierra, B. O2/d2-028, SP2/d2-181
Hernández Suyo, A.A. SP2/d1-036, SP2/d1-090, SP2/d2-175
Herrera Díaz, A. SP2/d1-068, SP2/d1-069
Herrero García, A. PP1/d1-005, SP2/d1-010, SP2/d1-075, SP2/d1-092, SP2/d1d2-210
Herrero Sellés, A. SP2/d1-014
Homar López, A. SP2/d1-051, SP2/d1-064, SP2/d2-136, SP2/d1d2-192, SP2/d1d2-202
Hoyos Gurrea, R. SP2/d1d2-246
Huerta Aragonés, J. SP2/d2-154, SP2/d1d2-203
Huidobro Fernández, B. O2/d2-019, SP2/d1-052, SP2/d2-163, SP2/d2-165
- ## I
- Ibañez, L.** O1/d1-008, O2/d1-014, PP1/d1-001, SP2/d1-081, SP2/d1-082, SP2/d1-085, SP2/d1-086, SP2/d2-125
Ibañez Martínez, M. SP2/d1-033
Ibarra Solís, S. PP1/d1-006
Ibarzo Port, C. SP2/d2-167
Ibiricu Lecumberri, A. SP2/d2-160, SP2/d1d2-229
Iglesias Irigaray, A. SP2/d2-112
Inguanzo Ortiz, M. SP2/d2-127
Isidoro-Gaarcía, M. O1/d1-005
Itza Martín, N. O2/d1-013, O2/d2-023, O2/d2-027, PP1/d1-006, SP2/d1-018, SP2/d2-161
Izpura Bueno, U. SP2/d2-148
Izquierdo Coca, J. SP2/d1-026
- ## J
- Jaulín Pueyo, J.J.** O2/d1-015
Jiménez Crespo, B. SP2/d1-024, SP2/d2-105, SP2/d2-108
Jiménez Domínguez, A. SP2/d2-122
Jiménez Fernandez, E. SP2/d1d2-185, SP2/d1d2-193, SP2/d1d2-197, SP2/d1d2-207, SP2/d1d2-216, SP2/d1d2-227
Jiménez Hernández, E.M. SP2/d2-116
Jiménez Maciá, M. SP2/d1-065, SP2/d2-130, SP2/d2-162

| | | | |
|--------------------------------|---|----------------------------------|---|
| Jiménez Moreno, B.S. | O2/d2-029, SP2/d1-050, SP2/d2-102, SP2/d2-104, SP2/d2-146, SP2/d1d2-195 | López Sánchez, M.A. | SP2/d2-181 |
| Jiménez Pavón, D. | SP2/d1-084 | López Sigüero, J.P. | O2/d2-028, SP2/d1-017, SP2/d1-031, SP2/d2-130, SP2/d2-162 |
| Joga Elvira, L. | SP2/d2-119 | López-Castro, J. | O1/d1-007 |
| Julve Chover, N. | SP2/d1d2-210 | López-Rubio, A. | O1/d1-004 |
| Jurado Portero, J.C. | SP2/d2-128 | Lucendo Noriega, M.C. | SP2/d1-090 |
| Jurado-Castro, J.M. | O1/d1-004 | Luján, J. | SP2/d2-138 |
| K | | M | |
| Kalbouza Bouziane, S. | SP2/d2-176 | Machí Castañer, I. | SP2/d1-015, SP2/d1-044, SP2/d1-046, SP2/d1d2-217 |
| Kortabarría Elguero, M. | SP2/d2-160, SP2/d1d2-229 | Macías Mojón, M. | SP2/d1d2-224 |
| Koukoulis Lorenzo, N. | SP2/d1-061, SP2/d1-091 | Macías Panedas, A. | SP2/d2-116 |
| Kreisler Natasha, W. | SP2/d1d2-202 | Maeso Mendez, S. | SP2/d1-068, SP2/d1-069, SP2/d2-168, SP2/d1d2-204, SP2/d1d2-243, SP2/d1d2-244, SP2/d1d2-245 |
| L | | Mallén Alastuey, M.V. | SP2/d1-023 |
| La Orden Izquierdo, E. | SP2/d2-174 | Manrique Cuadros, L. | SP2/d2-127 |
| Labarta, J.L. | O1/d1-007 | Manso Pérez, A. | SP2/d1-030, SP2/d1d2-241 |
| Labarta Aizpun, J.I. | O2/d1-015, SP2/d1-011, SP2/d1-013, SP2/d1-016, SP2/d1-029, SP2/d1-036, SP2/d1-090, SP2/d1-094, SP2/d2-175 | Mantecón Fernández, L. | O2/d1-009, SP2/d1-009 |
| Lacal, J. | O1/d1-005 | Manzano Chulia, S. | SP2/d2-166 |
| Laguillo Sala, G. | SP2/d1d2-211 | Maqueda Villaizán, E. | SP2/d1-066 |
| Lalaguna Mallada, P. | O2/d2-018 | Marcano Casañas, H. | SP2/d1d2-186, SP2/d1d2-239 |
| Lanuza Arcos, R. | SP2/d2-172 | Marcelo Martín, I. | SP2/d1d2-182 |
| Lara Orejas, E. | SP2/d1d2-199 | Marín Del Barrio, S. | PP1/d1-004, SP2/d1-032, SP2/d2-117, SP2/d1d2-231 |
| Lareu Vidal, S. | O2/d1-009 | Marín Puyalto, J. | SP2/d1-023 |
| Larruy-García, A. | O1/d1-004 | Maroto, A. | SP2/d1-085 |
| Lasa Aranzasti, A. | SP2/d1-049 | Marqués Cabrero, A. | SP2/d2-153 |
| Lavandera Gil, I. | SP2/d1-079 | Martel Suárez, N. | O2/d2-017 |
| Lázaro Rodríguez, I. | O2/d1-012, O2/d2-029, SP2/d1-020, SP2/d2-102, SP2/d2-104, SP2/d1d2-195 | Martín Alonso, M. | PP1/d1-008, SP2/d1-022, SP2/d2-098, SP2/d1d2-187 |
| Lechuga Sancho, A. | O1/d1-002, O2/d1-012, O2/d1-012, SP2/d1-020 | Martín Calama, J. | O2/d2-018, SP2/d1-094, SP2/d2-129, SP2/d2-156 |
| Leis, R. | O1/d1-004 | Martín Campagne, E. | PP1/d1-004, SP2/d1-063, SP2/d2-121 |
| Leiva Gea, I. | O1/d1-003, SP2/d1-057, SP2/d1-058 | Martín Hernández, D. | O1/d1-005 |
| Lendinez Jurado, A. | SP2/d1-057, SP2/d1-058 | Martín Iranzo, N.M. | SP2/d2-116 |
| León Cariñena, S. | PP1/d1-005, SP2/d1-010, SP2/d1-075, SP2/d1-092, SP2/d2-134 | Martín Oliva, V. | O2/d2-031 |
| Lerin Martinez, C. | SP2/d1-087 | Martín Ruiz, N. | SP2/d2-129 |
| Lerma Puertas, D. | O2/d1-015 | Martínez, M.L. | SP2/d2-114 |
| Lezana Rosales, J.M. | O2/d2-029 | Martínez Badás, I. | O2/d2-020, SP2/d1-060, SP2/d1-062 |
| Lledo Galvañ, M. | SP2/d2-176 | Martínez Badás, J.P. | SP2/d1-093, SP2/d2-100, SP2/d2-101, SP2/d2-142 |
| Llorente Cereza, T. | O2/d2-018, SP2/d1-023, SP2/d2-172 | Martínez Brocca, M.A. | O1/d1-003, SP2/d2-105 |
| López Andrés, N. | SP2/d2-179 | Martínez Bugallo, F. | SP2/d1d2-206 |
| López Barrena, N. | SP2/d1-054, SP2/d1-071, SP2/d2-124, SP2/d1d2-235 | Martínez Calcerrada, J.M. | O1/d1-008, O2/d1-014, SP2/d2-120 |
| López Bermejo, A. | O1/d1-008, O2/d1-014, O2/d1-016, SP2/d1-081, SP2/d1-082, SP2/d1-085, SP2/d1-086, SP2/d2-120, SP2/d2-125, SP2/d1d2-211 | Martínez Calvo, F.F. | SP2/d2-156 |
| López Capapé, M. | SP2/d2-138, SP2/d1d2-247 | Martínez Couselo, S. | SP2/d2-126 |
| López Conde, I. | SP2/d1d2-194 | Martínez Del Río, C. | SP2/d1-034, SP2/d1d2-230, SP2/d1d2-240 |
| López De Lara, D. | SP2/d1-034, SP2/d1d2-240 | Martínez Escribano, B. | SP2/d1-072 |
| López Grondona, F. | SP2/d1-095, SP2/d2-123 | Martínez Garcia, R. | SP2/d2-115 |
| López Iracheta, R. | SP2/d1d2-224 | Martínez Jiménez, A.L. | SP2/d1-029 |
| | | Martínez Moya, G. | SP2/d1-047 |
| | | Martínez Rodríguez, E.E. | PP1/d1-006, SP2/d1-035, SP2/d2-144, SP2/d2-147, SP2/d2-164, SP2/d2-178 |
| | | Martínez Salazar, R. | SP2/d1-052 |

- Martínez Sánchez, E.** SP2/d1d2-201
Martínez De Zabarte Fernández, J.M. SP2/d2-129
Martínez-Aedo Ollero, M.J. O2/d2-028, SP2/d1-017, SP2/d1-052
Martínez-Villanueva Fernández, J. O2/d2-025, O2/d2-031, SP2/d1-012, SP2/d2-173, SP2/d2-174
Martos Lirio, M. SP2/d2-110
Martos Moreno, G.Á. O2/d2-025, SP2/d2-169, SP2/d2-170, SP2/d2-173
Martos Tello, J.M. SP2/d1-052, SP2/d2-152, SP2/d1d2-224
Mas Parés, B. O1/d1-008, O2/d1-014, O2/d1-016, SP2/d1-085, SP2/d1-086, SP2/d2-120
Massache Young, C. SP2/d2-114
Mateos Benito, A.F. SP2/d2-135
Mateu Beitia, V. SP2/d1d2-210
Mayoral González, B. SP2/d1-043
Medina, E. SP2/d2-104
Medina García, E. SP2/d1d2-230
Medina Junquera, I. SP2/d1d2-224
Meis, M.L. SP2/d1-087
Mendoza Murillo, B. SP2/d1d2-185
Menéndez Fernández, A.R. SP2/d2-132, SP2/d1d2-200
Mesa Suárez, L. SP2/d1d2-188
Mesa Vázquez, J.F. SP2/d1-048
Mesas Arostegui, M.A. SP2/d1-017, SP2/d2-130, SP2/d1d2-214, SP2/d1d2-238
Mestres-Arenas, A. SP2/d1-082
Mier Palacios, M. SP2/d1d2-193, SP2/d1d2-207, SP2/d1d2-216, SP2/d1d2-227
Mingo Alemany, C. O1/d1-007, SP2/d1-010
Miñones Suarez, L. PP1/d1-004
Miralles Puigbert, A. SP2/d1d2-218, SP2/d1d2-219
Modamio Høybjør, S. O1/d1-002, O2/d1-012, O2/d1-013, SP2/d1-020
Mogas Viñals, E. O1/d1-001, O2/d1-011, O2/d2-022, O2/d2-032, PP1/d1-003, PP1/d1-004, SP2/d1-083, SP2/d2-141, SP2/d2-171
Molina Giraldo, P. SP2/d1-087, SP2/d2-109
Molina Maldonado, C. SP2/d2-181
Molina Suárez, R. SP2/d2-099, SP2/d2-133, SP2/d1d2-188
Momblán De Cabo, J. SP2/d1-015, SP2/d1-044, SP2/d1-046, SP2/d1d2-217
Montaner Ramon, A. O1/d1-006
Montero Alonso, M.R. SP2/d1-028, SP2/d1-064, SP2/d2-132, SP2/d1d2-200, SP2/d1d2-228
Montero Salas, A. O2/d2-024, SP2/d1-048
Mora Palma, C. O2/d1-010, O2/d2-027, SP2/d1-018, SP2/d1-019, SP2/d1-035, SP2/d2-161, SP2/d2-164, SP2/d1d2-212
Mora Sitja, M. SP2/d2-154, SP2/d2-163, SP2/d2-165, SP2/d1d2-198, SP2/d1d2-203
Morais, A. O1/d1-007
Moratalla Jareño, E. O2/d1-011, SP2/d1-067, SP2/d2-110, SP2/d2-136, SP2/d1d2-192, SP2/d1d2-202, SP2/d1d2-232
Moreno, J.C. O1/d1-007
Moreno, L.A. O1/d1-004
Moreno Jabato, F. O1/d1-003
Moreno Macián, F. PP1/d1-005, SP2/d1-010, SP2/d1-052, SP2/d1-075, SP2/d1-092, SP2/d2-134
Moreno Perdiguero, A. SP2/d2-120
Moreno De Guerra Beato, T. SP2/d1-019, SP2/d1-035, SP2/d2-147, SP2/d1d2-212
Morey Arance, R. SP2/d1-067, SP2/d2-110, SP2/d1d2-232
Morillas Martínez, N. SP2/d1-078
Mosquera Fraile, M. PP1/d1-008, SP2/d1-041, SP2/d2-122, SP2/d1d2-187
Moya Martínez, C. SP2/d1-047
Mulero Collantes, I. SP2/d1d2-242
Muñoz Aranda, A. SP2/d2-112, SP2/d2-113, SP2/d2-166, SP2/d1d2-223
Muñoz Miquelsanz, M.Á. SP2/d1-067
Muñoz Pérez, S. SP2/d1d2-190, SP2/d1d2-221, SP2/d1d2-225, SP2/d1d2-237
Muñoz Quesada, N. SP2/d1-047
Murillo Vallés, M. O2/d1-012, SP2/d1-020, SP2/d1-084, SP2/d2-126
Murray Hurtado, M. SP2/d2-099
Muzzio Prott, L. SP2/d2-114
- N**
- Naranjo González, C.** SP2/d1d2-208
Narváez Barros, K. SP2/d1-074
Navarro Coronado, I. SP2/d2-113
Navarro Molina, D. SP2/d1-057, SP2/d1-058, SP2/d2-130, SP2/d2-162
Navarro Moreno, C. O1/d1-006, PP1/d1-007, SP2/d1-050, SP2/d2-150
Navarro Romero, J.P. SP2/d1d2-221
Navarro-Gascon, A. SP2/d1-081
Navas Matos, D. O2/d2-024
Nevado Blanco, J. SP2/d1-020
Nieto De La Marca, M.O. SP2/d1-055
Niubó Pallàs, M. O1/d1-008, O2/d1-014
Novoa Gomez, G. SP2/d1-039
Nóvoa Medina, Y. O2/d2-017, SP2/d1-053, SP2/d2-107
Nso Roca, A.P. SP2/d1-014, SP2/d1-033
Núñez, J.J. O1/d1-002
Núñez, B. O2/d2-024
Núñez, R. SP2/d1d2-195
- O**
- Oliver Vila, C.** SP2/d1-085
Olmedilla Ishishi, Y. SP2/d1-038
Ontoria Betancort, C. SP2/d1-042, SP2/d1-089, SP2/d2-139, SP2/d2-158, SP2/d1d2-206, SP2/d1d2-213
Ortega Martínez, P. O1/d1-008
Ortigosa Gómez, S. SP2/d1-074
Ortiz Villalobos, A. O2/d2-027
Oscos Lizarbe, M. SP2/d1d2-191

| | | | |
|--------------------------------|--|-------------------------------|---|
| Osiniri-Kippes, I. | O2/d1-016 | Pozo Garcia, E. | SP2/d1d2-185, SP2/d1d2-193, |
| Otero Pérez, L. | SP2/d1d2-189 | | SP2/d1d2-197, SP2/d1d2-207, |
| Ovejero García, M.T. | SP2/d2-099, SP2/d2-133, SP2/d1d2-188, SP2/d1d2-233 | Pozo Román, J. | SP2/d1d2-216, SP2/d1d2-227 |
| P | | | |
| Padín Vázquez, V.M. | SP2/d1d2-194 | Prats Puig, A. | O1/d1-007, O2/d1-010, |
| Palacio Marco, M. | SP2/d2-167 | Pretel Echaburu, C. | O2/d1-013, O2/d2-023 |
| Palenzuela Revuelta, I. | SP2/d1d2-208 | Prieto Matos, P. | O2/d1-016, SP2/d1-085 |
| Palma Milla, C. | SP2/d2-146 | | SP2/d2-109, SP2/d1d2-231 |
| Palomo Atance, E. | SP2/d1-063, SP2/d2-121 | | O1/d1-005, O2/d1-012, |
| Parra Cuellar, C. | SP2/d1d2-184, SP2/d1d2-218, SP2/d1d2-219, SP2/d1d2-220 | Prigent Diaz, A. | O2/d1-013, PP1/d1-008, |
| Parrón Pajares, M. | O2/d1-012, SP2/d1-020 | Procházková, M. | SP2/d1-020, SP2/d1-022, |
| Pascual García, C. | SP2/d1-071, SP2/d1d2-235 | Puente Montes, S. | SP2/d1-041, SP2/d2-098, |
| Pastor Fajardo, M.T. | SP2/d1-033 | Puente Ubierna, L. | SP2/d2-122, SP2/d2-180 |
| Pastor-Villaescusa, B. | O1/d1-004 | | SP2/d2-168 |
| Pellicer Casanova, L. | O1/d1-006 | Puerto Carranza, E. | SP2/d1d2-247 |
| Pellicer Viudes, C. | SP2/d2-159, SP2/d2-177 | | SP2/d1-079 |
| Peña Fuentes, A. | O2/d2-026 | | SP2/d1-070, SP2/d2-135, |
| Peñafiel Freire, D.M. | SP2/d2-148 | Puig Amorós, E. | SP2/d2-180 |
| Peñalba Vidal, B. | PP1/d1-005 | Puig Ferrandez, A. | O1/d1-001, SP2/d1-086, |
| Perales Martínez, J.I. | O2/d2-018 | Pujol Sánchez, A. | SP2/d2-120, SP2/d1d2-211 |
| Perdomo Quinteiro, M. | SP2/d1-053 | | O1/d1-006 |
| Pérez Arnáiz, L. | SP2/d1-070, SP2/d2-135, SP2/d2-180 | Q | SP2/d2-176 |
| Pérez Baguena, M.P. | O1/d1-005 | Quesada Espinosa, J.F. | O2/d2-031 |
| Pérez Barrios, C. | O2/d2-020, SP2/d1-060 | Quesada-López, T. | SP2/d2-146 |
| Pérez De La Fuente, R. | O2/d2-029 | Quílez Simón, C. | SP2/d1-081 |
| Pérez De Nanclares, G. | PP1/d1-004, SP2/d1-073 | Quinteiro González, S. | O2/d1-012, SP2/d1-020 |
| Pérez González, E. | SP2/d2-105 | | O2/d2-017, SP2/d1-053, |
| Pérez Gordón, J. | SP2/d1-043 | Quiroga Gonzalez, R. | SP2/d2-107 |
| Pérez Hernandez, A. | SP2/d1d2-185, SP2/d1d2-193, SP2/d1d2-197, SP2/d1d2-207, SP2/d1d2-216, SP2/d1d2-227 | | SP2/d1-093, SP2/d2-100, SP2/d2-101, SP2/d2-142 |
| Pérez López, G. | SP2/d1-031 | R | |
| Pérez López, P. | SP2/d1-055 | Ramil Tojeiro, E. | O2/d2-020 |
| Pérez Pérez, A. | SP2/d1-037, SP2/d1-043 | Ramírez Fernández, J. | O2/d2-023 |
| Pérez Repiso, V. | SP2/d1-062 | Ramírez Ruiz, R. | SP2/d2-114 |
| Pérez Rodriguez, O. | SP2/d1-034, SP2/d1d2-230, SP2/d1d2-240 | Ramón Iglesias, C. | SP2/d1-074 |
| Pérez Sánchez, J. | PP1/d1-002, SP2/d2-119, SP2/d2-167 | Ramón Krauel, M. | SP2/d1-031, SP2/d1-032, SP2/d1-087 |
| Pérez Segura, P. | SP2/d2-102, SP2/d2-103, SP2/d1d2-195 | Raya Vázquez, I. | SP2/d2-139, SP2/d2-158 |
| Pérez Yagüe, G. | SP2/d1-079 | Redondo Viger, M. | SP2/d1-074 |
| Peris Peris, A. | SP2/d2-149 | Regueras Santos, L. | O1/d1-005, SP2/d1-066, SP2/d1-080, SP2/d1-093, SP2/d2-100, SP2/d2-101, SP2/d2-111, SP2/d2-142, SP2/d2-155, SP2/d1d2-215 |
| Picas Bernadell, G. | SP2/d1-074 | Rey Cordo, L. | O2/d2-030, PP1/d1-004, SP2/d1-032, SP2/d1-061, SP2/d1-091 |
| Pintado Muñoz, M. | SP2/d1d2-199 | | O2/d1-012, PP1/d1-004, SP2/d1-020, SP2/d1-037, SP2/d1-043 |
| Pintos Morell, G. | SP2/d1-038 | Riaño Galán, I. | SP2/d1-020, SP2/d1-037, SP2/d1-043 |
| Plácido Paías, R. | SP2/d1-048 | | SP2/d2-117, SP2/d1d2-231 |
| Pomares Bascañán, R. | SP2/d1-073 | Ribes Cajas, P. | O2/d2-026, SP2/d1-026, |
| Pons Ellam, E. | SP2/d1-027 | Rica Echevarria, I. | SP2/d1-052, SP2/d1-078, SP2/d2-118, SP2/d2-143 |
| Pons Fernandez, N. | SP2/d1-056, SP2/d2-149 | | SP2/d1-086 |
| Porcar Lozano, S. | SP2/d2-134 | Riera Pérez, E. | O2/d2-017 |
| Portal Buenaga, M. | SP2/d1d2-208 | Rivero Martín, M.J. | SP2/d1-072, SP2/d2-097 |
| Portela Liste, A. | SP2/d1-042, SP2/d2-139, SP2/d1d2-206, SP2/d1d2-213 | Roche Gómez, A. | SP2/d2-103 |
| Porter Almaraz, M.T. | O2/d2-027, SP2/d1-018, SP2/d2-145, SP2/d2-161 | Rodríguez Gonzalez, M. | SP2/d1-059 |
| Portillo Márquez, M. | SP2/d1-048 | Rodríguez Hermida, D. | SP2/d1-034 |
| Poses Veiga, S. | SP2/d1-024, SP2/d2-108 | | |

- Rodríguez Jiménez, C.** O2/d1-010, O2/d2-023, SP2/d1-054
- Rodríguez Novoa, S.** SP2/d2-178
- Rodríguez Sánchez, A.** O2/d2-019, SP2/d2-163, SP2/d2-165, SP2/d1d2-198, SP2/d1d2-203
- Rodríguez Santos, C.** SP2/d2-111
- Rodríguez Serna, A.** SP2/d2-118
- Rodríguez Zaragoza, N.** SP2/d1d2-209
- Rodríguez De Vera Gómez, P.** SP2/d2-150
- Rodríguez-Martín, M.** O1/d1-005
- Roig Riu, M.** SP2/d1-045, SP2/d1d2-234
- Roldán Marín, M.B.** O2/d1-013, SP2/d1-062
- Román Del Rio, M.M.** SP2/d1d2-193, SP2/d1d2-197, SP2/d1d2-207, SP2/d1d2-216, SP2/d1d2-227
- Romero Egea, M.J.** SP2/d2-152
- Romero Moreno, L.** O2/d1-012, O2/d1-013, SP2/d1-020
- Romero Pérez, M.M.** SP2/d1-024, SP2/d2-105, SP2/d2-108
- Romo Rosado, M.** O2/d2-031, SP2/d1-012, SP2/d1-021, SP2/d2-174
- Ropero Ramos, E.** SP2/d1d2-182
- Ros Pérez, P.** O1/d1-002, O2/d2-020, SP2/d1-060, SP2/d1-062
- Rosenova Ivanova, R.** SP2/d1d2-210
- Rosselló Gomila, M.A.** SP2/d1-064
- Royo Gómez, M.** O2/d2-031, SP2/d1-012, SP2/d2-174
- Royuela Vicente, A.** O2/d2-020
- Rubio Gómez, I.** SP2/d2-181
- Rubio Rubio, M.** SP2/d1d2-201
- Ruibal Francisco, J.L.** SP2/d1d2-199
- Ruiz Cano, R.** SP2/d2-159, SP2/d2-177
- Ruiz Del Campo, M.** SP2/d2-160, SP2/d1d2-229
- Ruiz Gamez, C.M.** SP2/d1-067, SP2/d1d2-202
- Ruiz Garcia, M.** SP2/d1-059
- Ruiz Sánchez, M.** SP2/d1d2-201
- Ruiz Serrano, A.** SP2/d1-062
- S**
- Sáez Gallego, B.** SP2/d2-099, SP2/d2-133, SP2/d1d2-188, SP2/d1d2-233
- Sagastizabal Cardelús, B.** SP2/d1-054, SP2/d1-071, SP2/d2-124, SP2/d1d2-235
- Sala Coromina, J.** SP2/d1-049
- Salamanca Fresno, L.** O2/d1-013, O2/d2-021, O2/d2-023, SP2/d1-019, SP2/d1-021, SP2/d1-076, SP2/d2-178, SP2/d1d2-212
- Salcedo Lobato, E.** SP2/d2-102
- Salinas Uhalte, A.** SP2/d1-094
- Saloni López, N.** SP2/d2-137
- San Martin Orayen, A.** SP2/d1d2-204
- Sánchez, J.** SP2/d2-104
- Sánchez Arlegui, A.** O2/d2-026
- Sánchez Belmonte, L.** SP2/d2-176
- Sánchez Callejas, A.V.** SP2/d2-171
- Sánchez Calvo, B.** SP2/d2-116
- Sánchez Del Pozo, J.** O2/d2-029
- Sánchez Escudero, V.** SP2/d2-153, SP2/d2-155
- Sánchez Ferrer, F.** SP2/d1-014, SP2/d1-033
- Sánchez Garre, M.C.** O2/d1-012, SP2/d1-020
- Sánchez Garvin, D.** PP1/d1-002, SP2/d2-119, SP2/d2-167, SP2/d1d2-183, SP2/d1d2-186
- Sánchez Infantes, D.** SP2/d1-084
- Sánchez Pino, M.F.** SP2/d2-098
- Sánchez Vergaz, A.** O2/d1-012
- Sánchez- Dehesa Sáez, R.** SP2/d2-112, SP2/d2-113, SP2/d2-166, SP2/d1d2-223
- Santibañez Pérez, C.** SP2/d2-097
- Santiesteban Rodriguez, N.** O2/d2-020, SP2/d1-060
- Sanz Aznar, P.** SP2/d1-013, SP2/d1-016, SP2/d1-029
- Sanz Fernández, M.** O2/d1-013, O2/d2-019, SP2/d2-154, SP2/d2-163, SP2/d2-165, SP2/d1d2-198, SP2/d1d2-203
- Sarasua Miranda, A.** SP2/d1-068, SP2/d1-069, SP2/d2-168, SP2/d1d2-204, SP2/d1d2-243, SP2/d1d2-244, SP2/d1d2-245
- Sarubbo, F.** SP2/d2-132, SP2/d1d2-200
- Saso Jiménez, L.** SP2/d1-052
- Sayol Torres, L.** O2/d2-022, SP2/d1-025, SP2/d1d2-246
- Segovia Ortí, R.** SP2/d1d2-210
- Sellarès Casas, E.** SP2/d1-059
- Sellas Vila, I.** SP2/d1d2-223
- Sena Herrero, L.** SP2/d1-039
- Sentchordi Montané, L.** O1/d1-002, O2/d1-012, O2/d1-013, SP2/d1-020
- Serrano Costa, L.** O1/d1-006, SP2/d2-118
- Serrano Olmedo, I.** SP2/d2-105
- Serrano-Ferrer, J.** O2/d1-016
- Sevilla Ramos, M.P.** SP2/d2-179
- Sierra Gutierrez, P.** SP2/d1d2-214, SP2/d1d2-238
- Solé Piqué, L.** SP2/d1-040
- Soler, L.** SP2/d1-083
- Soler Febrer, B.** SP2/d1d2-209
- Soler López, B.** SP2/d1-038
- Solis Sánchez, G.** O2/d1-009, SP2/d1-009
- Soltero Carracedo, J.F.** SP2/d2-116
- Sorolla Anglès, A.** PP1/d1-002
- Soto Sanchez, B.** SP2/d2-124
- Suárez Lascano, A.B.** SP2/d1-063, SP2/d2-121
- Suárez Ortega, L.** SP2/d2-109, SP2/d2-117, SP2/d1d2-231
- Suárez Rodríguez, M.** SP2/d1-009
- Subirón Ortego, R.** SP2/d2-156
- Swafiri, S.T.** SP2/d1-012
- T**
- Tapia Ceballos, L.** SP2/d1-057, SP2/d1-058
- Tapia Oliva, C.** SP2/d2-110, SP2/d1d2-192, SP2/d1d2-232
- Tarjuelo García, I.** SP2/d2-138, SP2/d1d2-247
- Tarragón Cros, A.** SP2/d2-149
- Toledo Pacheco, C.** SP2/d1-080
- Tomasini, R.** SP2/d1d2-183, SP2/d1d2-186
- Torrabías Rodas, M.** SP2/d1-059
- Torrente Fernández, M.** SP2/d2-121
- Torres Rico, M.** SP2/d1d2-185, SP2/d1d2-216, SP2/d1d2-227

Torres Soto, M. SP2/d2-152
Trujillano Lidon, C.L. SP2/d1d2-218

U

Ugarte, L.C. SP2/d1d2-191
Ugedo Alzaga, A. SP2/d1-026
Urrutia Etxebarria, I. SP2/d1-052

V

Valenzuela Palafol, M.I. SP2/d1d2-219, SP2/d1d2-220,
 SP2/d1d2-222
Valladares Díaz, A.I. SP2/d1-079
Valls Llusa, A. SP2/d1-084, SP2/d2-126
Valverde Viu, M.P. SP2/d2-176
Vara Callau, M. O2/d2-018, SP2/d1-011,
 SP2/d1-016
Vargas Torcal, F. SP2/d1-052
Vasileva, F. O2/d1-016
Vazquez Mendez, J.E. SP2/d1d2-211
Vazquez Ronco, M. SP2/d2-143
Vázquez López, E. SP2/d1d2-194
Vázquez-Cobela, R. O1/d1-004
Vecino López, R. SP2/d1d2-240
Vega López, L. SP2/d1-043
Vegas Álvarez, A.M. SP2/d1d2-242
Vela De Sojo, A. O2/d2-026, SP2/d1-026,
 SP2/d2-118, SP2/d2-143
Ventura, P.S. SP2/d2-126
Ventura Espejo, L. O2/d1-011
Vicente Torregrosa, J. SP2/d1-038
Vidal, M.C. SP2/d1-028, SP2/d2-132,
 SP2/d1d2-200
Vidiella Sanchez, N. SP2/d1d2-209
Vidueira Martínez, A.M. SP2/d1-055
Viedma Chamorro, G. SP2/d1-047
Viguera Ester, P. SP2/d1-038
Vilà De Muga, M. SP2/d2-171
Vilaró Fernández, E. SP2/d2-171
Vilella San Martín, L.A. SP2/d1d2-204
Villa Alcazar, E. SP2/d1d2-240
Villafuerte Quispe, B. SP2/d1-095, SP2/d2-123
Villalba Castaño, C. O2/d1-013
Villalta Robles, M.V. SP2/d1-079
Villanueva Guerra, A.G. SP2/d1d2-230
Villarroya, F. SP2/d1-081, SP2/d1-082,
 SP2/d1-084
Villoria Crespo, I. SP2/d2-098
Vivares Lopez, A. SP2/d1-080

W

Wagner Fahlin, A. O2/d2-017
Woods Kreisler, N. SP2/d1-067, SP2/d1d2-232

Y

Yahyaoui, R. SP2/d2-162
Yelmo Valverde, M.R. SP2/d1-062
Yesquen Salcedo, P. PP1/d1-003
Yeste Fernández, D. O1/d1-001, O2/d1-011,
 O2/d2-032, PP1/d1-003,
 SP2/d1-025, SP2/d1-049,
 SP2/d1-083, SP2/d2-131,
 SP2/d2-141, SP2/d2-157,
 SP2/d2-171, SP2/d1d2-205,
 SP2/d1d2-222

Z

Zamora Auñón, A. SP2/d2-173
Zamorano Bonilla, L. SP2/d2-096, SP2/d1d2-196
Zriki Zahinos, N. SP2/d2-121
Zules Oña, R. SP2/d1-063