

## PÓSTERS

# 36 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Sevilla, 14-16 de Mayo de 2014

## Crecimiento

P1/d2d3-021

### EVALUACIÓN INTERMEDIA DEL ESTUDIO PATRO NIÑOS - ESTUDIO LONGITUDINAL EN PACIENTES ESPAÑOLES TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO HUMANA RECOMBINANTE BIOSIMILAR

A. Lechuga Sancho <sup>1</sup>, R. Corripio <sup>2</sup>, V. Bórras <sup>3</sup>, F. Moreno <sup>4</sup>, S. León <sup>4</sup>, C. de Mingo <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Hospital Puerta del Mar, Cádiz. <sup>2</sup> Corporación Sanitaria Parc Tauli, Sabadell, Barcelona. <sup>3</sup> Hospital General Granollers, Granollers, Barcelona <sup>4</sup> Hospital Universitario la Fe, Valencia

#### Introducción:

PATRO Niños -Patients Treated with Omnitrope®- estudio internacional, abierto, longitudinal, prospectivo, no intervencionista, en curso, para evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo de la hormona de crecimiento humana recombinante biosimilar (rhGH) en el tratamiento de niños y adolescentes. Se presentan los datos intermedios del subgrupo español.

#### Objetivo:

El objetivo principal es comunicar los datos de seguridad de la rhGH biosimilar obtenidos hasta la fecha, particularmente del metabolismo hidrocarbonado y la aparición de neoplasias malignas. Como objetivo secundario se pretende evaluar su eficacia.

#### Métodos:

El estudio PATRO Niños es un estudio de observancia postcomercialización, que incluye pacientes tratados con rhGH biosimilar según las indicacio-

nes de la Ficha Técnica del fármaco. En este estudio todos los acontecimientos adversos deben ser registrados. Los datos clínicos y de laboratorio son solicitados de acuerdo a la práctica clínica. Se evalúa la desviación estándar de la talla (HSDS) y de la velocidad de crecimiento (HVSDS). En el subgrupo español se utilizaron como referencia las tablas del Estudio de Crecimiento Español de 2008.

#### Resultados:

Hasta Octubre de 2013, se han reclutado a nivel mundial 2852 pacientes de 279 centros. España ha incluido 34 pacientes procedentes de 10 centros: 17 varones, 17 mujeres; 19 con GHD, 12 con SGA, 3 con otras indicaciones. Ningún paciente había tenido tratamiento previo con hormona de crecimiento. La edad media fue de 5,47 años. La duración media del tratamiento fue de 12,7 meses. No se han registrado casos de diabetes *de novo*, disminución de la tolerancia a la glucosa, ni alteración de los niveles de glucemia en ayunas. Tres pacientes (8,8%) experimentaron un total de 4 acontecimientos adversos (aumento de las transaminasas, cefaleas (2) y proteinuria), ninguno de los cuales fue considerado grave o relacionado con el tratamiento.

No se ha hecho análisis de eficacia debido al escaso tiempo de seguimiento.

#### Conclusiones:

Con los datos analizados, hasta la fecha, la rhGH biosimilar es segura y bien tolerada en al menos dos de las indicaciones pediátricas (GHD, SGA) en la población española. Estos resultados deberán ir constatándose a lo largo del estudio en los próximos años.

## **P1/d2d3-022** **PRESENTACIÓN DE EFECTOS SECUNDARIOS DURANTE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE (rhGH) EN LA COHORTE DE 527 PACIENTES SEGUIDOS EN NUESTRO CENTRO**

*K. Estévez Abad, P. Casano- Sancho, F. Leal Valencia, C. Latre Gorbe, L. Ibañez- Toda.*

*Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.*

Desde la introducción de la hormona de crecimiento recombinante (rhGH) en 1985, las indicaciones autorizadas y el número de pacientes tratados han aumentado. La incidencia global de efectos secundarios (EFS) se han recogido en bases de datos con gran número de pacientes como KIGS (n=57.968) y NCGS (n=54.996). Sin embargo, estos datos se ven limitados por un seguimiento no estandarizado por parte de los investigadores, y por la falta de descripción detallada de los EFS, de su evolución o de los factores etiopatogénicos

### *Objetivos:*

1) Conocer la incidencia de EFS durante el tratamiento con rhGH, describir la presentación clínica y evolución; 2) Evaluar las diferencias encontradas según indicación, edad, dosis y duración del tratamiento.

### *Métodos:*

Estudio retrospectivo de la cohorte en activo (a 2013) tratada con rhGH. Se registran: edad, sexo, estadio puberal, patología asociada, indicación, dosis, duración del tratamiento, EFS, clínica, evolución, actitud en relación con el tratamiento rhGH. Resultados: n=527 pacientes: 47,6% niñas, 52,4% niños; edad: 11 años  $\pm$  3,5. Seguimiento de: 5,7  $\pm$  3,4 años. Indicaciones: déficit de GH (GHD, 61,3%), pequeño para edad gestacional (PEG; 29,2%); síndrome de Prader-Willi (PW; 4,7%); síndrome de Turner (ST; 3,4%), y otras (1,4%).

N=19 pacientes (edad: 9,2  $\pm$  2,8 años; 12 prepuberales) presentaron n=21 EFS a los 2,6  $\pm$  1,9 años de tratamiento. Dosis rhGH en rango de indicación en todos los casos. En 6/19 las concentraciones de IGF1 eran elevadas respecto al rango de edad. Los EFS fueron: hiperglicemia (n=9), cefalea (n=2), epifisiolisis (n=2), escoliosis (n=2), hipertrofia adenoidea/apnea (n=3), recurrencia tumor (n=1), lipotrofia (n=1), edema manos (n=1). Sólo en tres casos se suspende el tratamiento. La mayor frecuencia de EFS se observó en pacientes con PW (20%), ST (11%) seguido de pacientes con GHD (3,6%) y PEG (1,5%).

### *Conclusiones:*

La frecuencia de EFS en nuestra cohorte es baja y extrapolable a la descrita en cohortes internacionales.

Los EFS son más frecuentes en las indicaciones con patología de base, y no tienen relación con la dosis administrada o con el tiempo de tratamiento. La mayoría de los EFS son transitorios y reversibles, y no requieren suspender el tratamiento.

## **P1/d2d3-023** **NIVELES DE SUBUNIDAD ÁCIDO LÁBIL EN PACIENTES TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO**

*E. García Serrano <sup>1</sup>, P. Prieto Matos <sup>1</sup>, L. Regueras Santos <sup>2</sup>, P. Bahillo Curieses <sup>3</sup>, M. Martín Alonso <sup>1</sup>, S. Rupérez <sup>4</sup>*

*(<sup>1</sup>) Hospital Clínico Salamanca, Salamanca. (<sup>2</sup>) Hospital León, León. (<sup>3</sup>) Hospital Clínico de Valladolid, Valladolid. (<sup>4</sup>) Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila*

### *Introducción:*

La subunidad ácido lábil (ALS) es una proteína que pertenece al complejo ternario del sistema IGF y está regulada principalmente por la hormona de crecimiento (GH). En el momento actual no está bien descrita la respuesta de la ALS en niños tratados con GH.

### *Objetivo:*

Determinar los niveles de ALS en pacientes tratados con GH y relacionarlos con variables clínicas y analíticas.

### *Pacientes y Métodos:*

Estudio prospectivo en el que se recogen los niveles de ALS de pacientes en tratamiento con GH por talla baja secundaria a un déficit de GH (DGH) (n=48) o por ser pequeños para su edad gestacional sin haber recuperado talla (PEG) (n=30) y se comparan con un grupo control de pacientes con DGH (n=19) y PEG (n=15) que no han iniciado aún el tratamiento. Se recogen variables clínicas y analíticas y se comparan los datos entre los grupos. Para el análisis de datos se utiliza el programa SPSS17.

### *Resultados:*

En el grupo de pacientes tratados con GH la media de ALS es de 2362,9 $\pm$ 916 ng/ml, siendo en el grupo de CIR 2492 $\pm$ 1081 y en el grupo de DGH de 2284 $\pm$ 802 sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (p=0,374). En el grupo en tratamiento encontramos una correlación positiva entre los niveles de ALS y la edad cronológica (r=0,349; p=0,001) y ósea (r=0,463; p< 0,001). No se encontraron diferencias significativas entre los niveles de ALS en relación al sexo (p=0,653) o al estadio puberal (p=0,179).

No se encuentran diferencias significativas en referencia a la distribución por sexos en relación a estar o no en tratamiento con GH.

Comparando los niveles de ALS en los pacientes con DGH tratados con GH o no, se observan mayores concentraciones de ALS en pacientes tratados ( $2284 \pm 802$  vs  $1139 \pm 469$  ng/ml;  $p < 0,001$ ).

En el grupo de CIR no se observan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de ALS según estén o no en tratamiento con GH ( $2492 \pm 1081$  ng/ml vs  $2375 \pm 1480$  ng/ml;  $p = 0,767$ ).

#### Conclusiones:

Los niveles de ALS se incrementan significativamente en los pacientes tratados con GH, principalmente en los que padecen DGH.

#### P1/d2d3-024

### ANÁLISIS DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN UN HOSPITAL TERCIARIO EN LOS ÚLTIMOS 30 AÑOS

J. Cruz Rojo<sup>1</sup>, L. Garzón Lorenzo<sup>1</sup>, J. Agirregoitia Fernández<sup>2</sup>, M.E. Gallego Gómez<sup>1</sup>, C. Martínez del Pozo<sup>1</sup>, J. Sánchez del Pozo<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>) Hospital 12 de Octubre, Madrid. (<sup>2</sup>) Hospital Universitario de Burgos, Burgos

#### Objetivos:

Analizar la eficacia del tratamiento con Hormona de Crecimiento (GH) en pacientes pediátricos en un hospital desde 1982 hasta 2013.

#### Material y Métodos:

Estudio retrospectivo cuya población de estudio son los pacientes que han sido o están siendo tratados con GH en un hospital terciario. Se recogieron los siguientes datos: indicación del tratamiento, años de tratamiento, valores de talla diana genética, talla al inicio y al finalizar el tratamiento, con sus correspondientes desviaciones estándar (DE). En todo el grupo se aplicó un modelo de regresión lineal simple para explorar el efecto de la duración de tratamiento con GH (medido en años) en el incremento de DE de talla (DE Talla en la última visita - DE Talla Inicial). En los pacientes con tratamientos finalizados, se analizó el éxito de tratamiento, medido como la diferencia entre la DE de Talla Adulta alcanzada, menos la DE de Talla Diana.

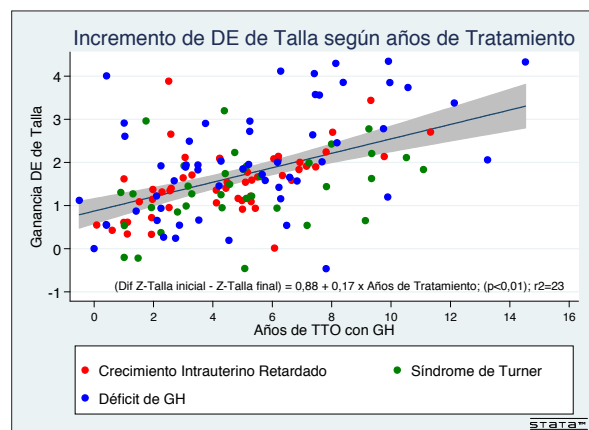
#### Resultados:

Se obtuvieron datos de 162 pacientes (58,6% Niños); la indicación de GH fue en un 36,4% déficit de GH; en un 33,3% Pequeño para la Edad Gestacional (PEG); 23,5% por síndrome de Turner y en un 6,8% por Prader-Willi. Se obtuvieron datos de 57 tratamientos finalizados. Se retiró el tratamiento por los efectos secundarios del mismo en 2 casos (1,2%; epifisiolisis e hipertensión intracraneal). Se quedaron a más de 1 DE por debajo de su Talla Diana, el 8,5% de los niños tratados por déficit de GH, el 5,5% de los PEG y el 23,7% de los Turner. El modelo de regresión

aplicado a todo el grupo de pacientes tratados o en tratamiento muestra asociación significativa entre las variables duración del tratamiento y ganancia de DE de Talla en todos los grupos diagnósticos (a excepción del Sd. Prader-Willi). Las ecuaciones predictoras resultantes son las siguientes: Todos los tratamientos: Ganancia DE Talla =  $0,87 + 0,17 \times \text{Años de Tratamiento}$  ( $p < 0,01$ ;  $r^2 = 0,23$ ); Déficit de GH: Ganancia DE Talla =  $1,04 + 0,19 \times \text{Años de Tratamiento}$  ( $p < 0,01$ ;  $r^2 = 0,25$ ); PEG: Ganancia DE Talla =  $0,82 + 0,16 \times \text{Años de Tratamiento}$  ( $p < 0,01$ ;  $r^2 = 0,14$ ).

#### Conclusiones:

El tratamiento con GH en la edad pediátrica, es seguro y eficaz en la gran mayoría de pacientes. La duración del tratamiento está asociada con la ganancia de DE de talla, de forma significativa. El modelo de regresión simple obtenido, aplicado a todos los pacientes estudiados, explica el 23% ( $r^2 = 0,23$ ) del incremento de DE de talla obtenida.



#### P1/d2d3-025

### SITUACIÓN BASAL DE 163 PACIENTES QUE INICIARON TRATAMIENTO CON GH EN LOS ÚLTIMOS 31 AÑOS

J. Agirregoitia Fernández<sup>1</sup>, J. Cruz Rojo<sup>2</sup>, L. Garzón Lorenzo<sup>2</sup>, M.E. Gallego Gómez<sup>2</sup>, C. Martínez del Pozo<sup>2</sup>, J. Sánchez del Pozo<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>) Hospital Universitario de Burgos, Burgos. (<sup>2</sup>) Hospital Doce de Octubre, Madrid

#### Objetivo:

Describir y analizar las características de una cohorte de 163 pacientes pediátricos que iniciaron tratamiento con GH en los últimos 31 años.

#### Material y Métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo de 163 pacientes tratados con GH según indicaciones definidas por el Comité Asesor de GH, que iniciaron tratamiento entre los años 1982 y 2013. Los datos se recogen a través de la base de datos Access y se analizan con el programa Stata versión 12.1.

### Resultados:

De los 163 pacientes estudiados, el 58.3% fueron mujeres y el 41.7% varones. La indicación de tratamiento fue en un 36.8% por déficit de GH, 33,1% por PEG, 23,3% por síndrome de Turner y 6.8% por síndrome de Prader-Willi. La edad media de inicio de tratamiento fue 7.6 años ( $\pm 0.28$ DE; IC95%: 7-8.1), similar en todos los grupos. La talla media al inicio estaba en -3.4DE (IC95%: -3.6 a -3.2), siendo inferior en el déficit de GH y PEG (-3.58 a -3.64DE), y superior en el síndrome de Turner (3.1DE), y Prader Willi (-2.1DE). La talla diana media se encontraba en -1.04DE; (IC95%: -1.19 a 0.89).

De los 61 pacientes con déficit de GH, 2 perdieron el seguimiento, 20 eran congénitos, 15 fueron de causa yatrogénica y el resto, 24, idiopáticos. 30 pacientes presentaron déficit de GH aislado, de los cuales 22 eran de causa idiopática. El resto, 29 pacientes, tuvieron dos o más déficits hormonales, siendo la mayoría de causa congénita o yatrogénica. 12 pacientes presentaron un panhipopituitarismo completo, incluyendo ADH y todos, excepto uno, fueron de causa yatrogénica.

### Discusión:

- Al corresponder el 38% de los pacientes tratados con GH pacientes con síndrome de Turner, predomina el sexo femenino en esta cohorte. En el resto de indicaciones de tratamiento no existen diferencias significativas respecto al sexo.
- Destaca la baja talla media parental en todos los grupos.
- El déficit aislado de GH está relacionado fundamentalmente con causas idiopáticas y los déficit múltiples con causas yatrogénicas, y en menor medida, congénitas.

### P1/d2d3-026

#### COMPARACIÓN DE LECTURA DE EDAD ÓSEA ENTRE DIFERENTES OBSERVADORES UTILIZANDO EL ATLAS DE GREULICH Y PYLE

R. Mendivil Álvarez, R. Corripio Collado, A. Borràs Martínez, L. Calvo Naharro, J. Pérez Sánchez

Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona

### Introducción:

En la evaluación de la pubertad o el crecimiento infantil la edad ósea es una herramienta muy empleada. Existen estándares de referencia para su valoración, siendo uno de los más utilizados el Atlas de Greulich y Pyle (GP). Sin embargo, puede haber diferencias interobservador al ser un método subjetivo. Nuestro objetivo es evaluar la concordancia entre diferentes expertos que utilizan esta herramienta para la estimación de la edad ósea.

### Material y Métodos:

Una muestra de veinte radiografías de mano izquierda (10 hombres y 10 mujeres) seleccionadas aleatoriamente fueron enviadas a los especialistas que quisieron participar a través del Grupo Catalán de Endocrinología Pediátrica. El único dato proporcionado fue el sexo del paciente. Los participantes seleccionaron la edad ósea que creyeron correspondiente según el atlas de GP, con opción a escoger una edad intermedia. Se consideraron adecuadas las lecturas en un rango de  $\pm 1$  año de la mediana por cada radiografía.

### Resultados:

Participaron 20 endocrinólogos, 2 radiólogos y 3 residentes con distintos años de experiencia. La media global de de todas las lecturas fue 9.09 años, con una media para cada experto entre 8.63 y 9.39 años. Existe una buena correlación interobservador (ICC 0.98).

En promedio un 7.8% de las lecturas estaban fuera del rango considerado adecuado, observándose mayor dispersión en las de mujeres (10%). La lectura con más dispersión fue la de mujer de 8 años 10 meses (24% fuera de rango).

No hubo prácticamente dispersión en imágenes de varones de 2 y 14 años, y de mujeres de 1 año 6 meses, 12 y 14 años.

Cuatro participantes tuvieron todas las valoraciones dentro del rango y 11 una sola lectura fuera de éste, el resto tuvieron entre 2 y 4 valoraciones dispersas. El grado de error fue independiente de la especialidad y del tiempo de experiencia de cada observador.

### Conclusiones:

No encontramos diferencias significativas entre los observadores, indistintamente de la especialidad, así como de los años de experiencia. Aún así, en cada imagen hay un 8% de lecturas que se alejan de la mediana, por lo que creemos que debería ser un aspecto a mejorar.

### P1/d2d3-027

#### ¿SON NECESARIAS TODAS LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE GH?

C. Bezanilla López, E. Heras Sánchez

Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.

### Caso clínico:

Niño de 15 meses derivado a la consulta de Endocrinología infantil por talla baja. Aportaba curvas de crecimiento en las que se objetivaba un descenso progresivo en el percentil de talla hasta situarse <

p3. Parto eutócico a las 42 semanas. PRN: 3500g (-0.27DE) LRN: 50 cm (0.79DE). Periodo perinatal sin incidencias. No otros antecedentes personales ni familiares de interés. Talla diana: 174.5 cm (-0.54 DS).

Exploración física: Peso: 9.940g (-1.44DE), Longitud: 71.5cm (-3.52DE), IMC:19.44% (1.07 DE). Genitales masculinos normoconfigurados con testes ortotópicos. No alteraciones de línea media.

En el estudio realizado se objetiva IGF1 disminuida (26.6ng/ml, VN:45ng/ml-330ng/ml) con IGF-BP3 normal (2.24µg/ml, VN:0,7µg/ml-3,9µg/ml).

Por la alta sospecha clínica de déficit de GH, se solicita de forma simultánea el test de estímulo y la RMN hipotálamo-hipofisaria.

En el test de estímulo realizado con clonidina se obtuvo un pico de GH e de 15.3 ng/ml La RMN mostró una silla turca pequeña, neurohipófisis ectópica y sección completa del tallo hipofisario. A pesar de la normalidad del test por los datos clínicos y radiológicos se se solicitó tratamiento al Comité Asesor para la Hormona del Crecimiento del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Iniciado tratamiento con 23 meses hasta la actualidad con mejoría progresiva de la velocidad de crecimiento sin otros déficits hormonales asociados.

#### *Discusión:*

El DGH tiene una incidencia de 1:10.000 recién nacidos vivos. En muchos casos no se puede determinar su etiología. En algunos casos se asocia con deficiencia de otras hormonas hipofisarias (panhipopituitarismo). La RMN puede ser normal o presentar alteraciones anatómicas (hipoplasia hipofisaria, sección del tallo y neurohipófisis ectópica).

Los niños con hipopituitarismo congénito presentan antropometría normal al nacer, en ocasiones en el periodo neonatal presentan apneas, hipoglucemia grave o ictericia prolongada. A veces presentan micropene al nacimiento. La afectación de la talla comienza a partir del 6º mes de vida con disminución progresiva de la velocidad de crecimiento.

En los casos adquiridos la clínica es menos florida. Nuestro caso pone de manifiesto la importancia de los datos clínicos en la sospecha de DGH, incluso aunque las pruebas de estímulo de GH resulten normales.

#### **P1/d2d3-028**

#### **¿ES ÚTIL LA DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH EN NIÑOS PREPUBERALES CON DÉFICIT AISLADO E IDIOPÁTICO DE HORMONA DE CRECIMIENTO (DAIGH)?**

*M. Fernández Cancio, A. Núñez Mejía, D. Yeste Fernández, M. Clemente León, A. Campos Martorell, A. Carrascosa Lezcano*

*Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona*

#### *Introducción:*

El DAIGH es una entidad clínica de duración y etiología desconocidas. La reevaluación clínica indica que en la edad adulta estos pacientes no necesitan tratamiento con GH, lo que sugiere que este déficit no sería permanente y se circunscribiría a la edad pediátrica, desconociéndose su duración e intensidad.

#### *Objetivo:*

Valorar, en pacientes prepuberales con DAIGH tratados previamente con GH durante un período mínimo de dos años, si su crecimiento es GH dependiente o GH independiente, mediante la discontinuación del tratamiento con GH.

#### *Pacientes y Métodos:*

En 101 pacientes prepuberales con DAIGH (Tabla 1) tratados previamente con GH (2,79±0,76 años [2,0-5,97], 0,033±0,006 mg/kg/día) y con *catch-up* (1,51±0,64 SDS [0,55-4,62]) se interrumpió el tratamiento con GH y se siguió su evolución clínica (3,64±2,06 años [1,13-9,03]). El tratamiento con GH se reintrodujo cuando la pérdida de talla-SDS fue superior a 0,2 SDS. La valoración auxológica se realizó con los datos del estudio longitudinal Español de Crecimiento 2010 (Auxolog) (<http://www.estudiosdecrecimiento.es/>).

#### *Resultados:*

En 89 pacientes, el tratamiento con GH se reintrodujo tras 1,13±0,52 años [0,5-2,49] sin GH y una pérdida de talla de 0,36±0,15 SDS [0,21-0,79] y comportó la recuperación de esta pérdida de talla durante el primer año de tratamiento.

En el momento actual (última exploración), 51 permanecen prepuberales (2,21±1,08 años de seguimiento desde la reintroducción de la GH [1,0-4,9]), 38 ya han entrado en pubertad (4,52±1,64 años de seguimiento desde la reintroducción de la GH [1,0-8,5]) y, de éstos, en 12 se ha suspendido el tratamiento por llegar a talla casi adulta (5,14±1,73 años de seguimiento desde la reintroducción de la GH [2,29-8,5]) (Tabla 1). Doce pacientes siguen sin GH tras 1,46±0,72 años de seguimiento [0,55-2,71] y, de éstos, dos han entrado en pubertad (2,52±0,27 años sin GH) siendo su crecimiento adecuado (Tabla 1).

#### *Conclusiones:*

Nuestros datos muestran que en 89 (88,1%) pacientes su crecimiento es GH dependiente y sugieren que en dos no lo sería.



La discontinuación terapéutica de GH en pacientes prepuberales que ya han realizado su *catch-up* no tiene efectos adversos sobre su potencialidad de crecimiento posterior.

**Tabla 1.** Edad de inicio del tratamiento con GH y evolución de la talla (SDS) durante la discontinuación y la reintroducción de tratamiento con GH en pacientes con DM1GH (media ± desviación estándar).

	Total pacientes (n=101)	Pacientes que reinician tratamiento (n=89)			Pacientes sin reinicio GH (n=12)
		Prepuberales última exploración (n=51)	Puberales última exploración (n=26)	Stop GH última exploración (talla casi adulta) (n=12)	
Edad al inicio tratamiento GH					
	Niños	5,68 ± 1,74	5,46 ± 1,65	5,70 ± 1,54	6,32 ± 1,26
	Niñas	4,23 ± 1,26	3,60 ± 1,27	4,55 ± 1,11	3,94 ± 0,67
Talla-SDS inicio tratamiento GH		-3,02 ± 0,77	-2,83 ± 0,50	-3,26 ± 0,93	-3,15 ± 1,18
Talla-SDS stop tratamiento GH (fin "catch-up")		-1,51 ± 0,75	-1,45 ± 0,64	-1,59 ± 0,87	-1,22 ± 0,98
Talla-SDS reinicio tratamiento GH		-	-1,83 ± 0,66	-1,88 ± 0,82	-1,50 ± 0,88
Talla-SDS última exploración		-	-1,16 ± 0,85	-1,01 ± 0,96	-0,47 ± 1,04

## P1/d2d3-029

### ¿EL USO DE UNA U OTRA GRÁFICA DE CRECIMIENTO IMPLICA UN CAMBIO EN EL DIAGNÓSTICO DE NIÑOS CON DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO?

A. Borràs Martínez, J. Pérez Sanchez, M. Pérez Adell, L. Calvo Naharro, R. Mendivil Álvarez, R. Corripio Collado

Hospital Universitario Parc Tauli, Sabadell. Barcelona

#### Introducción:

El crecimiento es un fenómeno dinámico indicador del estado de salud de un niño. Las gráficas de crecimiento constituyen un instrumento imprescindible en la evaluación de la talla. Hay diversas gráficas recomendadas por diferentes sociedades, sin existir consenso sobre cuál utilizar.

#### Objetivo/ Métodos:

Analizar si el uso de diferentes gráficas (Estudio transversal Español 2008 (ETE)/Organización Mundial de la Salud 2006 (OMS)/Hernández 2001) implica un cambio en el diagnóstico de niños con déficit de hormona de crecimiento (GH).

Estudio analítico retrospectivo observacional. Se han recogido todos los pacientes de 2 a 18 años atendidos en Endocrinología Pediátrica con criterios de talla baja (TB) (< -2 DE) en alguna visita. Se han agrupado en 2 grupos: niños con déficit de GH y niños sin causa patológica de TB.

#### Resultados:

Se han recogido 5342 visitas de 1140 pacientes: 189 con déficit de GH y 323 sin patología. Pacientes con déficit de GH: 1 no ha presentado ninguna talla <-2 DE con la gráfica del ETE, 2 con la de la OMS, y 2 con la de Hernández. En 45 de ellos hay criterios de TB en la gráfica del ETE sin haberlos en la de la OMS en alguna visita, aunque acaban cumpliendo criterios para esta última (intervalo de 22,9+/-21,6 meses)

Pacientes sin patología: 41 pacientes no presentan talla baja (< 2DE) en la gráfica de Hernández, 146 pacientes en la de la OMS y 37 pacientes en la del ETE. Con la gráfica del ETE, se han estudiado un 34% más de pacientes (IC95% 27,6 – 40,5) que con la de la OMS. Los 286 pacientes sanos, estudiados con la gráfica del ETE, presentan una velocidad de crecimiento media de -0.16+/-1.9 SD para edad y están de media 0.97+/-0.75 SD por debajo de la talla familiar.

#### Conclusiones:

- El diagnóstico de déficit de GH es independiente de la gráfica utilizada, aunque con la utilización de la gráfica de la OMS el diagnóstico se demora una media de 22,9 meses.
- El uso de la gráfica del ETE implica estudiar a más pacientes sin patología, aunque utilizando criterios clínicos podría ser menor.

## P1/d2d3-030

### HIPOCRECIMIENTO POR DÉFICIT DE GH GENÉTICO MODIFICADO POR HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA CONCOMITANTE

MF. Hermoso López<sup>1</sup>, P. Bahillo Curieses<sup>1</sup>, P. Justo Vaquero<sup>1</sup>, A. Campos Barros<sup>2</sup>, B. Ezquieta<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>) Hospital Clínico Universitario, Valladolid. (<sup>2</sup>) Inggem Madrid. (<sup>3</sup>) H.U.G.M.Madrid

#### Introducción:

La asociación de hiperplasia suprarrenal congénita y déficit de GH genético no ha sido descrito, existiendo dificultades diagnósticas y terapéuticas debido a la coexistencia de las dos entidades.

#### Caso clínico:

Niña de 8 años valorada desde los 5 años por pérdida de carril de crecimiento a partir de los 3 años. Antecedentes familiares: PPT 160,5 cm. Tercera hija de la serie. Hermano mayor, déficit GH tratado, talla final 175 cm. Antecedentes personales: Somatometría normal al nacimiento. Sinequia periódica de labios menores. Exploración física: Peso 21,6 kg, talla 119,5cm (-1,74 DS), IMC 15,13 kg/m<sup>2</sup> (-0.83DS), vello pubiano incipiente. Hábito proporcionado. Exploraciones complementarias: Edad ósea: 2 años 7 meses (E.C. 5 años). Hemograma, bioquímica normales. Serología de celiaca negativa. Cariotipo 46 XX. TSH, T4I normales. IGF-1 55 ng/ml (-2.04 DS). Estimulo de GH con insulina: pico 4,91 ng/ml, estímulo GH con clonidina, pico 5.81 ng/ml. 17 OH-Progesterona 19.75 ng/ml, cortisol, androstendiona, DHEAS, testosterona total normales. ACTH 106,5 pg/ml. Evolución. Velocidad de crecimiento patológica entre los 4 y 5 años (-2.5 DS) con mejoría posterior y pérdida del retraso madurativo óseo asociado y normalización de los valores de IGF-1 como consecuencia de la actividad androgénica que en-

mascara su déficit de GH. Estudio genético HSC: mutación en homocigosis de Val281Leu (padres y hermanos portadores). Estudio genético GH1: se hallan en las secuencias reguladoras de GH1, en ambos alelos del promotor proximal dos haplotipos (H7, H11) cuyos niveles de transcripción, están muy disminuidos, con reducción significativa de expresión del gen < 55 % en ambos hermanos. Valores de cortisol, androstenediona, DHEAS, testosterona total normales, con valores de ACTH ligeramente aumentados en una ocasión y normales en otras dos determinaciones.

#### Conclusiones:

Se plantea la vía alternativa o *back door* para explicar las divergencias entre virilización y repercusión en la modificación del crecimiento, secundarios a los niveles hormonales. Creemos que la paciente debe tratarse con rGH para mejorar su talla adulta. Desconocemos si el tratamiento con hidroaltosona podría frenar el hiperandrogenismo expresado por la vía alternativa.

#### P1/d2d3-031

### ESTUDIO OBSERVACIONAL DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO EN DÉFICIT DE AISLADO DE HORMONA DEL CRECIMIENTO

Ab. Ariza Jiménez, B.M. Martín Tejedor, I. Leiva Gea, M.J. Martínez-Aedo Ollero, J.P. López Sigüero

Hmi Regional de Málaga, Málaga

#### Introducción:

El crecimiento en pacientes con deficiencia aislada de GH es irregular, ante la baja especificidad de las pruebas diagnósticas, por lo que son necesarios estudios observacionales de las variables de eficacia.

#### Objetivos:

Evaluar la eficacia del tratamiento hormonal sustitutivo en niños con déficit aislado de GH.

#### Métodos:

Estudio observacional-prospectivo pacientes con déficit aislado de GH tratados en nuestro servicio en los últimos 10 años, definiéndose como déficit de GH la respuesta inferior a 7,4 ng/ml en dos pruebas de estímulo.

#### Resultados: (Tabla)

Se estudiaron 75 pacientes, con predominio masculino (68%), alcanzando el 58.6% la edad adulta. Presentaron resonancia cerebral alterada el 4,5% (hipoplasia/ectopia hipofisaria). La dosis media de GH empleada fue 0.028 mg/kg/día, alcanzándose al año un incremento medio de talla de 0.94SDS y una mejoría en pronóstico de talla de 0.66SDS. Hubo una ganancia de 0.77SDS desde inicio del

TABLA DE RESULTADOS

Variables	Nº Casos (n)	Media	Desviación estándar
Edad (años)	75	9,8	2,5
Talla inicial (SDS)	75	-2,8	0,62
Talla diana (SDS)	74	-1,35	0,72
Pronóstico talla inicial (SDS)	75	-1,49	1,57
IGF1 inicial/IGF1 al año (ng/ml)	75	165 / 344,37	79,34 / 193,67
Edad inicio puberal niños (años)	46	12,52	1,18
Edad inicio puberal niñas (años)	21	11,69	1,13
Talla inicio puberal (SDS)	67	-2,03	0,69
Talla adulta (SDS)	44	-1,36	0,9
Incremento total de talla (SDS)	44	1,44	1,02

tratamiento hasta la pubertad y de 0.67SDS desde el inicio de la pubertad hasta la talla final. Se reevaluaron en edad adulta 14 pacientes (18%), manteniendo el déficit el 42,8%.

#### Conclusiones:

- La talla adulta en nuestra muestra tras el tratamiento se equipara a la talla diana
- La mejoría de la talla adulta respecto al pronóstico de talla inicial es de 0.13 SDS.
- El incremento de talla total fue de 1.44 SDS, la mitad antes de la pubertad y la otra mitad después, suponiendo una ganancia de talla total de unos 10 cm.
- La resonancia magnética no muestra alteraciones en la mayoría de los casos.

#### P1/d2d3-032

### ENANISMO DE MULIBREY: CASO CLÍNICO CON UNA NUEVA MUTACIÓN DE TRIM37

Ac. Barreda Bonis<sup>1</sup>, K.E. Heath<sup>2</sup>, A. Belinchón<sup>3</sup>, J. Guerrero-Fernández<sup>3</sup>, S. García-Miñaur<sup>2</sup>, I. González Casado<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>) Hospital La Paz/Servicio de Endocrinología Infantil, Madrid. (<sup>2</sup>) Ingemm, Hospital Universitario La Paz, Uam, Idipaz y Ciberer, Isciii, Madrid (<sup>3</sup>) Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital La Paz, Madrid

#### Introducción:

El enanismo de Mulibrey (OMIM 253250) es un síndrome autosómico recesivo debida a mutaciones en TRIM37 (17q22). Se caracteriza por un compromiso severo del crecimiento intra y extrauterino, rasgos faciales típicos y tendencia a síndrome metabólico en la etapa adulta. Es preciso conocerlo debido al riesgo de pericarditis constrictiva e insuficiencia cardíaca (6 y 12% respectivamente) y desarrollo de neoplasias (Wilms).

#### Caso clínico:

Niña de 18 meses derivada por talla baja severa.

Antecedentes personales: Embarazo con acortamiento de extremidades en el 4-5ºmes. Amniocentesis con cariotipo normal. Derrame pericárdico con resolución posterior. Cesárea a las 37 semanas por CIR. PRN 1910gr (-2.44DS), LRN 42cm (-3.37DS). Ingreso para ganancia ponderal. Serie ósea: displasia de caderas. Ecografía renal normal.

Antecedentes familiares: Madre: 37 años. Talla 149 cm. Menarquia 12 años. Padre: 38 años. Talla 172 cm. Desarrollo puberal 14años. Sanos. Consanguinidad lejana. Hermana sana. Hermano fallecido a los 18 días de vida por hernia diafragmática.

Exploración física (1º visita): Peso: 6,850Kg (-3,47DE), talla: 64,5cm (-5,95DE). Macrocefalia relativa, dolicocefalia, hipertelorismo, raíz nasal ancha y plana. Arcada dentaria estrecha. Micrognatia. Rizomelia. Hipoplasia de pulgar con implantación proximal. ACP y abdomen: normal. Neurológico: Fontanela 1-2 cm. Irritable. Llanto agudo. Tanner 1.

#### *Evolución:*

Retraso ponderoestatural acusado con dificultades para la alimentación (última visita con 4.5años: peso 10.25Kg (-3DE), talla 86 cm(-5.1DE), IMC 13.86Kg/m<sup>2</sup> (-1.19DE). Desarrollo psicomotor: normal.

#### *Estudios realizados:*

Ejes hipotálamo-hipofisarios normales. Ecografía abdominal: normal. Ecocardiograma: pericardio engrosado e hiperrefringente. Serie ósea: dolicocefalia, silla turca en J, desarrollo insuficiente de cabeza cubital y radial, cortical del húmero engrosada con medular estrecha, tibias sin displasia quística, 1º metacarpiano hipoplásico. Exploración oftalmológica: papilas con doble anillo, hipopigmentación



retiniana, manchas amarillentas. Hipermetropía y astigmatismo. Ante la sospecha de enanismo de Mulibrey se realiza estudio de TRIM37: mutación c.1478-1479del (p.Glu493GlyFs\*5) en homocigosis. Padres: mutación en heterocigosis.

#### *Conclusión:*

Se ha detectado una nueva mutación en homocigosis en el gen TRIM37, confirmando el diagnóstico del enanismo de Mulibrey. El interés endocrinológico radica en ser causa de enanismo severo, pericarditis constrictiva, síndrome metabólico e hipogonadismo hipogonadotropo/fallo ovárico precoz. Los beneficios con rhGH son modestos en la talla. Por otro lado el riesgo de neoplasias (Wilms, fibrotecomas ováricos, etc.) cuestionaría su empleo.

#### **P1/d2d3-033**

#### **HIPOCRECIMIENTO POR DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO DE MANIFESTACIÓN TEMPRANA**

*A. González Jimeno, M. Marbán Calzón, L. Domínguez Hidalgo, R. Sánchez-Nebreda Arias, A. García Bermejo, F. Meza Ortiz*

*Hospital La Mancha Centro. Servicio De Pediatría. Unidad de Endocrinología Pediátrica, Alcázar de San Juan, Ciudad Real*

El déficit de GH, aislado o asociado a otros déficits hormonales hipofisarios, es una de las causas más frecuentes de hipocrecimiento postnatal, con una incidencia de 1/3.480 niños. Presentamos dos casos clínicos de reciente diagnóstico que consultaron en urgencias por otros motivos.

#### *Caso 1:*

Varón de 4 meses. Ingresos por fiebre y vómitos. Tercer hijo de padres sanos no consanguíneos. RNT de 3 Kg y 49 cm. Talla diana 172,7 cm. Fenotipo hipofisario con talla en p7 e hipotonía axial. Se constata pérdida del carril talla pasando de P25 a p7 con peso mantenido en P3-10 y aumento progresivo del PC. Análisis general normal. Estudio hormonal: FT4 baja con TSH y PRL normales, eje adrenal normal, IGF-1 e IGFBP-3 bajos, test de TRH con respuesta de TSH retardada compatible con hipotiroidismo hipotalámico y test de glucagón patológico (< 3 ng/ml). RMN cerebral: hipófisis hipoplásica, no se visualizan neurohipófisis ni tallo hipofisario e hidrocefalia externa. Ecografía tiroidea normal. Terapia sustituya desde los 5 meses con levotiroxina y desde los 13 con rGH. VC en primer año de tratamiento de 19 cm/año. Genética molecular: genes PROP1 y PIT 1 pendiente. Diagnóstico: déficit combinado de hormonas hipofisarias.

#### *Caso 2:*

Varón de 10 meses. Ingresos por estancamiento



ponderal y apatía. 2º hijo de padres sanos no consanguíneos. Talla diana 168,9 cm. RNT de 3.630g y 49 cm. Exploración física: distrófico, facies hipofisaria, acromicria, pene de 3 cm. Peso -2,48 DS, Talla -3,13 DS con macrocefalia relativa. Analítica basal normal. Estudio hormonal: IGF-1 e IGFBP-3 descendidos, test de clonidina e insulina patológicos (pico < 3 ng/ml), perfil tiroideo, adrenal y PRL normales. RMN cerebral: hipófisis normal, hidrocefalia externa. Estudio molecular gen GH1: No mutaciones en la secuencia del gen. Haplotipo H3 en región proximal relacionado con niveles disminuidos de GH. Tratamiento con rGH desde los 21 meses con VC 14,4 cm/año. Diagnóstico: deficiencia aislada de GH por alteración del promotor proximal de GH1.

#### Conclusión:

Remarcamos la importancia de valorar la curva de crecimiento de los pacientes sea cual sea el motivo de consulta.

#### P1/d2d3-034

### SEGUIMIENTO HASTA TALLA ADULTA DE LOS NIÑOS CON DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO INCLUIDOS EN EL ESTUDIO FASE III DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO BIOSIMILAR

V. Borrás<sup>1</sup>, J.P. Lopez Sigüero<sup>2</sup>, G. Martínez<sup>3</sup>, R. Corripio<sup>4</sup>, R. Corripio<sup>5</sup>, J. Labarta<sup>6</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital General Granollers, Granollers, Barcelona. <sup>(2)</sup> Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga <sup>(3)</sup> Hospital Ciudad De Jaén, Jaén <sup>(4)</sup> Corporación Sanitaria Parc Tauli, Sabadell, Barcelona <sup>(5)</sup> Hospital San Cecilio, Granada. <sup>(6)</sup> Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

#### Introducción:

En el año 2011 se publicaron los resultados del Ensayo Clínico de Fase III que evaluó la eficacia y seguridad de la Hormona de Crecimiento humana recombinante (rhGH) biosimilar en el tratamiento de niños españoles con Déficit de Hormona de Crecimiento.

Al terminar el ensayo clínico, los pacientes que no habían finalizado el crecimiento continuaron con el tratamiento dentro de la práctica clínica habitual.

#### Objetivo:

Obtener los valores de talla adulta en los pacientes que participaron en el estudio de Fase III. Conocer la seguridad del tratamiento con rhGH biosimilar a largo plazo.

#### Método:

Estudio observacional retrospectivo hasta talla adulta de los pacientes que participaron en el Ensayo Clínico de Fase III (incluyó 70 pacientes). Se

recogieron los datos de talla de 39 pacientes participantes en el Ensayo Clínico hasta alcanzar la talla adulta.

#### Resultados:

Se recogieron los datos de 27 varones y 12 mujeres, con edad media de 18,5±2,7 años (varones 18.5±2.8; mujeres 18.5±2.6).

2 pacientes todavía no han alcanzado la talla adulta y siguen en tratamiento y en un paciente no se ha podido medir la talla adulta.

23,1% de los pacientes (9) cambiaron de la rhGH biosimilar a una original.

No se observó ningún acontecimiento adverso.

#### Conclusiones:

Los pacientes incluidos en el Ensayo Clínico de Fase III han mantenido un crecimiento favorable logrando un SDS de talla adulta de -1,01±0,59 (varones: -1.07±0.52 y mujeres: -0.86±0.72).

No se han comunicado acontecimientos adversos en el período de seguimiento.

	Media± d.e.		
	TOTAL	Varones	Mujeres
Talla al final del ensayo clínico (cm) (n=39, 27 y 12)	144.8±13.9	145.1±14.3	144.1±13.3
SDS final del ensayo clínico (n=39, 27 y 12)	-1.16±0.63	-1.11±0.69	-1.26±0.50
Talla adulta (cm) (n=36, 25 y 11)	163.1±7.6	165.5±7.8	157.6±3.2
SDS talla adulta (n=36, 25 y 11)	-1.01±0.59	-1.07±0.52	-0.86±0.72
Diferencia entre talla al final del ensayo y talla adulta (cm) (n=36, 25 y 11)	16.7±12.2	18.9±11.8	11.6±12.0

#### P1/d2d3-035

### EVOLUCIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y VALORACIÓN DE LA INFLUENCIA DE VARIABLES SOCIOLÓGICAS DE LOS NIÑOS NACIDOS PEG EN LA ÚLTIMA DÉCADA

M. del Hoyo Moracho<sup>1</sup>, I. Diez Lopez<sup>1</sup>, I. Lorente Blázquez<sup>1</sup>, R. Gómez de Segura Lorente<sup>1</sup>, D. Pérez Campos<sup>1</sup>, M. T. Macarulla Arenaza<sup>2</sup>, V. M. Rodríguez Rivera<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>H. Universitario Araba - Sede Txagorritxu. Servicio de Pediatría. Unidad de Endocrinología Infantil.

<sup>(2)</sup> Grupo Nutrición y Obesidad, Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Vitoria. 3CIBER de Fisiopatología de la Obesidad (CIBEROBn), Instituto de Salud Carlos III.

#### Introducción:

Aunque la incidencia teórica del niño nacido pequeño en peso y/o talla para su edad gestacional (PEG) es del 3-5% (en el País Vasco el 3.5%, según el Departamento de Salud), la realidad socioeconómica de nuestro país ha condicionado una modificación de su prevalencia y posible predominio de alguna de las causas ya descritas, tanto maternas (peso, talla, DM gestacional, genéticas, ambientales, fármacos, drogas), como fetales (genéticas,

malformaciones, infecciones) o placentarias (alteraciones del cordón, trombosis, etc.). Dado que el 50% de estos niños a los 2 años no han realizado un correcto *catch up* (por exceso o por defecto), con posibles repercusiones en talla futura, alteraciones metabólicas y cardiovasculares, DM, etc., se requiere un estudio de estos cambios.

#### Objetivo:

Valorar cambios socio-epidemiológicos de los recién nacidos en nuestro medio en los últimos 10 años y su influencia en la patología PEG.

#### Material y Métodos:

Se estudiaron, clasificaron y compararon los 4.934 recién nacidos (RN) vivos de embarazos únicos de nuestro Hospital durante los años 2004-2005 con los 5.942 RN vivos durante los años 2011-2012, se identificaron los RN como PEG (peso y/o talla <2 DS para EG) con las Tablas Españolas de 2008, y se consideraron las variables maternas edad, primiparidad y nacionalidad. Los datos se analizaron mediante la t de Student bilateral.

#### Resultados:

	2004-2005	2011-2012	P
Nº de casos PEG:			
Total	319	438	0,01
% de RN	6,5	7,4	0,01
Sexo: ♂ / ♀ (%)			
Total RN	50 / 50	52 / 48	NS
PEG	44 / 56	44 / 56	NS
Edad gestacional <37 semanas:			
Total RN (%)	493 (10%)	416 (7%)	0,01
Nº de PEG (% de total RN)	30 (6%)	20 (5%)	NS
Distribución de total RN / PEG según edad materna (%):			
< 25 años	7 / 6	7 / 5	NS
25-29 años	14 / 10	15 / 13	NS
30-34 años	38 / 53	40 / 47	NS
35-39 años	33 / 26	31 / 27	NS
≥ 40 años	8 / 5	7 / 8	NS
Edad materna media (años) de total RN / PEG	31,8 / 32,4	32,5 / 33,1	0,06
Madres primíparas:			
% total RN	45	42	NS
% PEG	80	60	0,01
Madres españolas / extranjeras:			
% RN	96 / 4	77 / 23	0,001
% PEG sobre RN	4,5 / 7,5	5,1 / 9,2	0,01
Edad media (años)	33,4 / 25,1	35,2 / 26,8	0,01

NS: no significativo

#### Conclusiones:

En nuestro medio se ha incrementado el número de niños PEG, sobre todo en mujeres españolas, primíparas y más "añosas". Las consecuencias médicas futuras de este hecho crean la necesidad de plantear una estrategia global de prevención y seguimiento.

#### P1/d2d3-036

#### PROYECTO EPIPEG-PREMEB. PRESENTACIÓN, RECLUTAMIENTO DE SUJETOS Y DATOS INICIALES

M. del Hoyo Moracho<sup>1</sup>, I. Diez Lopez<sup>1</sup>, A. Sarasua Miranda<sup>1</sup>, I. Lorente Blazquez<sup>1</sup>, R. Gómez De Se-

gura Lorente<sup>1</sup>, D. Pérez Campos<sup>1</sup>, M. T. Macarulla Arenaza<sup>2</sup>, V. M. Rodríguez Rivera<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Sección Endocrinología Infantil, Hospital Universitario de Álava. Vitoria. Grupo de Investigación sobre el Niño PEG del HUA. <sup>(2)</sup>Grupo Nutrición y Obesidad, Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco. Vitoria. 3CIBEROBn, Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Hasta un 50% de los niños nacidos PEG a los 2 años no han realizado un correcto *catch up* (por exceso o defecto), con repercusiones en talla, alteraciones metabólicas y cardiovasculares, DM, etc. Por ello, se plantea este Proyecto epiPEG-PreMeb para estudiarlos durante sus dos primeros años de vida.

#### Objetivos:

Establecer una cohorte PEG para su seguimiento, valoración *catch-up*, requerimientos de GHRh, y análisis de factores medio-ambientales y sociales. Estudiar la influencia de estas variables sobre perfiles clínicos, de imagen, analíticos y metabólicos. Elaborar gráficas de somatometría y tablas de normalidad bioquímica. Crear una seroteca para posteriores estudios bioquímicos y genéticos.

#### Material y Métodos:

Se estudiarán los recién nacidos vivos de embarazos únicos en nuestro Hospital durante 2012-2014, y se clasificarán según EG y peso/talla (Tablas Españolas 2008). N estimada: 110. Se realizarán visitas a 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18 y 24 meses, con mediciones de peso, talla y perímetros. Se obtendrán muestras de sangre que se analizarán y almacenarán.

Resultados iniciales: 34 PEG reclutados en 6 meses (♂20, 58%). Datos de las madres: edad 30,5±2,6[22-41] años; talla 162,5±3,8[156-186] cm; IMC 22,5±2,8[19-26] kg/m<sup>2</sup>; primíparas 24/34(70%); autóctonas 30/34(88%); hijos previos PEG 5/34(14%); fumadoras durante gestación 15/34(45%), 8±4[3-15] cigarrillos/día; niveles de estudios: primaria(10%), FP(45%), diplomada(30%), licenciada(15%); trabajadora durante gestación 24/34(70%), 80% con >3 horas de pie/jornada; fármacos durante gestación 11/34(32%), 75% para el asma, 15% l-tiroxina y 10% otros. Patologías asociadas a gestación: 18/34(53%) (gestosis, preeclampsia, DM, tiroiditis, stress psicógeno). Parto: a término 23/34(67%), eutócico 30/34(88%). Datos de los niños: peso medio -2,6 DS[-3,5-2,0], talla media -2,5 DS[-3,2-2,1], para sexo y EG. Lactancia materna exclusiva: 23/34(68%) durante el 1er mes de vida. Ingresos o patología del RN en el 1er mes de vida 10/34(29%).

#### Conclusiones:

La edad de las gestantes, su actual estilo de vida (tabaco, estrés y trabajo) y la toma de fármacos ha-

bituales (asma), está provocando una mayor tasa de niños PEG. Estos niños parece que requieren un mayor uso de lactancia artificial, y suponen una población de riesgo de sufrir patologías en el 1er mes de vida.

*Agradecimientos:*

*Co-financiado por Pfizer International Grants.*

#### **P1/d2d3-037**

### **ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO ESPAÑOL EN NIÑOS NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG) TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE. RESULTADOS PRELIMINARES**

*Grupo de Trabajo Peg de la Seep, J. M. Rial Rodríguez, I. Díez López, J. Bosch Muñoz, P. Cabanas Rodríguez, L. Ibáñez Toda, R. Cañete Estrada, A. de Arriba Muñoz, MM. Hawkins Solís, MJ. Martínez-Aedo Ollero, AC. Rodríguez Dehli, J. Bel Comós, V Díez Bayona, A. Rodríguez Estévez*

*Grupo de Trabajo PEG de la SEEP.*

Desde su aprobación por la EMA para la indicación de PEG en 2003, la HC<sub>r</sub> se ha utilizado en nuestro país en pacientes PEG sin recuperación de talla a partir de los 4 años de edad. Con el objetivo de conocer el volumen de pacientes PEG tratados, la edad de comienzo del tratamiento y la seguridad y eficacia del mismo, se ha llevado a cabo un estudio en varias Comunidades Autónomas (CCAA), como etapa preliminar de un estudio de ámbito estatal.

*Métodos:*

Se han revisado los pacientes de las CCAA del País Vasco, Cataluña, Navarra y del Hospital Miguel Servet y Hospital San Jorge de Aragón de 2005 a 2013, analizando sexo, peso, longitud y edad gestacional del recién nacido; edad, talla, velocidad de crecimiento (VC), estadio puberal y dosis, al inicio del tratamiento y al año; causas de suspensión del tratamiento; efectos secundarios, talla final y menarquia.

*Resultados:*

Se han obtenido datos clínicos de 222 pacientes (varones, 57%; mujeres, 43%) procedentes de las CCAA de Aragón, Navarra y Euskadi. De Cataluña sólo contamos con datos de incidencia, sexo y edad. Los pacientes PEG representan aproximadamente el 18% de todos los tratamientos de HC (Datos de Cataluña). La edad gestacional (media±DE) fue de 37,7±3,0 semanas. 22% fueron pretérmino, y 5,4% gestaciones múltiples. La talla genética fue de 166,3 cm (varones) y de 154,1 cm (mujeres). El tratamiento se inició a los 7,6±2,9 años. En el primer año la VC aumentó en 3,2 cm/año. La dosis inicial fue de 32±4,4 mcg/Kg; y al año 29,7±4,9 mcg/

kg. La menarquia (n=36) tuvo lugar a los 13±2,2 años. Las tallas finales fueron 153,2 cm en mujeres y 166,4 cm en varones. En 6 casos (2,7%) se interrumpió el tratamiento por falta de eficacia, ninguno por efectos secundarios.

*Conclusión:*

Los resultados sugieren que los PEG tienen una talla genética inferior a la de la población general, que condiciona la talla final. Estos resultados preliminares no son concluyentes, pero señalan cuestiones en las que profundizar relativas al tratamiento, como la optimización de la dosis y la edad idónea de comienzo del mismo.

#### **P1/d2d3-038**

### **CONTROL PRECOZ DEL DESARROLLO PSICOMOTOR DE NIÑOS NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG) POR CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO (CIR)**

*B. Puga González<sup>1</sup>, M.J. Olivan<sup>2</sup>, S. Rite<sup>2</sup>, A. De Arriba Muñoz<sup>3</sup>, J.I. Labarta Aizpun<sup>3</sup>, A. Ferrández Longás<sup>1</sup>*

*(<sup>1</sup>) Centro Andrea Prader Zaragoza. (<sup>2</sup>) Unidad Neonatología, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza. (<sup>3</sup>) Unidad Neonatología, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza*

*Introducción:*

Hasta el 26% de los R.N. PEG por CIR presentan unos valores de desarrollo neurocognitivo inferiores a los límites normales, especialmente a partir de los 8-9 años.

*Objetivo:*

Valorar si esta afectación se observa ya desde los 3 meses de vida, y su evolución.

*Metodología y Casuística:*

Evaluación del Cociente de Desarrollo (CD) con la Escala de Brunet-Lézine desde los 3 a los 24 meses, por la misma investigadora que obtuvo los valores longitudinales normales del Centro Andrea Prader, en 97 pacientes de los cuales 62 nacidos a término (58, tras excluir gemelaridad) y 35 prematuros (26 sin gemelaridad), sin comorbilidad que afecte al SNC. En algunos casos hemos podido evaluar el CD según el tipo de crecimiento recuperador (*catch-up+ vs -*).

*Resultados:*

A) Transversales: a todas las edades el CD se encuentra a -1,0 ó más DS de la media de referencia. Comparando los 58 nacidos a término a una edad media de 11,2±8,6 meses con 26 prematuros a la edad de 13,2±6,9 meses, se observa un valor de -1,0±1,1 DS vs 1,4±1,3 DS (diferencia n.s.). Teniendo en cuenta la edad gestacional y el *catch-up*, a

los 12 meses observamos una mejor evolución en los nacidos a término CD  $-0,9 \pm 1,1$  DS (n:11), especialmente en los de *catch-up+* ( $-0,7 \pm 1,2$  DS) comparados a los de *catch-up-* ( $-1,1 \pm 1,1$  DS) y a los prematuros *catch-up+* (n:8) ( $-1,2 \pm 0,9$  DS).

B) Longitudinales: la Tabla adjunta muestra los datos de 97 casos incluyendo nacidos a término y prematuros (a), de 58 nacidos a término (b) y de 21 nacidos a término y controlados desde los 3 meses de edad (c). En los 3 grupos el CD se sitúa en el 1er control entre  $-0,9$  y  $-1,5$  DS.

#### Conclusiones:

En todos los grupos evaluados y eliminando factores de confusión el CD se sitúa claramente por debajo de la media de referencia, que no empeora a lo largo de los controles efectuados. Incrementando el nº de casos a evaluar desde los 3 meses y los controles evolutivos, podremos obtener datos estadísticamente valorables que posiblemente permitan extraer conclusiones adecuadas.

#### RESULTADOS LONGITUDINALES

a) De 3 a 24 meses, SDS (A término y Prematuros)							
1º Control		2º Control		3º Control		4º Control	
N: 97		N: 41		N: 26		N: 5	
Edad meses	CD	Edad meses	CD	Edad meses	CD	Edad meses	CD
11,4±7,9	-1,2±1,2						
9,1±5,3	-1,3±1,4	13,8±6,7	-0,8±1,1				
7,6±4,1	-1,2±1,5	12,0±5,5	-0,6±1,0	17,0±7,0	-0,6±1,0		
6,0±2,1	-1,2±1,1	9,6±2,5	-0,6±1,1	13,8±4,0	-0,5±1,3	19,2±5,0	-0,3±0,8
b) De 3 a 24 meses, SDS (A término)							
N: 58		N: 23		N: 17		N: 4	
11,2±8,6	-1,0±1,1						
7,8±5,0	-1,1±1,2	12,7±6,6	-0,9±1,2				
6,9±4,1	-0,9±1,3	11,1±5,5	-0,8±1,1	16,1±7,2	-0,7±1,1		
5,3±1,5	-1,4±1,2	9,0±2,4	-0,7±1,2	12,8±3,8	-0,7±1,5	18,0±4,9	-0,2±0,9
c) De 3 a 9 meses, SDS (A término)							
N: 21		N: 9		N: 7			
3 m	-1,1±1,1						
3 m	-1,5±1,4	6 m	-1,0±1,4				
3 m	-1,3±1,5	6 m	-1,0±1,6	9 m	-1,2±1,0		

#### P1/d2d3-039

### ESTUDIO DE LA POBLACIÓN NACIDA PEQUEÑA PARA SU EDAD GESTACIONAL Y QUE HA SEGUIDO TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO. ANÁLISIS DE DATOS EN NIÑOS PREPUBERALES DURANTE LOS DOS PRIMEROS AÑOS DE TRATAMIENTO

J. Bosch Muñoz<sup>1</sup>, M. Martínez-Alonso<sup>2</sup>, J.J. Trujillano Cabello<sup>3</sup>, A.R. Gomà Brufau<sup>1</sup>, E. Sole Mir<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida. <sup>(2)</sup> Institut de Recerca Biomèdica de Lleida, Lleida <sup>(3)</sup> Facultat de Medicina. UdL. Lleida

Se han recogido los datos de los pacientes, diagnosticados de Pequeños para su Edad Gestacional que han seguido tratamiento con GH durante al menos dos años, con Tanner en estadio I al inicio y al final del período. Se han utilizado los datos del estudio español de crecimiento.

El número de pacientes que cumplen estos criterios es de 58 (varones, 45%; mujeres 55%). La edad de

gestación fue de  $38,2 \pm 2,3$ . 19 (29.3%) gestaciones fueron pretermino y ninguna fue múltiple.

El peso medio al nacer fue de  $2379 \pm 521,5$  en el sexo masculino y de  $2438 \pm 404,5$  en el femenino. La talla media fue de  $43,8 \pm 3,3$  y  $44,6 \pm 1,6$  respectivamente. El peso medio del grupo completo fue  $2411 \pm 458,2$  y la talla media de  $44,2 \pm 2,6$ .

La talla paterna era de  $167,7 \pm 7,0$  y la materna de  $154,3 \pm 5,1$  en neonatos varones y la paterna de  $166,8 \pm 7,0$  y la materna de  $155,0 \pm 6,5$  en recién nacidos femeninos. La edad media al inicio del tratamiento fue de  $8,0 \pm 2,7$  años.

La VC previa al tratamiento era de  $5,2 \pm 2,8$ . En el primer año ha resultado de  $8,6 \pm 1,9$  y en el segundo año de  $7,0 \pm 2,1$ . El análisis de regresión lineal ajustado por la edad del niño/a muestra un aumento significativo en la VC después del primer y segundo año respecto al valor inicial pre tratamiento, siendo el aumento en VC mayor tras el primer año que tras el segundo.

La DS previa al tratamiento era de  $-2,6 \pm 0,4$ . En el primer año ha resultado de  $-2,1 \pm 0,5$  y en el segundo de  $-1,8 \pm 0,6$ . El análisis de regresión lineal muestra un aumento significativo en la DS después del primer y segundo año respecto al valor inicial pre tratamiento, es decir, una aproximación progresiva a los valores normales. La dosis inicial de Hormona de crecimiento fue de  $0,035$  mg/kg/día.

Durante el periodo estudiado no se han producido efectos secundarios que hayan generado la suspensión del tratamiento en ningún caso.

#### P1/d2d3-040

### MUTACIONES DEL GEN SHOX COMO CAUSA DE TALLA BAJA. DESCRIPCIÓN DE UNA FAMILIA CON DISCONDROSTEOSIS DE LERI-WEILL Y AFECTACIÓN DEL GEN SHOX

M. Escolà Llop<sup>1</sup>, R. Monne Gelonch<sup>2</sup>, R. Closa Monasterolo<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Verge de La Cinta, Tortosa. <sup>(2)</sup> H.U. Joan XXIII Tarragona

#### Introducción:

La discondrosteosis de Leri-Weill es causada por haploinsuficiencia del gen SHOX, localizado en la región pseudoautosómica de los cromosomas sexuales. Clínicamente se caracteriza por talla baja, acortamiento de las cuatro extremidades y radiológicamente por encurvamiento del radio y deformidad de Madelung. La relación genotipo-fenotipo es variable, pudiendo existir una expresividad incompleta. En estos pacientes está indicado el tratamiento con GH.

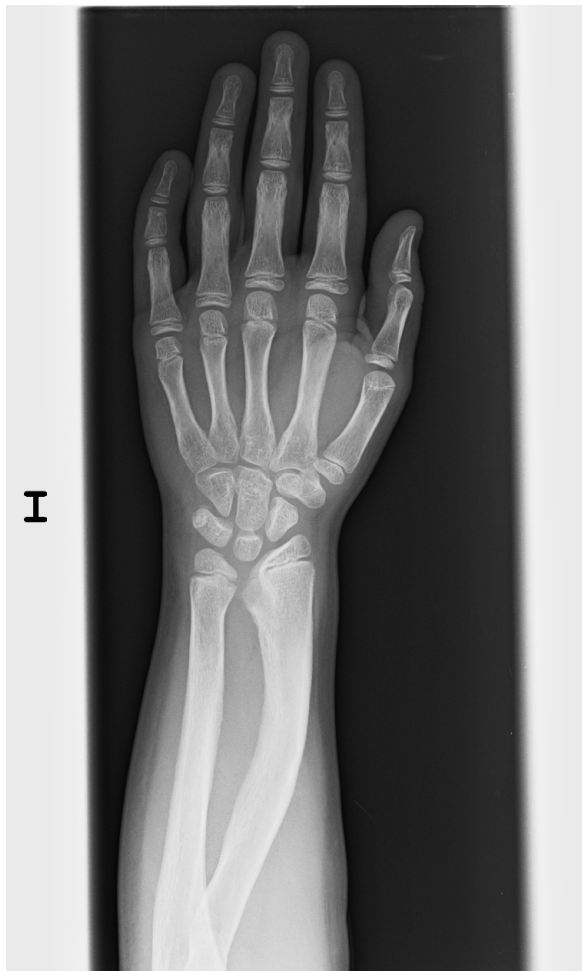


Describimos una familia afecta de talla baja, cuyo caso índice se diagnostica de discondrosteosis de Leri-Weill mediante secuenciación genética.

#### Caso clínico:

1. CASO ÍNDICE: niña de 6 años y 4 meses remitida por talla baja. Nacida a término, antropometría acorde con edad gestacional, talla diana 150 cm, sin antecedentes patológicos. EF: talla 101,5 cm (-2.76DE) y peso 16.5 Kg (-1.66DE), velocidad de crecimiento 4 cm/año, destaca antebrazo corto, extremidades inferiores cortas (relación talla sentada/talla >55.5%). Retraso de edad ósea de 1 año. La radiografía de antebrazo a los 12 años evidencia deformidad de Madelung, se estudia el gen SHOX, identificando la mutación c.382C>A p.Q128K, responsable de la discondrosteosis de Leri-Weill. Se inicia tratamiento con GH, con aumento de la velocidad de crecimiento (7.4 cm/año) y desarrollo puberal correcto.

2. HERMANO: niño de 5 años, talla 98,5 cm (-2.7DE) y peso 14 Kg (-1.6DE), velocidad de crecimiento 6cm/año. Nacido a término, peso adecuado, talla 46 cm (-2.3DE). Ante RCIU sin *catch up*, se inicia tratamiento con GH. Dado el caso índice se realiza radiografía objetivando deformidad de Madelung



y estudio genético con la misma mutación que la hermana.

3. MADRE: talla 147 cm, fenotipo similar a la paciente. Radiografía con deformidad de Madelung y estudio genético con igual mutación del gen SHOX.

#### Discusión:

La talla baja causada por mutaciones del gen SHOX tiene implicaciones terapéuticas, dada la buena respuesta de estos pacientes a tratamiento con GH. Un dato clave para sospechar el diagnóstico es la exploración física, con desproporción de tronco / extremidades y la deformidad de Madelung en la radiografía de antebrazo.

#### P1/d2d3-041

#### RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN 13 PACIENTES CON ALTERACIÓN EN EL GEN SHOX

P. Prieto Matos <sup>1</sup>, L. Regueras Santos <sup>2</sup>, P. Bahillo Curieses <sup>3</sup>, A. Blanco Barrio <sup>4</sup>, S. Ruperez <sup>5</sup>, F. Hermoso López <sup>3</sup>, I. Mulero <sup>6</sup>, Sl. de la Torre Santos <sup>7</sup>, MT. Gil Rivas <sup>8</sup>, M. Martín Alonso <sup>1</sup>.

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca. <sup>(2)</sup> Hospital de León, León. <sup>(3)</sup> Hospital Clínico de Valladolid. <sup>(4)</sup> Hospital Universitario de Burgos, Burgos. <sup>(5)</sup> Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila. <sup>(6)</sup> Hospital Río Hortega de Valladolid. <sup>(7)</sup> Complejo Asistencial Universitario de Palencia. <sup>(8)</sup> Hospital Virgen de la Concha de Zamora

#### Introducción:

La indicación de tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (GHR) en niños con talla baja y alteración en el gen SHOX ha sido aceptada hace pocos años. En el momento actual persisten dudas sobre la rentabilidad desde el punto de vista de la mejoría de talla y los posibles efectos secundarios. El objetivo del presente trabajo es analizar la efectividad y la seguridad del tratamiento con GHR en niños con alteración en el gen SHOX.

#### Pacientes y Método:

Estudio multicéntrico, retrospectivo, descriptivo en el que se recogen 13 pacientes afectados de mutación del gen SHOX en tratamiento con GHR. Analizamos en ellos la talla al inicio del tratamiento, evolución de las tallas en el tiempo, edad ósea, niveles de IGF1, glucemia y efectos secundarios del tratamiento, todo dentro de la práctica clínica habitual.

#### Resultados:

La media de duración de tratamiento de los pacientes es de  $3.12 \pm 1.04$  años, continuando 11 tratamiento en la actualidad y habiéndose retirado en dos por alcanzar talla adulta. Comparando la talla media al inicio del tratamiento ( $-2.89 \pm 0.56$  DE) con

la talla en el momento de realizar el estudio ( $-1.52 \pm 0,71$  DE) se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). El primer año se observa un incremento de talla de  $0,89 \pm 0,41$  DE y en los años siguientes  $0,47 \pm 0,34$  DE. Se analiza la relación de la edad ósea y cronológica observando que al inicio del tratamiento existía un retraso de la edad ósea de  $1,03 \pm 1,25$  años y al finalizar el tratamiento la edad ósea era superior a la cronológica en  $0,27 \pm 0,73$  años ( $p = 0,001$ ). No existen alteraciones en los niveles de IGF1, glucemia ni insulina. Uno de los pacientes refirió dolores ocasionales leves de músculo y articulaciones que desaparecieron espontáneamente sin que se comunicasen ningún otro efecto secundario.

#### Conclusiones:

En los pacientes con talla baja secundaria a alteraciones en el gen SHOX el tratamiento con rGH es seguro y parece producir un incremento de talla siendo éste más significativo el primer año de tratamiento. Se precisan ensayos clínicos a talla adulta para confirmar estos datos.

#### P1/d2d3-042

### REVISIÓN DE LOS PACIENTES CON TALLA BAJA POR ALTERACIÓN DE GEN SHOX/ DELECCIÓN REGIÓN PAR-1

G. Martínez Moya, M. de Toro Codes, M. García Sánchez, C. Martínez Colmenero, J. De la Cruz Moreno

Complejo Hospitalario de Jaén, U.G.C. Pediatría, Jaén

#### Introducción:

Una de las causas genéticas más frecuentes de talla baja son las alteraciones en el gen SHOX, localizado en la región pseudoautosómica PAR-1 de los cromosomas Xp22 e Yp11.3. En dicha región existe una zona reguladora extragenética, cuyas alteraciones determinan manifestaciones clínicas indistinguibles de la haploinsuficiencia de SHOX. La región PAR1 presenta una frecuencia muy alta de repeticiones, facilitando las recombinaciones genéticas.

#### Objetivo:

Estudio descriptivo de 5 casos estudiados por talla baja con diagnóstico de alteración del gen SHOX/ deleción región PAR-1.

Resultados: Tabla anexa.

#### Conclusiones:

- En tres de nuestros casos fue la clínica materna (talla baja y desviación cubital de antebrazos) la que ayudó al diagnóstico, ya que la deformidad de Madelung puede pasar desapercibida hasta la adolescencia.

- Todos han recibido tratamiento con hormona de crecimiento con buena evolución, salvo uno de ellos, que se suspendió a los 6 meses por aceleración de la edad ósea.

- En nuestra serie encontramos 2 familiares (primos hermanos rama materna) que nos ha facilitado el diagnóstico

	Edad consulta/sexo	Edad al diagnóstico	Exploración física	A. familiares.	Estudio molecular	Talla diana	Talla al inicio con GH (cm)	VC primer año (cm/a)	Última talla
1	7 11/12 Mujer	9 4/12	Discreta deformidad de Madelung.	No	Deleción de dos regiones en PAR1, gen SHOX normal.	165,7 (-1,41 sds)	120,2 (-2,77 sds)	6,57 (+0,77 sds)	150,7 cm (-1,44 sds) (EO 14 años)
2	6 2/12 Varón	6 10/12	No	Madre: 145,3 cm. Deformidad de Madelung	Deleción total gen SHOX y región PAR-1.	162,27 (-2,37 sds)	112,7 (-3,26 sds)	6,04 (+0,84 sds)	159,3 cm (-1,64 sds) (EO 15 años)
3	11 Varón	11 6/12	Desviación cubital de antebrazos	No	Deleción de tres regiones de la zona Xp22.32-PAR1.	167 cm (-1,3 SDS)	136,5 (-2,26 sds)	8,38 (+4,1 sds)	152,3 cm (-1,91 sds) (EO 14 años)
4	5 2/12 Mujer	7 2/12	No	Madre: 148 cm, Desviación cubital de antebrazos.	Deleción de dos regiones de la zona Xp22.32-PAR1	153,25 cm (-2,12 SDS)	108,4 (-2,68 sds)	8,03 (+3,87 sds)	116,5 cm (-2,72 sds) (EO 7 años)
5	6 Mujer	7 5/12	No	Madre: 143,4 cm Desviación cubital de antebrazos.	Deleción total de la zona Xp22.32-PAR1 y Gen SHOX.	148,7 cm (-2,58 SDS)	111,8 (-2,81 sds)	8 (+3,76 sds)	120,5 cm (-2,07 sds) (EO 7 años)

#### P1/d2d3-043

### ALTERACIÓN DEL GEN SHOX Y VARIANTES. A PROPÓSITO DE UN CASO

RM. Romarís Barca<sup>1</sup>, A. M. Torrado Chouciño<sup>1</sup>, A. Urisarri Ruiz de Cortázar<sup>1</sup>, C. Quintero<sup>2</sup>, I. Carballera González<sup>1</sup>, R. Fernández Prieto<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>) Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, Ferrol, A Coruña. (<sup>2</sup>) Fundación pública gallega de medicina genómica

#### Introducción:

Las alteraciones del gen SHOX se caracterizan, entre otras cosas por función dosis dependiente. De tal forma que la haploinsuficiencia da lugar a un fallo en el crecimiento, la deleción de un alelo se asocia al síndrome de Lery-Weill, la pérdida de dos alelos con el S. de Langer y la ganancia de una o dos copias adicionales causa aberraciones en el cromosoma X que pueden asociarse con Talla alta.

#### Caso clínico:

Paciente varón de 11 años remitido para valoración por talla baja, Talla paterna: 179.5 cm, Talla materna: 143 cm. Sin otros antecedentes familiares ni personales de interés.

Presenta en el momento de la valoración edad de 10 años y medio, Talla: 130 cm P3 y Peso 35kg P25-50. Edad ósea de 9 años y medio. No deformidad de Madelung. (imagen 1) Edad cronológica 10.4 años. Se solicita Radiografía de mano y muñeca a la madre (imagen 2)

Ante los resultados se realiza, al paciente, Estudio genético de gen SHOX (técnica MLPA): se detecta deleción en la región PAR1 correspondiente a las



sondas L05099 y L15507. Resultados compatibles con la existencia de una delección de al menos 8,4 Kb en PAR1. Dicha alteración, aunque no ha sido documentada previamente, solapa la región reguladora situada a unas 200 kb del gen SHOX. Actualmente el paciente presenta Talla

#### Conclusiones:

-La alteración del gen shox puede presentarse en pacientes con talla normal.

-Dado que el mecanismo de alteración de crecimiento lo constituye la alteración de la proteína SHOX, los pacientes con talla baja y alteración del gen shox, aunque no presenten alteraciones radiológicas marcadas, podrían también beneficiarse de tratamiento con hormona de crecimiento.

-El hallazgo de un paciente con alguno de los padres con talla anormalmente baja debe llevarnos a pensar en la posibilidad de una alteración del gen shox.

-Hasta el momento actual hay unass 229 variantes alélicas comunicadas que implican a la región SHOX y a sus regiones reguladores, pero dada la complejidad de dichas regiones, las alteraciones podrían ser mucho más numerosas.

P1/d2d3-044

## EVOLUCIÓN DE LA TALLA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO

A. Rodríguez Estévez<sup>1</sup>, C. Fernández Ramos<sup>2</sup>, I. Díez López<sup>3</sup>, E. Artola Aizalde<sup>4</sup>, A. Vela De Sojo<sup>1</sup>, I. Rica Echevarría<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>) Hospital Universitario de Cruces, (<sup>2</sup>) Hospital Universitario de Basurto, Bilbao. (<sup>3</sup>) Hospital Universitario de Alava, Vitoria. (<sup>4</sup>) Hospital Universitario de Donostia, San Sebastián

#### Introducción:

El síndrome de Turner (ST) es una enfermedad compleja caracterizada por talla baja en individuos que presentan una línea celular 45,X con o sin mosaicismo.

#### Pacientes y Métodos:

Se recogen los datos del Comité de Hormona de Crecimiento (GH) de 20 mujeres con ST que finalizaron el crecimiento entre los años 2006-2014. Cariotipo: 45,X (n=5); mosaicos (n=8), 2/8 con 47,XXX; y alteraciones estructurales (n=7), 2/7 con cromosoma X en anillo. Edad gestacional 39.2 1.9 semanas, Pn 2908 546 gr; Ln 47.7 2.6 cm. Diagnóstico de PEG con Ln-2 DE en 4/18. Variables categóricas descritas mediante porcentajes y tablas de frecuencias; variables continuas mediante media y desviación típica. Comparación de TD entre grupos: prueba no paramétrico Kruskal-Wallis. SPSS vs 21.0.

#### Resultados:

Evolución de la talla durante el tratamiento (Tabla 1) \* Talla Diana -TD- (DE) en los tres grupos (p=0.025) La duración del tratamiento con (rGH): 6.25 1.88 años. Ninguna inició tratamiento antes de los 4 años de edad. Observamos una pérdida de 6.7 cm (0.7 DE) con respecto a TD. La Talla Final (TF) en PEG fue -2 DE versus -1.3 DE en AEG (p=0.442). TF en DE de 45,X estaba en -1.2 DE y en el grupo de mosaicos-estructurales en -1.55 DE, sin significación estadística (p=0.230)

Cariotipo	TD cm (TD en DE)-	T (DE) <sup>Pre</sup> (EC <sup>Pre</sup> años)	T (DE) <sup>Pub</sup> (EC <sup>Pub</sup> años)	T (DE) <sup>Fin</sup> (EC <sup>Fin</sup> años)
<b>Todos</b>	158.6±5.4 (-0.9 ± 0.9 DE)	-2.6±1.0 (8.7±2.2)	-1.9±0.8 (12±1.7)	-1.6±1.0 (15±1.2)
45,X	162.9± 2.8* (-0.2±0.5)	-2.8±1.0 (9.6±2.8)	-1.4±0.6 (13.3±1.6)	-1.2±0.9 (15.8±1.0)
Mosaico	155.3±3.6* (-1.5±0.6)	-2.7±0.5 (7.8±1.9)	-1.9±0.6 (10.9±0.6)	-1.6±0.7 (14.4±1.1)
Estructural	159.3±6.4* (-0.8±1.0)	-2.2±1.5 (9.2±1.9)	-2.3±0.9 (12.1±1.9)	-1.5±1.2 (15.1±1.2)

*Conclusiones:*

1- A pesar del inicio tardío del tratamiento con rGH la talla final fue normal en la mayoría (70%), aunque inferior a su TD. 2. -No hemos encontrado asociación estadística en el resto de parámetros estudiados, probablemente en relación al reducido tamaño muestral; a excepción de la TD que fue superior en las pacientes 45,X.

**P1/d2d3-045**

**REVISIÓN DE UNA POBLACIÓN CON SÍNDROME DE TURNER DESDE LA INFANCIA A LA EDAD ADULTA: ANÁLISIS DE COMORBILIDADES Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO**

*C. Naranjo González, C. Luzuriaga Tomás, L. Bertholt Zuber, I. Palenzuela Revuelta*

*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander*

*Introducción:*

El síndrome de Turner (ST), producido por alteración citogenética completa o parcial del cromosoma X, se caracteriza por hipogonadismo hipergonadotropo, talla baja y fenotipo característico.

*Objetivos:*

Revisar datos clínicos de 39 pacientes con ST seguidas en nuestro hospital. Describir comorbilidades y respuesta al tratamiento con GH.

*Resultados:*

N=39. El 90% consultó por talla baja. Edad media primera consulta 7,07±3,5 años. Genética: 41% monosomía 45X; 8% 46Xi(Xq); 5% 45X/46XY; 5% 45X/46XX; 41% otros mosaicismos. Fenotipo característico 95%, tres pacientes cardiopatía congénita (dos coartación aorta), 38% patología ocular, 28% alteración de la audición, 18% uñas encarceradas, 8% riñón en herradura, 64% patología ósea. Densitometría ósea en 21 pacientes (patológica 53%). Patología tiroidea 44% (tiroiditis autoinmune 87%). En 27 pacientes SOG (74% tolerancia deteriorada, dos DM2). Alteración lipídica 18%. Desarrollo psicomotor: normal 57%; retraso leve 30% y moderado 13%. Pubertad espontánea 46%. Tratamiento con estrógenos 59%.

Tratamiento con GH en 33 pacientes, 6 asociando oxandrolona. Analizamos respuesta al tratamiento en 28 pacientes. Edad media al inicio 9,18±2,8 años, EO 7,98±2,68 años, talla -3,05±0,6 SDS. Duración media del tratamiento 76,7±29 meses (18-127), 5 continúan tratamiento. Velocidad de crecimiento máxima el 1er año de tratamiento 7,9±1,8cm/año. Talla genética 157,67±5,5cm. Talla final (N=23) 151,64±4,5cm (145,2-162,9), SDS -1,89±0,7. Ganancia en SDS de talla (talla inicio/ta-

lla final) 1,3±0,64. La talla genética se relaciona con la talla final (Pearson  $p<0,05$ ). El incremento de talla en SDS al finalizar tratamiento se relaciona con menor edad cronológica/ósea inicial y mayor duración del tratamiento (Pearson  $p<0,05$ ). No encontramos correlación entre talla al nacimiento y talla final.

De las pacientes adultas (edad >18años), el 58% están en seguimiento por Endocrinología; tienen pareja estable 60% y 13% recibieron tratamiento de fertilidad sin éxito.

*Conclusiones:*

- El ST tiene más patología que la talla baja y fallo ovárico, trastornos que mejoramos con GH y estrogenización respectivamente.

- Resulta esencial tratar las posibles comorbilidades desde el diagnóstico (incluyendo metabolismo hidrocarbonado) y un posterior seguimiento integral en la edad adulta.

- Vencer las dificultades del desarrollo psicomotor, alcanzar una talla final adecuada y aceptar la patología, mejoran la calidad de vida de los ST médica, social y afectivamente.

**P1/d2d3-046**

**REVISIÓN DE UNA POBLACIÓN CON SÍNDROME DE NOONAN, ANÁLISIS DE ASPECTOS CLÍNICOS FUNDAMENTALES Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO**

*C. Naranjo González, C. Luzuriaga Tomás, L. Bertholt Zuber, I. Palenzuela Revuelta*

*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander*

*Introducción:*

El síndrome de Noonan (SN) se caracteriza por dismorfias craneofaciales, cardiopatía congénita y talla baja. Las dificultades en la alimentación (masticación/deglución) por alteración de la motilidad orofaríngea presentes en la mayoría, juegan un papel crítico en su crecimiento desde el periodo neonatal.

*Objetivos:*

Revisar datos clínicos de 10 pacientes con SN seguidos en nuestro hospital. Analizar comorbilidades, respuesta al tratamiento con GH y posibilidades de mejora.

*Resultados:*

N=10 (8 mujeres/2 hombres). Confirmación genética de la mutación PTPN11 en 5 pacientes, en 2 no se encontró mutación y 3 pendientes de resultado. Edad media primera consulta 8,45 años (1-17). Motivo de consulta: 50% talla baja y 50% derivado de cardiología. Nueve presentaron cardiopatía congénita (cinco estenosis pulmonar). Siete pacientes



presentaron retraso psicomotor, dos hipotonía aislada, cuatro retraso cognitivo leve y uno moderado. Tres asociaron alteraciones de la coagulación. El 100% de nuestros pacientes presentaron dificultades en la alimentación (alteración de la masticación/deglución). La niña con mayor alteración, con talla en -4,22 SDS, requirió alimentación por PEG. Otra paciente, tratando precozmente la nutrición, optimizando su ingesta proteica/calórica y rehabilitando la musculatura orofaríngea, presentó una recuperación de la talla de -2,33 SDS a -1,21 SDS. Recibieron tratamiento con GH cuatro pacientes. Edad media al inicio 10,8±0,98 años, EO 8,37±1,55 años, talla en -3,13±0,7 SDS. Duración media del tratamiento de 44±19 meses. En dos pacientes se suspendió por indicación del comité (al año y tres años), otra paciente por patología asociada (hemartros) al cuarto año.

Tras el tratamiento con GH, el incremento de talla (talla inicio/talla final) en SDS fue de 0,74±0,64 SDS (0,32-1,48). Crecen mejor en los primeros 3 años (incremento SDS talla de 0,2/0,2/0,3 respectivamente), disminuyendo en pubertad. Velocidad de crecimiento máxima el 1er año de tratamiento (6,56±1,82cm/año), crecimiento puberal inferior.

#### *Conclusiones:*

Es esencial atender precozmente la alimentación, trabajar con atención temprana/rehabilitación la musculatura orofaríngea, iniciar antes de la pubertad el tratamiento con GH y, si la IGF1 lo permite, en pubertad aconsejamos utilizar dosis de GH elevadas, similares al síndrome de Turner.

#### **P1/d2d3-047**

#### **¿SON HIPER-RESPONDADORES A LA GH LOS PRADER-WILLI A LA DOSIFICACIÓN CONVENCIONAL? ¿TENEMOS MOTIVOS PARA CAMBIAR ÉSTA?**

*A. Vercher Grau, M. A Fuentes Castelló, F. Vargas Torcal*

*Hospital Universitario de Elche, Servicio de Pediatría, Elche*

#### *Introducción:*

Presentamos nuestra experiencia con el síndrome de Prader-Willi (SPW) en tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

#### *Caso clínico:*

Seis niños en total, varones (3,2 - 17,1 años), cinco de los cuales diagnosticados en periodo neonatal por hipotonía, dificultad para la alimentación +/- criptorquidia. Se inició el tratamiento con GH, con edades comprendidas entre los 18 meses y los 4 años, a 0,035 mg/kg/día. En el siguiente control, realizado

en todos a los 6-8 meses de iniciar tratamiento, se observa que la velocidad de crecimiento aumenta de forma exponencial (entre 9,7 y 30 cm/año en 5 de los 6 pacientes; media 18,9 cm/año), por lo que en siguientes controles no se aumenta la dosis de GH (no se ajusta a los aumentos de peso), continuando pese a ello el crecimiento lineal por percentiles altos, hasta alcanzadas dosis de GH casi infraterapéuticas (0,018 y 0,025 mg/kg/día ; 0,42 – 1 mg/m<sup>2</sup>), sin que ello enlentezca el crecimiento. Sin embargo, 4 de los 6 pacientes presentaron un adelanto de la edad ósea máximo de 3 años (entre 1,5 y 3 años), entre los 2 y los 4 años de iniciado el tratamiento. No hemos observado escoliosis severas (únicamente una escoliosis leve) ni obesidad franca.

#### *Conclusiones:*

Resaltamos la aparente hiperrespuesta del SPW a la GH dosificada convencionalmente, con unos *catch-up* superiores a los vistos incluso en déficits de causa orgánica, con VC mantenidas en percentiles altos incluso pese a disminuir las dosis de GH a rangos teóricamente infraterapéuticos; también debemos vigilar el adelanto de edad ósea. ¿Sería más adecuado dosificar la GH por Kg de masa magra y no por Kg de peso, pese a la ausencia de sobrepeso al inicio?

También destacar la tríada neonatal "hipotonía, dificultad para la succión +/- criptorquidia", para un diagnóstico precoz y tratar con GH tempranamente. Además, cabría replantearse que la indicación de GH en esta entidad no finalice tras el cese del crecimiento, de adultos pueden seguir beneficiándose de sus efectos a nivel de composición corporal; de hecho se tratan, no para que crezcan más, sino para prevenir las consecuencias de su obesidad deficitaria en masa magra.

#### **P1/d2d3-048**

#### **DISFUNCIÓN ENDOCRINA EN LA ANEMIA DE FANCONI**

*P. Cabanas Rodríguez, A. Urisarri Ruiz de Cortazar, R. Saborido Fiaño, L. Castro-Feijoó, M. Pombo Arias, J. Barreiro Conde*

*Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela*

#### *Introducción:*

La anemia de Fanconi es un trastorno hereditario que asocia características fenotípicas, inestabilidad cromosómica, fallo progresivo de MO y predisposición a neoplasias. Las alteraciones endocrinas presentes incluyen talla baja y/o déficit de GH, hipotiroidismo, disfunción gonadal, alteraciones del metabolismo glucosa/insulina, dislipemia y osteopenia/osteoporosis.

### Caso 1.

Antecedentes personales: varón con retraso ponderoestatural, desnutrición grado II, anorexia psicógena. Remitido por talla baja. Exploración física: Escaso panículo adiposo, microsomía armónica, microftalmía, áreas de hiperpigmentación e hipoplasia de eminencia tenar. Exploraciones complementarias: Hemograma: leucocitos:2.500 (700 neutrófilos); hormonas tiroideas normales; IGF1:68 ng/mL (-1.6 SDS); Test de GH (clonidina): pico 2.6 ng/ml; (propranolol+ejercicio):14.1 ng/ml; Test de generación: IGF1 basal:86 ng/ml, post-generación:266 ng/ml; RMN: Hipófisis pequeña, ausencia de tallo y neurohipófisis ectópica. Diagnosticado de GH bioinactiva, inició tratamiento con rhGH a los 10 años, con buena respuesta en talla y bioquímica (IGF1:281 ng/ml, IGFBP3:3.4 µg/ml). Cariotipo:46XY, normal. A los 12 años consulta por fisura anal, detectando pancitopenia. Es diagnosticado de anemia de Fanconi, síndrome mielodisplásico y leucemia mielooblástica aguda.

### Caso 2.

Antecedentes personales: niña con retraso ponderoestatural. Remitida por talla baja e hipotiroidismo subclínico, recibe tratamiento con levotiroxina. Exploración física: escaso panículo adiposo, microsomía armónica, clinodactilia de 5º dedo ambas manos, microftalmía tenue y áreas de hiperpigmentación. Exploraciones complementarias: Hemograma: Hb:11.5 g/dl; leucocitos 6.420 (1.200 neutrófilos); IGF1:26 ng/mL (-3.8 SDS); Test de GH (L-DOPA): pico 1.3 ng/ml; RMN: ausencia de tallo hipofisario con neurohipófisis ectópica, hipófisis pequeña. Diagnosticada de déficit de GH, inició tratamiento con rhGH a los 3a y 2m, sin buena respuesta (IGF1:59 ng/ml, IGFBP3:3.2 µg/ml). Cariotipo 46XX, normal. Se suspende tratamiento al diagnóstico de anemia de Fanconi (estudio de fragilidad cromosómica).

### Comentarios:

Alertamos de la presencia de las características fenotípicas de anemia de Fanconi, asociadas a alteraciones a nivel de la glándula/tallo hipofisarios, y del fallo medular inadvertido que conjuntamente orientan a este síndrome. Su diagnóstico precoz puede mejorar el pronóstico. Por otro lado, estas alteraciones deben ser evaluadas en el seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

### P1/d2d3-049

#### TALLA BAJA SEVERA SECUNDARIA A MUTACIÓN EN EL GEN IGF1R CON BUENA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON rhGH: UN ESTUDIO FAMILIAR

V. Borràs Pérez<sup>1</sup>, M. Fernández Cancio<sup>2</sup>, A. Gómez Núñez<sup>3</sup>, M. Català Puigbó<sup>1</sup>, L. Audí Parera<sup>2</sup>, A. Campos Barros<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital General de Granollers, Endocrinología pediátrica, Granollers, Barcelona. <sup>(2)</sup> Hospital Vall d'Hebron. Servicio de Pediatría, VHIR, CIBERER (U712), Instituto de Salud Carlos III, Madrid <sup>(3)</sup> Hospital Univ. La Paz; INGEMM, IdiPAZ, UAM y CIBERER (U753), Instituto Carlos III, Madrid.

### Introducción:

El síndrome de resistencia a IGF1 está causado por anomalías genómicas o mutaciones que afectan al gen IGF1R (15q26.3). Se caracteriza por retraso del crecimiento intrauterino y postnatal asociado a microcefalia y déficit intelectual variable. Los niveles de IGF1 e IGFBP3 se han descrito normales o elevados.

### Caso Clínico:

Niña nacida por parto eutócico a las 36,5 semanas, PN 1.935 g (-3,2 DE), LN 41 cm (-4,4 DE) y PC 29 cm (-5,2 DE), remitida a los 3,5 años a la consulta por retraso ponderoestatural. Seguimiento en neuropediatría por retraso psicomotor leve. Antecedentes familiares reflejados en la Tabla 1. Abuelos maternos consanguíneos. Exploración a los 3,5 años: edad ósea 2,5 años; peso 10,5 Kg. (-2,4 DE), talla 87,4 cm (-3,0 DE), PC 46,5 cm (-2,5 DE), IGFI 95,4 ng/ml (-0,8 DE), IGFBP3 3 g/ml (0,51 DE), test de GH (glucagón) pico de 2,9 ng/ml.

### Estudios moleculares:

Rastreo de mutaciones de los genes GHR, IGFALS e IGF1R mediante HRM y secuenciación. Se detectó la mutación puntual c.2155C>T en heterocigosis en el exón 10 de IGF1R, que altera un residuo filogenéticamente muy conservado, p.Arg719Cys, localizado en los dominios de Fibronectina tipo III y Tyrosine-protein kinase. El estudio familiar resultó positivo para la abuela, la madre y dos tíos de la rama materna (Tabla1). Esta mutación ha sido previamente detectada en otro paciente con hipocrecimiento desde el primer año de vida asociado a niveles supranormales de IGF1 e IGFBP3, no habiendo sido descrita en la literatura.

### Evolución:

Se inició tratamiento con rhGH a dosis de 0,04 mg/Kg/d a los 4 años y 9 meses. Se observa buena respuesta clínica tras 1,5 años de tratamiento: vel. crec.:10 cm/año (4,7 DE), sin avance de edad ósea e IGF1 de 254 ng/ml (+1,6 DE).

### Comentarios:

Se presenta un caso familiar de resistencia a IGF-I por mutación en heterocigosis de IGF1R, con buena respuesta al tratamiento con rhGH. Se recomienda realizar análisis genético en el caso de coexistir talla baja con RCIU, microcefalia y déficit intelectual, especialmente si existe una agregación familiar y valorar iniciar el tratamiento con GH, ajustándolo o manteniéndolo según respuesta.

TABLA 1

Parentesco	Mutación IGF1R p.R719C	Talla (DE)	Peso RN (DE)	Talla RN (DE)	PC RN (DE)	Otras características fenotípicas
Índice	+	-3	-2,11	-3,47	-2,5	MCF
Padre	-	-1,03	ND	ND	ND	-
Madre	+	-4,14*	-3,34	-5,11	-2,43	MCF; bajo CI
Abuela materna	-	-3,22	ND	ND	ND	MCF; bajo CI
Abuelo materno	+	-4,65	ND	ND	ND	MCF; bajo CI
Tío materno 1	+	-4,32	-3,83	-5,41	-3,09	MCF; RM
Tío materno 2	-	-3,99*	-2,32	-3,94	-2,43	MCF; RM
Tía materna	+	-2,91	-3,31	-3,32	-2,63	MCF; bajo CI

MCF: microcefalia; CI: Coeficiente Intelectual; RM: Retraso Mental; \*: tratados con rhGH

### P1/d2d3-050

#### TRATAMIENTO CON METILFENIDATO Y SU INFLUENCIA SOBRE LA TALLA. UNA CUESTIÓN SIN RESOLVER

G. Muñoz Aguilar <sup>1</sup>, C. García Blanes <sup>1</sup>, I. Domingo Triadó <sup>1</sup>, M. Millán Olmos <sup>2</sup>, J. Alcón Saez <sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Servicio de Pediatría, Valencia. <sup>(2)</sup> Atención Primaria Centro de Especialidades Juan Llorens, Departamento 9, Valencia.

#### Introducción:

La talla es un parámetro antropométrico esencial en el crecimiento de los niños. Existe controversia en relación a la afectación del crecimiento en los pacientes en tratamiento con metilfenidato (MTF). Se evalúa el comportamiento de la talla y peso en una muestra de niños con trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) tratados con MTF.

#### Material y Métodos:

Estudio retrospectivo realizado en niños TDAH en tratamiento con MTF durante 24 meses. Se registran edad, sexo y datos antropométricos (talla, peso e IMC) al inicio del tratamiento y tras 1, 3, 6, 12 y 24 meses.

#### Resultados:

Se registran 142 niños con una edad media de 9.5 años (IC 95% 9.11-9.99) con predominio del sexo masculino (74.6%). El valor de Zscore de peso y talla va disminuyendo tras el inicio del tratamiento con MTF, observando unos valores significativamente inferiores en la talla a los 24 meses y en el peso a partir de los 6 meses manteniéndose hasta los 2 años ( $p < 0.05$ ). El IMC sufre modificaciones similares al peso. Agrupando según el sexo se observa una disminución significativa de la talla a los 2 años en el sexo masculino. A los 2 años, los pacientes con mayor pérdida de peso presentan el descenso más importante del Zscore de talla, estadísticamente significativo comparado con el grupo de menor pérdida de peso. Los pacientes con menor peso y/o talla al inicio del estudio no presentan mayor afectación que el resto.

#### Conclusiones:

El tratamiento con MTF en niños con TDAH parece ejercer una influencia negativa en la talla, peso e IMC con mayor importancia en el sexo masculino. La afectación de la talla parece mayor en aquellos niños con una mayor pérdida de peso. Los niños deben recibir una monitorización periódica de la talla a lo largo del tratamiento, con especial interés en la disminución del Zscore del peso. Se precisará en pacientes seleccionados valoración de la velocidad de crecimiento, edad ósea y talla diana para realizar un correcto diagnóstico, aunque serían necesarios más estudios para poder objetivar con exactitud la influencia del tratamiento con MTF sobre el desarrollo ponderal de los pacientes.

### P1/d2d3-051

#### PATOLOGÍA DEL CRECIMIENTO EN PACIENTES MENORES DE 5 AÑOS CON VALORES DE IGF-1 MUY BAJOS

Ml. Bertholt Zuber <sup>1</sup>, C. Naranjo González <sup>1</sup>, M.C. Luzuriaga Tomás <sup>1</sup>, A. Campos Barros <sup>2</sup>.

<sup>(1)</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica. HU Marques de Valdecilla. Santander. <sup>(2)</sup>Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). HU La Paz. Madrid

#### Introducción:

Los pacientes menores de 5 años con talla baja suponen especial dificultad para un adecuado proceso diagnóstico. El valor de IGF-1 frecuentemente es patológico y podría estar influenciado por la nutrición, especialmente si no son PEG.

#### Material y Métodos:

Valoración diagnóstica y evolución de un grupo de pacientes que consultan por talla baja antes de los 5 años y presentan IGF-1 inferior a -2,5 SDS en la primera determinación.

#### Resultados:

N=15 (53% varones; 47% mujeres). Edad media en la primera consulta 1,96±1,41 años. Edad gestacional 39,4 SG (29,2-40,6). Peso al nacimiento 2602,3±623g, SDS media -1,2±0,7. Media de longitud al nacimiento 47,0±3,7cm, SDS media -1,1±1,2. Fenotipo con rasgos de déficit de GH: 6 pacientes. Talla genética SDS media -1,09±0,57. Resultados de laboratorio: prealbúmina media 17,4±3,2mg/dl (VN: 18,0-48,0); IGF-1 media 27,2±5,8ng/ml, IGFBP-3 media 1475,2±483,1ng/ml. Media de SDS de talla en primera consulta -2,2 (-1,79 a -4,52), 14 niños por debajo de -2 SDS. Se realizó test de Clonidina en 8 pacientes, con pico medio de 5,6±3,9ng/ml. Test de Insulina-Hipoglucemia en 3 pacientes, pico medio 4,0±4,2ng/ml. Test de generación de IGF-1 en 7 pacientes con buena respuesta (incremento  $\geq 50$ ng/ml) en 6, lo que respaldó el trata-

miento con GH, complementando y/o sustituyendo pruebas de estímulo. Cuatro niños recuperadores de talla sin tratamiento. Nueve pacientes presentaron patología de base: una mutación conocida en GH1 (p.Arg209His), una nueva mutación en GHR (p.Ser624Leu), 3 hipófisis ectópicas (1 panhipopituitarismo), 3 PEG y un hipotiroidismo. Nueve niños iniciaron tratamiento con GH, SDS media de talla de  $-3,34 \pm 0,57$  cm. Al año de tratamiento SDS media de talla  $-2,74 \pm 0,74$  cm, ganancia de 0,6 SDS.

#### Conclusiones:

El grupo de niños menores de 5 años representa un reto diagnóstico por la dificultad para realizar pruebas de GH, dado las complicaciones de las mismas. No todos los valores muy bajos de IGF-1 representan patología. El test de generación de IGF-1 resulta más adecuado que los test de estímulo para llegar al diagnóstico, asociando pruebas de imagen (alteraciones anatómicas) y recurriendo a estudios genéticos de ser necesario.

#### P1/d2d3-052

### LOS DISPOSITIVOS MONODOSIS Y SISTEMAS ELECTRÓNICOS DE DISPENSACIÓN DE GH SON LOS MAS EFICIENTES Y CON UNA MENOR PÉRDIDA DE FÁRMACO

I. Díez López<sup>1</sup>, A. Sarasua Miranda<sup>1</sup>, M. Garmendia Elizalde<sup>1</sup>, I. Lorente Blazquez<sup>1</sup>, A. Cristina Minguez<sup>1</sup>, C. Martínez Martínez<sup>1</sup>.

<sup>(1)</sup> Sección Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Álava. Sede Txagorritxu. Vitoria., Vitoria/Álava. <sup>(2)</sup> Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Álava.

Son varias las formulaciones galénicas comercializadas de GHRh, estando su elección en ocasiones restringida. Existen 3 grupos de presentación: monodosis, sistemas precargados de plumas/viales y dispositivos electrónicos -autoinyección. La elección puede contribuir a una mayor o menor adherencia y a una diferencia en el coste final del tratamiento (pérdida de fármaco), achacable al propio dispositivo o presentación. Las presentaciones que requieren reconstitución, carga en dispositivo, o dejan dosis parciales en pluma contribuyen a pérdida global de mgrs.

#### Objetivo:

Análisis comparativo de costes y pérdida de producto entre las presentaciones de hormona de crecimiento (GH).

#### Método:

Estudio observacional retrospectivo comparativo de costes a partir del registro de mg dispensados respecto a prescritos: jeringas monodosis (JM) vs viales multidosis (VM) vs dispositivos electrónicos (DE). Va-

riables: mg perdidos (y coste) medio anual/paciente, pacientes incumplidores y pacientes con buen ajuste. Estudio año 2012 (12 meses completos).

#### Resultados:

86 casos (100%) válidos para análisis de pérdidas. Distribución: JM:38/86(44%), VM:22/86(26%) DE:26/86(30%). 12 pacientes recogieron menos medicación (14%) y de estos 3 fueron incumplidores(3,5%). El número pacientes que recogieron menos medicación es homogéneo en cada subgrupos.

De forma global se recoge más fármaco: Dosis total prescrita 27.553 mgrs, dosis dispensada 28.181 mgrs (diferencia 628 mgrs (+2.2%) con sobrecoste total de 6.999,55€ (+1.7%)/año. Gasto total computado en Farmacia: 436.929,75€.

Anualmente los mg perdidos fueron significativamente inferiores en las JM donde se recogen incluso menos hormona de la prescrita:  $-1.60$  mgrs/paciente/año ( $-4.50 - +3.8$ ) junto a los DE:  $3.65$  mgrs/paciente/año ( $1.5 - 5.8$ ) vs a los VM  $19.08$  mgrs/paciente/año ( $15.40 - 30,2$ );  $p < 0,001$ ; Para JM la dispensación anual respecto a la prescrito es de menos 0.45%, para los DE +1.32% más y para los VM +5.85% más (según dispositivo de 4.5-10,5%). A precio real de compra año 2012, para el global de gasto prescrito (mgr prescrito/€) (429.929,75 €) podría suponer un gasto computado si todo fuese JM/DE del 2.9% menor; frente al 9.8% mayor si todo fuese VM.

#### Conclusión:

El uso de JM y DE, podría contribuir a evitar la pérdida anual de fármaco y mejorar por tanto la relación coste-tratamiento, a no ser que mejore la eficiencia de los VM.

#### P1/d2d3-053

### ESTUDIO EFICACIA, ADHERENCIA Y COSTE TRATAMIENTO SEGÚN PATOLOGÍA Y DISPOSITIVOS EN NIÑOS TRATADOS CON GHRH

A. Sarasua Miranda<sup>1</sup>, I. Díez López<sup>1</sup>, M. Garmendia Elizalde<sup>1</sup>, I. Lorente Blazquez<sup>1</sup>, A. Cristina Minguez<sup>2</sup>, C. Martínez Martínez<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Sección Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Álava. Sede Txagorritxu. Vitoria., Vitoria/Álava. <sup>(2)</sup> Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Álava.

#### Introducción:

Actualmente existen 3 grupos bien diferenciados de dispositivos GH: monodosis (JM), sistemas precargados de plumas/viales (VM) y sistemas con dispositivos electrónicos (DE) de autoinyección. La elección podría condicionar una mayor o menor adherencia al tratamiento y por lo tanto influir en la eficacia final del tratamiento.



### Objetivo:

Análisis comparativo de la eficacia terapéutica medida según velocidad de crecimiento (VC), niveles de IGF-1 en función de diversas variables clínicas, indicación de GH y dispositivo usado.

### Método:

Estudio observacional retrospectivo comparativo a partir del registro clínico, control analítico y la base de datos farmacéutico de mg dispensados respecto a prescritos: monodosis (JM) vs viales multidosis (VM) vs dispositivos electrónicos (DE). Estudio año 2012 (12 meses completos).

### Resultados:

86 pacientes incluidos, de los cuales 86 (100%) fueron válidos. 46/86 (50%) niñas. Edad media 9.97 años(4-16). Púberes 56/86 (65%). Déficit parcial/total 50/86 (58%), PEG 17/86 (19%), Turner 4/86 (5%), disfunción/GH inactiva 13/86 (15%) y otros 2/65 (3%) (Distribución global JM:38/86(44%), VM:22/86(26%) DE:26/86(30%). 12 pacientes recogieron menos medicación (14%) y de estos 3 fueron incumplidores (3.5%).

Aunque el gasto final de mg es menor en los JM, las distribución de los que recogen menos medicación y los incumplidores es semejante en cada grupo de dispositivos, algo mayor en el grupo de los déficit parciales/totales (16% vs5%) y púberes (15% vs4%), e igual en ambos sexos. La VC e IGF-1 fue significativamente menor en los no adherentes.

El número de pacientes que recogieron menos medicación se distribuye de forma homogénea en cada uno de los subgrupos.

### Conclusión:

El uso de diferentes dispositivos no parece influir en el cumplimiento, si el tiempo que lleven en tratamiento (púberes y déficit), y la autonomía del paciente (pubertad).

### P1/d2d3-054

#### ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON rhGH EN NIÑOS: FACTORES SOCIOECONÓMICOS QUE INFLUYEN EN ELLA Y CONSECUENCIAS QUE CONLLEVA

M. Martínez Barahona, S. de Pedro, M. Murillo Vallés, M.L. Granada Ybern, J. Bel Comos.

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona

### Introducción:

La talla media final obtenida con la terapia de GH está influenciada por la baja adherencia al tratamiento. El objetivo principal de este estudio fue identificar a los pacientes con baja adherencia al

tratamiento con GH y determinar la influencia del cumplimiento en la respuesta al tratamiento (niveles séricos de IGF-I y velocidad de crecimiento). También se evaluó la influencia de los factores socioeconómicos en la adherencia terapéutica.

### Métodos:

Se incluyeron 165 niños tratados con rhGH. Analizamos los siguientes datos: edad, sexo, etiología, estadio de Tanner, dosis de GH, duración del tratamiento, velocidad de crecimiento y niveles de IGF-I. Se comparó la dosis prescrita con la dosis suministrada por Farmacia Hospitalaria. Definimos adherencia deficiente como una tasa inferior al 92% de la dosis prescrita, y muy deficiente como la inferior al 85% de la dosis prescrita. Se realizó evaluación de factores socioeconómicos mediante cuestionario pasado a un subgrupo de 53 pacientes con adherencia deficiente y se comparó con subgrupo de 53 pacientes con buena adherencia.

### Resultados:

El 34% de los pacientes mostraron una adherencia deficiente para el tratamiento con rhGH. Se detectó una disminución en la adherencia asociada a la edad ( $p < 0,04$ ) y a la duración del tratamiento ( $p < 0,001$ ). La adherencia deficiente mostró una relación significativa con peor velocidad de crecimiento ( $p < 0,001$ ) y niveles más bajos de IGF-I ( $p < 0,001$ ). El nivel de educación de la madre fue el único parámetro socioeconómico analizado que mostró relación significativa con la adherencia ( $p < 0,007$ ).

### Conclusión:

Un tercio de nuestros pacientes presentó mala adherencia a la terapia con GH, lo que se traduce en un crecimiento subóptimo. Los niveles de IGF-I podrían ser útiles para identificar a los pacientes con menor adherencia. Los médicos debemos prestar especial atención a ciertas características del paciente y de su entorno para fomentar el cumplimiento terapéutico deseable.

### P1/d2d3-055

#### EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN UN HOSPITAL COMARCAL DE REFERENCIA. ¿PODEMOS OPTIMIZAR EL TRATAMIENTO?

L. Bilbao Gassó, G. Martí Aromir, N. Sala Vilajosana, N. Rovira Girabal, S. Burgaya Subirana, S. Nevot Falcó.

Althia. Hospital St Joan de Déu. Manresa.

### Introducción:

La evaluación conjunta del Endocrinólogo Pediatra junto con el servicio de Farmacia de los pacientes que reciben tratamiento con hormona de

crecimiento(GH) puede favorecer la buena praxis en la patología del crecimiento. La situación económica actual nos ha llevado a plantear esta colaboración.

#### Objetivos:

1. Describir las características de los pacientes controlados en nuestro hospital que actualmente reciben tratamiento con GH.
2. Evaluar nuestra situación real.

#### Material y Métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes que reciben tratamiento en nuestro centro con GH (enero 2014) desde hace al menos un año. Se revisan historias clínicas estudiando variables al inicio y seguimiento. Análisis estadístico con programa SPSS.

#### Resultados:

Pacientes conGH  $\geq 1$ año (n=46). Sexo: 65% masculino; 35% femenino. Motivos inicio GH:33 por déficit parcialGH,8 retraso crecimiento intrauterino,4 por GH bioinactiva y 1 Sd Turner. Medias DE al inicio: Peso  $-1,37 \pm 0,87$ ; Talla:  $-2,7 \pm 0,9$ ; IMC:  $-0,64 \pm 0,81$ ; Velocidad crecimiento(VC):  $-1,82 \pm 1,65$ ; Talla parental:  $-1,42 \pm 1,37$ . Tanner al inicio: 40 prepuberales y 6 puberales. Tests estimulación GH: primer test en 45 pacientes (normal 35%; patológico 65%). Segundo test en 19 pacientes (normal 42%; patológico 58%). 4 pacientes presentaron 2tests normales, realizándoseles test generación IGF-1, con respuesta positiva. La IGF-1 al inicio resultó normal en 78% y baja en 22% casos. Se realizó RMN craneal en 29 pacientes (69% normal, 31% con alguna alteración: hipoplasia, desplazamiento tallo, microadenoma). Edad cronológica y ósea media al inicio de GH:  $9,2 \pm 2,8$  y  $7,7 \pm 2,9$  respectivamente. A 7 pacientes prepuberales se ha iniciado ventana terapéutica. Actualmente 15 pacientes siguen prepuberales y 31 puberales (1 madurador muy temprano, 6 tempranos, 6 intermedios, 12 tardíos y 6 muy tardíos) con edad media de  $12,2 \pm 1,2$  años. Tiempo medio con GH:  $2,79 \pm 1,52$  años. Media del incremento de DE de talla  $1,05 \pm 0,84$ ; VC  $2,56 \pm 2,53$  y talla parental  $1,03 \pm 0,74$  durante el tratamiento. Una peor talla al inicio se relaciona con mayor incremento de DE talla parental ( $p < 0,006, r = 0,43$ ). El incremento de talla es significativamente superior en los pacientes que iniciaron GH prepuberales ( $p = 0,005$ ).

Buena respuesta al tratamiento con GH, salvo 2 casos por incumplimiento. La implementación junto con el servicio de Farmacia del control periódico nos ayuda a valorar la adhesión al tratamiento.

#### Comentarios:

1. Insistir en la importancia del control auxológico para el buen seguimiento del paciente con talla baja.

2. Saber detectar los pacientes sin buena respuesta al tratamiento, averiguar causas y revalorarlos.
3. Importancia de la reevaluación continua de los pacientes para valorar ventanas terapéuticas prepuberales.

#### P1/d2d3-056

### HALLAZGOS Y CONSECUENCIAS DE LAS ANOMALÍAS EN RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL EN LOS HIPOCRECIMIENTOS POR DÉFICIT CLÁSICO DE GH. ANÁLISIS COMPARATIVO EN UNA SERIE DE PACIENTES (2008-2013)

I. Mulero Collantes, A. Hedrera Fernández, A. Vara Castrodeza, G. Fraile Astorga, J.C. Hernando Mayor.

Servicio Pediatría. Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid

#### Introducción y objetivos:

Los pacientes con déficit de hormona de crecimiento (GH) pueden presentar alteraciones anatómicas en el área hipotálamo-hipofisaria, de ahí que la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral sea una prueba dentro del protocolo diagnóstico de la enfermedad.

#### Pacientes y Métodos/objetivos:

El objetivo de este estudio es analizar la incidencia de anomalías en RMN cerebral en una serie de pacientes con déficit clásico de GH a lo largo de cinco años, así como la influencia de estas anomalías en la evolución clínica de los afectados, en comparación con aquellos sin alteraciones radiológicas. Para ello se realizó un estudio retrospectivo en una serie de 18 pacientes con déficit clásico de GH, con inicio del tratamiento (aprobado por el Comité Regional) con somatotropina humana recombinante entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2013, excluyendo aquellos casos que reciben tratamiento con GH por CIR, síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica o alteraciones del gen Shox. Se revisaron sus historias clínicas para determinar, entre otras variables, la existencia o no de alteraciones en la RMN cerebral, talla y velocidad de crecimiento previa al inicio del tratamiento y posterior a éste, con carácter anual. Análisis estadístico de los datos con el programa SPSS versión 21.

#### Resultados:

Un tercio de los pacientes (6) presentaron alteraciones en la RMN cerebral: cuatro con diagnóstico de hipoplasia hipofisaria con neurohipófisis ectópica y dos con aplasia hipofisaria. Se ha encontrado una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,04$ ) entre la velocidad de crecimiento en el primer año de tratamiento en los pacientes con anomalías radiológicas ( $+1,42 \pm 0,86$  DS) y los pacientes sin alteraciones ( $+3,06 \pm 1,73$  DS). Sin embargo, no se

han encontrado diferencias significativas entre la talla de uno y otro grupo ni previa ni posterior al inicio del tratamiento.

#### *Conclusiones:*

Hasta tres de cada diez casos de déficit de GH puede asociar anomalías en RMN cerebral, siendo la hipoplasia hipofisaria con neurohipófisis ectópica el hallazgo más frecuente en nuestra serie. Estas anomalías condicionan una velocidad de crecimiento inferior en el primer año de tratamiento.

## **Diabetes**

### **P1/d2d3-057**

#### **INCIDENCIA Y PRESENTACION AL DEBUT DE DM TIPO1 EN POBLACION MENOR DE 14 AÑOS EN ALAVA. PERIODO 2000-2012**

*A. Sarasua Miranda, I. Diez Lopez, J. Vicarregui Olabarrieta, M. Garmendia Elizalde, S. Sanchez de Antonio, A. Lopez Picado*

*Hospital Txagorritxu. Pediatría Endocrino, Vitoria-Gasteiz, Alava*

Estudio sobre la incidencia y forma de presentación de la Diabetes Mellitus tipo1(DM1) en población infantil de Alava.

#### *Material y Metodos:*

Estudio retrospectivo por revisión de historias de niños diagnosticados de DM1 en Alava entre Enero 2000 y Diciembre 2012, se excluyeron los trasladados a nuestro hospital procedentes de otras provincias y niños que aun siendo alaveses debutaron fuera.

#### *Resultados:*

En el periodo se diagnosticaron de DM1 en el Hospital de Txagorritxu, único hospital de Alava con hospitalización pediátrica, 50 niños (50% niños y 50% niñas) de edades comprendidas entre los 2 y los 13 años (media 7.9 +/- 3.8DE). La incidencia por 100.000 habitantes/año fue de 10.8, distribuida por grupos de edad resultó de 2.6 casos/100.000 hab/año para el grupo de 0-4 años, 3.9 casos /100.000hab/año entre los 5-9 años y 4.3 casos 100.000 hab/año entre los 10-14 años. El 64%(32 casos) eran prepuberales. 9 niños(18%) presentaban antecedentes familiares de DM1, en un caso en familiar de primer grado (padre). 16 niños (34%) presentaban antecedentes de patología autoinmune (no DM1); Tiroiditis de Hashimoto, celiaquía y gastritis atrófica autoinmune.

El 88% eran nacidos con peso adecuado a la gestación, 8%(4 casos) fueron PEG y 4%(2 casos) fueron de peso elevado.

La duración de los síntomas previa a su consulta fue

de media 4.3+/-3.9 DE meses. La glucemia media fue de 520.3+/-148.5DE, la HbA1c de 11+/-2 DE.

En cuanto a la presentación en cetoacidosis, 30 casos no presentaron cetoacidosis al debut, Los niños que ingresaron en cetoacidosis fueron 20 de los cuales 2 (4%) fueron cetoacidosis leves, 15 (30%) moderadas y 3 (6%) severa. Ninguno presentó alteración en la función tiroidea (2 niños presentaron ATPO positivos) y 2 casos fueron diagnosticados de celiaquía al debut.

#### *Conclusiones:*

Los pacientes del grupo de mayor edad presentaron valores de HbA1c superiores a los que debutaron a edades más tempranas. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre la edad categorizada por grupos y la presencia o ausencia de cetoacidosis. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la forma de presentación en cetoacidosis antes/después de la campaña de concienciación de la SEEP (Nov 2008).

### **P1/d2d3-058**

#### **CARACTERÍSTICAS DE LOS DEBUT DIABÉTICOS EN NUESTRO HOSPITAL**

*M. García Sánchez, M. Blanco Muñoz, G. Martínez Moya, M. de Toro Codes, C. Arenas Bermúdez, J. de la Cruz Moreno*

*Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén*

#### *Introducción:*

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en edad pediátrica. Su incidencia presenta una gran variabilidad geográfica y parece haber experimentado un aumento en los últimos años.

#### *Objetivo:*

Conocer el perfil epidemiológico de los debut de DM menores de 14 años atendidos durante los años 2007 -2013.

#### *Material y Métodos:*

Estudio retrospectivo de 90 pacientes que debutaron en nuestro hospital durante dicho periodo.

Variables analizadas: sexo, edad, enfermedades autoinmunes asociadas, antecedentes familiares, clínica al ingreso, necesidad de cuidados intensivos, duración del ingreso y parámetros analíticos.

#### *Resultados:*

Debutaron un 51,1% de varones y 48,9% de mujeres. El número de casos: 10 casos en 2007, 9 en 2008, 8 en 2009, 7 en 2010, 20 en 2011 y 2012, y 16 en 2013. La edad media es 7.32 ± 3.85 años. Un 14.4% presenta asociación de enfermedades autoinmunes al diagnóstico: enfermedad celíaca

(38.46%) y patología tiroidea (61.54%). El 15.6% tiene antecedentes familiares de diabetes tipo 1. Los síntomas cardinales aparecen en un 93.3% de los casos, correspondiendo el 5.6% restante a un hallazgo casual. Debuta con cetoacidosis un 45.6% de la muestra, de los que un 14.4% resulta leve, 15.6% moderada y 14.4% grave; precisando ingreso en UCI un 43.3% del total de casos. Estancia media de  $9.66 \pm 3.58$  días. La cifra media de HbA1c es de  $11.03\% \pm 2.33$  (realizándose esta determinación en un 85.6% de los pacientes). Presentan autoanticuerpos anti-GAD65 y anti-IA2 positivos el 52.2% y 55.6% respectivamente.

#### Conclusiones:

- Como en otras series apreciamos un incremento del número de casos en los 3 últimos años.
- La edad media al debut es 7,32 años, siendo el grupo de edad más frecuente (49%) el de 5-10 años.
- Se encuentra asociación con patología autoinmune en un porcentaje considerable (14.4%) de los casos al diagnóstico, estos datos respaldan la recomendación de realizar cribado sistemático en todos los pacientes con DM tipo I.
- La cetoacidosis constituye una forma frecuente de presentación, por lo que es importante aumentar la formación sobre la enfermedad para intentar disminuir su incidencia.

#### P1/d2d3-059

### INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN GRAN CANARIA EN NIÑOS <14 AÑOS DURANTE LOS AÑOS 2006-2013

Y. Nóvoa Medina, E. Caballero Fernández, A. De la Cuesta López, A. Wägner Fahlin, A. Domínguez García, S. Quintero González

Complejo Hospitalario Universitario Materno-Infantil de Canarias, Las Palmas de Gran Canarias

La incidencia de la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM 1) es conocida gracias a la presencia de registros internacionales (EURODIAB y DIAMOND principalmente). Éstos reflejan una gran variación (desde el 0,1/100,000 en China, hasta un 41/100,000 en Finlandia) y un aumento en la incidencia global del 2,8-3,9/100,000 anual. También prevén que casi se doblen las cifras de afectados en los próximos años. La incidencia en España también varía, oscilando alrededor de un 9,5-16,4/100,000 (Navarra, Cantabria, Cáceres, Badajoz, Aragón, Málaga, Galicia), con algunas excepciones como Castilla-León (22/100,000), Ciudad Real (26/100,000) y las Islas Canarias, con cifras de 23,2/100,000 en los años 1995-96, y de 32/100,000 habitantes en la Isla de La Palma (2008).

#### Material y Métodos:

El Hospital Materno Infantil de Canarias es el único

centro en el que se realiza control y seguimiento de los pacientes pediátricos con diabetes en la isla de Gran Canaria. Se han contabilizado los pacientes que han debutado con DM 1 durante el período 2006-2013. Estos datos se han contrastado con la Asociación de Diabéticos de Gran Canaria. Para poder obtener la incidencia, estos datos se han contrastado con los datos censales para la isla de Gran Canaria, recogidos en el Instituto Canario de Estadística.

#### Resultados:

Durante los últimos 8 años (2006-2013), el número de pacientes que han debutado con diabetes ha seguido una tendencia ascendente, con 25, 37, 35, 43, 53, 31, 44 y 25 pacientes/año respectivamente. Estos datos dan una incidencia anual del 19,8/100,000 para el año 2006; 29,1/100,000 (2007); 27,3/100,000 (2008); 33,5/100,000 (2009); 41,27/100,000 (2010); 24,3/100,000 (2011); 34,8/100,000 (2012); 19,8/100,000 (2013). La incidencia global para el ciclo 2006-2013 sería de 28,7/100,000.

#### Conclusión:

Con estas cifras reflejamos por primera vez la incidencia durante un período de 8 años en la Isla de Gran Canaria. Se sigue la tendencia global en cuanto al ascenso en el número de casos de DM tipo 1. Siguiendo la línea del estudio de La Palma (32/100,000), se refleja la elevada incidencia de DM 1 en las Islas Canarias, la más alta descrita en España hasta el momento, y uno de las más altas descritas de forma global.

#### P1/d2d3-060

### ESTUDIO DEL PERFIL DE AUTOANTICUERPOS EN EL INICIO DE LA DIABETES TIPO 1 Y SU RELACIÓN CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS

NA. Fuentes Bolaños<sup>1</sup>, F.J. Arroyo Díez<sup>1</sup>, M. Medina Navarro<sup>2</sup>, A. Rodríguez González<sup>1</sup>, P. Méndez Pérez<sup>1</sup>, M. Núñez Estévez<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Materno Infantil, Complejo Hospitalario Infanta Cristina, Badajoz. <sup>(2)</sup> Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

El perfil de autoanticuerpos al inicio de la diabetes tipo 1 parece asociarse a determinadas características epidemiológicas y clínicas de los pacientes, por lo que su estudio contribuye a la comprensión de la etiopatogenia de esta enfermedad.

#### Sujetos y Método:

Se han analizado el perfil de autoanticuerpos al inicio de la diabetes tipo 1 de 330 pacientes consecutivos en edad pediátrica (anti-isletos pancreáticos en 309 casos, anti-insulina en 286, anti GAD en 309



casos y anti tirosin-fosfatasa en 301 casos). Objetivo: analizar la posible relación entre la presencia de estos autoanticuerpos y la edad al inicio de la enfermedad, el sexo, la presencia de antecedentes familiares de DM1 y la forma clínica de presentación de la enfermedad. Resultados. El porcentaje de casos con positividad para cada uno de los autoanticuerpos, por orden de frecuencia: anticuerpos anti-isletos pancreáticos, 65,7%; anticuerpos anti GAD, 36.9%; anticuerpos anti-insulina, 17.8% y anticuerpos anti-tirosín-fosfatasa, 16.3%. Se ha detectado diferencia significativa (p0.009) en la media de edad según presenten Ac anti-insulina o no. En el grupo que presenta estos autoanticuerpos positivos, la edad media es de 6 años (3.33DS) frente a 7.5años (3.72DS) en el resto. Existe relación estadísticamente significativa entre la positividad de Ac anti-tirosín-fosfatasa y la forma de presentación de la DM1 (p0.040), asociándose con formas sintomáticas (clínica clásica o cetoacidosis diabética). En el grupo de Ac anti-tirosín fosfatasa positivo solo el 4% de los casos fueron diagnosticados de forma casual, frente al 43% en otros casos como el de la positividad para autoanticuerpos anti-GAD. También existe asociación entre la positividad de los Ac anti GAD y la presencia de antecedentes familiares de DM1 (p0.056). Conclusiones. Los Ac anti-isletos pancreáticos fueron los más frecuentes (65,7%). Los casos con positividad para Ac anti-insulina tienen menor edad al inicio de DM1. Si los Ac anti-tirosín-fosfatasa son positivos, existe mayor probabilidad de que la forma de presentación sea sintomática. Los Ac anti-GAD están presentes con más frecuencia en pacientes con antecedentes familiares de DM1.

### P1/d2d3-061

#### AUTOINMUNIDAD PANCREÁTICA AL DEBUT DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN GALICIA

R. Saborido Fiaño<sup>1</sup>, A.M. Prado Carro<sup>1</sup>, M.M. Rodicio García<sup>2</sup>, M. Santos Tapia<sup>3</sup>, A. Cepedano Dans<sup>4</sup>, J. Barreiro Conde<sup>1</sup>, P. Cabanas Rodriguez<sup>1</sup>, P. Lázaro Lázaro<sup>1</sup>, P. Fariña Guerrero<sup>5</sup>, M.J. Pita Pérez<sup>6</sup>, M.A. Rodriguez Blanco<sup>7</sup>, L. Rey Cordo<sup>8</sup>, J.L. Chamorro Martín<sup>8</sup>, G. Novoa Gonzalez<sup>9</sup>, M.I. Quintela Fernández<sup>10</sup>, A. Pavón Freire<sup>11</sup>

(<sup>1</sup>) Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela, A Coruña. (<sup>2</sup>) Hospital da Costa, Burela. (<sup>3</sup>) Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide-Novoa Santos, Ferrol. (<sup>4</sup>) Complejo Hospitalario Xeral Calde, Lugo. (<sup>5</sup>) Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense. (<sup>6</sup>) Hospital de Monforte, Monforte. (<sup>7</sup>) Hospital do Barbanza, Ribeira. (<sup>8</sup>) Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo. (<sup>9</sup>) Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense (<sup>10</sup>) Hospital Virxe da Xunqueira, Cee. (<sup>11</sup>) Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra (Grupo Galego para o estudo da Diabete Infantoxuvenil –Pediagal–)

#### Introducción:

Los autoanticuerpos frente a las células  $\beta$ -pancreáticas son marcadores útiles como apoyo diagnóstico en el inicio de la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), detectándose en aproximadamente el 90% de los pacientes.

#### Objetivo:

Conocer la prevalencia en nuestro medio de los autoanticuerpos antiisletos pancreáticos, antiinsulina, antitiroinfosfatasa (antiIA2) y antidescarboxilasa del ácido glutámico (antiGAD) al debut y su positividad en los diferentes grupos de edad establecidos.

#### Material y Métodos:

Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes pediátricos de 0 a 15 años, ingresados al debut de DM1 en los hospitales de la comunidad gallega desde el 1 de Enero de 2010 al 31 de Diciembre de 2013 y en los que se había realizado estudio de autoinmunidad frente a las células  $\beta$ -pancreáticas. Se estratificó la muestra de pacientes en 3 grupos según la edad(años) al debut:  $\leq$  5 años, 5-10 años y  $>$ 10 años.

#### Resultados:

Se estudiaron 215 pacientes, detectándose en 187 (86.9%) al menos un autoanticuerpo pancreático positivo. En la Tabla 1 se expone la frecuencia global y en los distintos grupos de edad de los autoanticuerpos pancreáticos en el momento del debut diabético.

Los autoanticuerpos antiIA2 fueron positivos en el 81.7% de los pacientes estudiados y los antiGAD en un 72.8%. Al analizar la autoinmunidad en los tres grupos de edad establecidos, los autoanticuerpos antiIA2 y antiGAD continuaban siendo los primeros y segundos más frecuentes, no hallándose diferencias en cuanto a la frecuencia de positividad en los distintos grupos estudiados.

Sin embargo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar los autoanticuer-

		Antiinsulina	Anti-GAD	Antiisletos	Anti-IA2
GLOBAL n= 187	Estudiados (n)	157	184	142	175
	POSITIVOS/total de pacientes estudiados (%)	45/157 (28,6%)	134/184 (72,8%)	50/142 (35,2%)	143/175 (81,7%)
$\leq$ 5 AÑOS n=44	POSITIVOS/total de estudiados (%)	18/36 (50%)	29/43 (67%)	9/36 (25%)	32/41 (78%)
5-10 AÑOS n=59	POSITIVOS/total de estudiados (%)	13/50 (26%)	43/57 (75%)	24/46 (52%)	45/51 (88%)
$>$ 10 AÑOS n=84	POSITIVOS/total de estudiados (%)	14/71 (20%)	62/84 (74%)	17/60 (28%)	66/83 (80%)
P valor		0.04	0.648	0.013	0.3.52

Tabla 1.- Autoanticuerpos pancreáticos en el debut diabético.

pos antiinsulina y antiislotos, siendo detectados con mayor frecuencia los autoanticuerpos antiinsulina en el grupo de  $\leq 5$  años y los antiislotos en el grupo de 5-10 años.

#### Conclusiones:

La prevalencia de autoinmunidad positiva al diagnóstico en nuestro grupo es similar a otras series. Los autoanticuerpos que con mayor frecuencia se detectaron elevados al debut de forma global y en el análisis estratificado por grupos de edad son los antiIA2, seguidos de los antiGAD.

### P1/d2d3-062

#### CARACTERÍSTICAS AL DEBUT Y SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO I EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA

J. Bote Mohedano, F. Manzano Recio, M. Martín Alonso, B. Bautista Mezquita, P. Domínguez Manzano, P. Prieto Matos

Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca

#### Introducción:

La Diabetes Mellitus 1 (DM1) es el trastorno endocrino metabólico más prevalente en la edad pediátrica. En su aparición intervienen factores genéticos y ambientales. Se caracteriza por presentar niveles bajos o indetectables de insulina debido a la destrucción progresiva de las células beta del páncreas. El objetivo de nuestro estudio es caracterizar desde el punto de vista analítico y genético un grupo de pacientes diagnosticados de DM1.

#### Pacientes y Métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo en niños diagnosticados de DM1 (N =97). Se recogieron datos de edad, gasometría, HbA1C, péptido C, anticuerpos ICA, IAA, GAD y haplotipo (DR3, DR4, DQ2, DQ8).

#### Resultados:

El 55,7% de la muestra eran niñas y el 44,3% niños. Tenían una edad media al debut de  $7,41 \pm 3,63$  años (0,84-14,2). El pH medio al debut era  $7,30 \pm 0,11$  (6,95-7,44) y el de bicarbonato  $19,28 \pm 6,70$  mmol/L (3-32). La media de HbA1C era  $10,7 \pm 2,4\%$  (5-13,7). El 33% presentaron cetoacidosis (grave 8,25%, moderada 8,25 %, leve 16,5%). El péptido C medio al debut era  $0,31 \pm 0,19$  pmol/ml (0,07-1,41), siendo bajo respecto a los valores normales en el 17,6%.

El 79% presentaban al menos un anticuerpo positivo; 28.4% solo 1 tipo de anticuerpo positivo, 26.7% 2 anticuerpos, y 23.9% tienen los 3 tipos de anticuerpos solicitados positivos. En lo referente al HLA el 73,2% tienen HLA de riesgo (14,1% DR3, 16,8% DR4 y 29,6% DR3/DR4). La asociación DR/DQ más frecuentes fue HLA-DR3-DR4-DQW2 (4,3%) segui-

da de HLA-DR4 DQW8 (2,8%), HLA-DR3-DQW2 (2,8%) y DR3-DR4-DQW2-DQW8 (2,8%).

De los 71 pacientes con HLA de riesgo el 61,7% tienen al menos un anticuerpo positivo frente al 11,5% que presentando haplotipo de riesgo no tienen anticuerpos positivos. El 7% no presentaban HLA de riesgo ni anticuerpos positivos al debut.

#### Conclusiones:

La mayoría de nuestros pacientes presenta autoinmunidad positiva y haplotipo de riesgo en el momento del debut. El debut de la DM1 con cetoacidosis es frecuente en nuestro medio. Un pequeño porcentaje de nuestra muestra (7%) no presenta HLA de riesgo ni autoinmunidad positiva por lo que precisan más estudios para caracterizar correctamente la diabetes

### P1/d2d3-063

#### CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS E INMUNOLÓGICAS AL DEBUT DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

Am. Padro Carro <sup>1</sup>, R. Saborido Fiaño <sup>2</sup>, G. Novoa Gonzalez <sup>3</sup>, J.L. Chamorro Martin <sup>4</sup>, A. Pavon Freire <sup>5</sup>, J. Barreiro Conde <sup>2</sup>, P. Cabanas Rodriguez P. <sup>6</sup>, P. Lázaro Lázaro. <sup>7</sup>, A. Cepedano Dans <sup>3</sup>, P. Fariña Guerrero <sup>8</sup>, Mm. Rodicio Garcia. <sup>9</sup>, Mi. Quintela Hernandez <sup>10</sup>, M. Santos Tapia <sup>11</sup>, Mj. Pita Perez <sup>12</sup>, Ma. Rodriguez Blanco <sup>4</sup>, L. Rey Cordo <sup>4</sup>, L. Piñeiro Rodriguez <sup>9</sup>, Grupo Galego Para O Estudo Da Diabete Infantojuvenil, Pediagal

<sup>(1)</sup> Hospital Materno Infantil Teresa Herrera, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Pediatría.

<sup>(2)</sup> Complejo Hospitalario Universitario Santiago De Compostela. <sup>(3)</sup> Complejo Hospitalario Universitario De Ourense. <sup>(4)</sup> Complejo Hospitalario De Vigo. <sup>(5)</sup> Complejo Hospitalario De Pontevedra.

<sup>(6)</sup> Complejo Hospitalario Universitario A Coruña <sup>(7)</sup> Complejo Hospitalario Universitario Xeral Calde, Lugo. <sup>(8)</sup> Hospital Da Costa, Burela. <sup>(9)</sup> Hospital Virxe Da Xunqueira, Cee. <sup>(10)</sup> Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide, Novoa Santos, Ferrol. <sup>(11)</sup> Hospital De Monforte. <sup>(12)</sup> Hospital Do Barbanza.

<sup>(12)</sup> Hospital Do Barbanza.

#### Introducción:

La diabetes mellitus tipo 1(DM1) es una enfermedad autoinmune, pero aproximadamente en el 5-10% de los casos no se identifican autoanticuerpos reactivos contra la célula  $\beta$ -pancreática.

#### Objetivo:

Determinar la prevalencia de autoinmunidad al momento del diagnóstico de DM1 y comparar las características epidemiológicas y analíticas (péptido C, HbA1c, cetoacidosis diabética (CAD) y autoanticuerpos antiendomiso, anti-transglutaminasa y anti-tiroideos) entre el grupo de pacientes con

autoanticuerpos frente a las células  $\beta$ -pancreáticas positivos y negativos.

#### Material y Métodos:

Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes de 0 a 15 años, diagnosticados de DM1 en los hospitales de la comunidad gallega desde el 1 de Enero de 2010 al 31 de Diciembre de 2013 y en los que se había realizado estudio de autoinmunidad frente a células  $\beta$ -pancreáticas (autoanticuerpos anti-isletos, anti-insulina, anti-tirosinofosfatasa y/o anti-descarboxilasa del ácido glutámico).

#### Resultados:

Se estudiaron 215 pacientes, detectándose al menos un autoanticuerpo pancreático positivo en 187 pacientes (86.9%) y resultando todos negativos en 11 pacientes (5.1%). Se excluyeron del estudio 17 pacientes (7,9%) al no constar la determinación de los 4 anticuerpos disponibles, siendo los analizados negativos.

En la Tabla 1 se exponen las características epidemiológicas y analíticas en el momento del diagnóstico que se compararon en ambos grupos de pacientes, no detectándose diferencias estadísticamente significativas con respecto a edad, sexo, y resto de parámetros analizados.

Los pacientes con anticuerpos negativos presentaron péptido C más alto y menor frecuencia de CAD que los pacientes con anticuerpos positivos, sin alcanzar significación estadística.

Al analizar la muestra de pacientes con anticuerpos antipancreáticos positivos, se detectó que el 14% presentaban anticuerpos antitiroideos y el 4% anticuerpos antitransglutaminasa o antiendomiso positivos, no detectándose dichos anticuerpos al debut en ningún paciente con anticuerpos antipancreáticos negativos.

#### Conclusiones:

La prevalencia de autoinmunidad negativa en nuestra muestra es similar a otras series.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos, en cuanto a valores de péptido C, HbA1c, ni en la frecuencia de

CAD en el momento del diagnóstico de DM1.

Los pacientes con autoanticuerpos frente a célula  $\beta$ -pancreática negativos no asociaban autoinmunidad tiroidea ni de enfermedad celiaca al diagnóstico de DM1.

#### P1/d2d3-064

### ACTUALIZACIÓN DE HLA EN POBLACIÓN DIABÉTICA PEDIÁTRICA DE GRAN CANARIA

S. Alonso-Graña López-Manteola, Y. Nóvoa Medina, E. Caballero Fernández, O. Montes Ares, S. Quinteiro González, A. Domínguez García

Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria

#### Introducción:

El Sistema Mayor de Histocompatibilidad (HLA) representa el 40% de la base genética que influye en el desarrollo de DM1. Presentamos una actualización del HLA II en población pediátrica con DM1 en Gran Canaria (ampliando la muestra en un 42%).

#### Material y Métodos:

Se realizó tipaje HLA de 88 pacientes diagnosticados de DM1 (según criterios de la ADA), mediante extracción de ADN genómico (QIAamp, Qiagen) y tipaje HLA-DRB1 y DQB1 mediante PCR-SSP (INNOTRAIN, DiagnostikGmbH).

Edad media al debut: 6,75 años (1.1-14). Distribución por sexos: 54.5% varones y 45.5% mujeres

#### Objetivos:

Realizar caracterización HLA DRB1 y DQB1 de pacientes pediátricos con DM1 en Gran Canaria, y su relación con la edad de debut.

#### Resultados:

- 89.78% presentan DRB1\*03, DRB1\*04 ó ambos DRB1\*03 DRB1\*04 DRB1\*03/04 No DRB1\*03 ni \*04 56.81% 65.9% 31.81% 10.22%

#### • Otros DRB1

DRB1\* 01 DRB1\*07 DRB1 \*08 DRB1\* 09 DRB1\*11 DRB1\*13 DRB1\*15 DRB1\*16 14.77% 15.9% 9% 2.27% 3.4% 9% 3.4% 3.4%

- DQB1\*02, DQB\*03 DQB1\*02 DQB1\*03 D Q B 1 \* 02/03 No DQB1\*02 ni \*03 70.45% 61.36% 36.36% 1.13%

- Otros DQB1 DQB1\*04 DQB1\*05 DQB1\*06 6.8% 19.31% 12.5%

- 86,4% presentan DRB1\*03/ DQB1\*02 y/o DRB1 \*04/DQB1\*03 DRB1\*03/DQB1\*02 D R B 1 \* 0 4 / DQB1\*03 DRB1\* 03/04- DQB1\* 02/03 No DRB1\*03/ DQB1\*02 ni DRB1\*04/DQB1\*03 52.27% 56.8% 29.54% 13.6%

TABLA 1	Pacientes con anticuerpos negativos	Pacientes con $\geq 1$ anticuerpo positivo	P
n (%)	11 (5,1%)	187 (87%)	
Edad al diagnóstico (media $\pm$ DE)	9,07 $\pm$ 4,02	8,6 $\pm$ 3,9	P=0,693
Sexo (F/M)	5/6 (45%/55%)	100/87 (53%/47%)	P=0,604
Péptido C ng/ml (media $\pm$ DE)	1,37 $\pm$ 2,1	0,46 $\pm$ 0,4	P=0,256
pH (media $\pm$ DE)	7,30 $\pm$ 0,1	7,28 $\pm$ 0,1	P=0,43
HCO3 mmol/L (media $\pm$ DE)	18,5 $\pm$ 7,8	17,35 $\pm$ 7,6	P=0,65
CAD <sup>1</sup> n (%)	2 (18%)	73 (39%)	P=0,20
HbA1c % (media $\pm$ DE)	11,05 $\pm$ 2,7	11,32 $\pm$ 2,4	P=0,75
AC <sup>2</sup> ANTI TIROIDEOS (TPO <sup>3</sup> /Tg <sup>4</sup> ) + n (%)	0 (0%)	26 (14%)	P=0,085
AC <sup>2</sup> antitransglutaminasa/antiendomiso + n (%)	0(0%)	7 (4%)	P=0,494

(1) CAD: Cetoacidosis diabética (2) AC: anticuerpos (3)TPO: tiorperoxidasa (4) Tg: troglolubina

- Los pacientes con DRB1\*03/04-DQB1\*02/03 tienen una edad media de presentación 1,2 años menor que el resto (5,36 vs 6,78 años).
- Un 64% de pacientes con DRB1\*03/04-DQB1\*02/03 son menores de 6 años al debut y 40% < 4 años, frente al 38,7% y 29% respectivamente en el resto.

#### Conclusiones:

- \* Todos menos un paciente presentan DQB1\*02 ó DQB1\*03.
- \* 89.8% de los pacientes presentan DRB1\*03 ó DRB1\*04
- \* Los haplotipos más frecuentemente descritos (DRB1\*03-DQB1\*02 y DRB1\*04-DQB1\*03) aparecen en el 86.4% de los pacientes.
- \* El haplotipo de mayor riesgo para la aparición de DM1 (DRB1\*03/04 – DQB1\*02/03 en heterocigosis) aparece en un 29.54% de los pacientes, y se asocia a un debut temprano (64% de ellos debutan con < 6 años y 40% < 4 años).
- \* Mayor presencia de DRB1\*03 que en población con española con DM 1 con debut a edades más avanzadas (Type I Diabetes Consortium).

#### P1/d2d3-065

### ESTUDIO COMPARATIVO DEL ANÁLISIS DE AUTOANTICUERPOS ASOCIADOS A DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN DOS CENTROS DE TERCER NIVEL

C. Martínez Andaluz<sup>1</sup>, M. Melon Pardo<sup>1</sup>, I.M. Urrutia Etxebarria<sup>2</sup>, A.L. Gómez Gila<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>) H.U.V.Rocio. Sevilla. (<sup>2</sup>) Hospital de Cruces, Barakaldo, Vizcaya

#### Introducción:

La determinación de autoanticuerpos contra antígenos de la célula beta pancreática (AC) es válida para realizar el diagnóstico diferencial de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) con otros tipos de diabetes

#### Objetivo:

Comparar la concordancia en la positividad de AC asociados a DM1 en dos centros de tercer nivel y su prevalencia según la edad.

#### Material y Métodos:

Revisión de historias clínicas de 23 pacientes con debut DM1 durante los años 2012-2013, con una edad media al diagnóstico de 8,53 ± 3,84 años (1-13.3). 5 niños son menores de 4 años.

Se enviaron muestras sanguíneas a dos laboratorios para la determinación de AC.

Laboratorio 1: determinación de GAD, IAA, IA2, ZnT8A mediante radioinmunoensayo con antígeno recombinante (RIA).

Laboratorio 2: determinación de GAD e IA2 mediante enzimoimmunoanálisis en microplaca (ELISA).

#### Resultados:

Se resumen en la Tabla 1

Laboratorio 1: todos los pacientes presentan positividad para, al menos, uno de los cuatro AC, 13% para uno, 34.7% para dos, 21.7% para tres y 31.4% para cuatro. Los más prevalentes fueron IAA y GAD. La positividad conjunta de GAD e IA2 se obtuvo en un 52,1% (12 casos). En menores de 4 años el 80% tuvieron positividad para 2 AC y el 20% para 3.

Laboratorio 2: dos pacientes tuvieron AC negativos o indeterminados (ambos con IAA positivos) y de los 21 con positividad el 43% lo fue para uno y el 47.8% para dos. El más prevalente fue IA2 (36,9%). En menores de 4 años el 20% tuvieron positividad para 1 AC y el 80% para 2.

El índice de concordancia (Kappa) entre los dos laboratorios en la determinación de IA2 es 0.741 (IC 0.40-1, P<0.05) y para GAD es 0.77 (IC 0.47-1, P<0.05), lo cual supone una concordancia total de 0.91, significativamente distinta de la debida al azar.

#### Conclusiones:

- Hay una buena concordancia en la determinación de GAD e IA2 entre ambos métodos, que es estadísticamente significativa.
- Pacientes con GAD e IA2 negativos, tienen IAA positivo.
- El anticuerpo más prevalente para niños menores de 4 años es GAD que aparece en todos los casos.

Tabla 1: resumen resultados

	GAD	IA2	IAI	ZnT8A
<b>1-13.5 años (23)</b>				
Laboratorio 1	17 (74%)	16 (69%)	17 (74%)	12 (52%)
Laboratorio 2	15 (65%)	15 (65%)	-	-
<b>0-4 años (5)</b>				
Laboratorio 1	5 (100%)	2 (40%)	4 (80%)	1 (20%)
Laboratorio 2	5 (100%)	4 (80%)	-	-

#### P1/d2d3-066

### OLIGOANURIA EN EL ESTADO HIPERGLUCEMICO HIPEROSMOLAR NO CETÓSICO

P. Ruíz Ocaña, E. Romero Castillo, F. Rubio Quiñones, A. Hernández González, S. Quintero Otero

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

#### Introducción:

Aunque la Diabetes Mellitus tipo 2 se ha considerado infrecuente hasta recientes fechas, es una entidad cuyo diagnóstico va en aumento. La forma de debut como estado hiperglucémico hiperosmolar no cetósico es rara en la edad pediátrica pero puede acompañarse de alteraciones metabólicas importantes y amenazantes para la vida como la Rabdomiolisis Aguda.



### Resumen de caso clínico:

Niña de 13 años con antecedentes de obesidad, hiperinsulinismo, hiperlipidemia, Síndrome de silla turca vacía e hiperprolactinemia. Tras proceso infeccioso de vías altas con buena evolución, acude a Urgencias por fiebre, dolor y debilidad en miembros inferiores, e incremento de diuresis en semanas previas. A la exploración destaca IMC de 26.67 kg/m<sup>2</sup> (+2.2DE), adiposidad generalizada y debilidad sin paresia de miembros inferiores. Mucosas pastosas, sin signo de pliegue.

- Bioquímica sanguínea: Glucosa: 818 mg/dl; Urea: 71 mg/dl; Creatinina: 1.6 mg/dl; Na: 172 mmol/l (corregido de 183.4 mmol/l); K: 3.21 mmol/dl; Ca: 10.3 mg/dl; LDH: 917 U/L; CK: 1107 U/L. Osmolaridad plasmática 401 mOsm/kg (275-295).

- Orina: glucosuria 1000 mg/dl, no cetonuria, Osmolaridad urinaria 704 mOsm/kg.

- Gasometría: pH: 7.28; pCO<sub>2</sub>: 48.4 mmHg; CO<sub>3</sub>H: 22.2 mmol/l

- HbA<sub>1c</sub> 11.6%. iHOMA 20.67. Ac Anti IA2: y Ac. Anti-GAD negativos.

A su ingreso en UCI-P se procede a monitorización, fluidoterapia para rehidratación y corrección electrolítica y administración de insulina en perfusión, precisando dosis altas para conseguir progresiva disminución de glucemia. Coincidiendo con disminución de diuresis, elevación de las cifras de CK hasta 39850 U/L, indicativas de Rabdomiolisis, realizándose hiperhidratación. Tratamiento antibiótico empírico y vasoactivo ante Sepsis Clínica de evolución tórpida, aislándose en sangre *Klebsiella pneumoniae*. La evolución fue finalmente favorable siendo alta con tratamiento insulínico subcutáneo con Insulina Glargina.

### Conclusiones:

La obesidad es un problema de salud pública en la edad pediátrica. Su aumento condiciona una mayor aparición de enfermedades asociadas a ésta. Es importante consensuar guías clínicas para el diagnóstico y manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2 en Pediatría para conocer y estar alertas ante un tipo de debut diabético distinto del acostumbrado, que puede estar acompañado de complicaciones potencialmente letales.

### P1/d2d3-067

#### CETOACIDOSIS DIABÉTICA AL DEBUT DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE 2009 A 2013

A. Sarasua Miranda, I. Diez Lopez, J. Vicarregui Olabarrieta, M. Garmendia Elizalde, S. Sanchez de Antonio, A. Lopez Picado

Hospital Txagorritxu, Vitoria-Gasteiz

### Introducción y objetivos:

La cetoacidosis diabética (CAD) representa la prin-

cipal causa de morbimortalidad en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Objetivo: Revisar la epidemiología de los casos de CAD en nuestro Hospital en los últimos cinco años, así como el manejo y evolución de estos pacientes.

### Métodos:

Estudio observacional retrospectivo de casos de CAD al debut de DM1 en niños entre 2009-2013.

### Resultados:

Se obtuvieron 21 casos de CAD al debut de DM1, un 27% del total de debuts en este periodo. El 71.5% fueron varones y 28.5% mujeres. No hubo predominio estacional significativo. Existían antecedentes familiares de diabetes en el 52.4%. Todos los pacientes debutaron con síntomas cardinales, con un inicio medio de 11.5 días previos al diagnóstico. El 4.8% tenían <2 años, 19% de 2-5 años, 66.6% de 5 años hasta pubertad y 9.6% adolescentes. Del total de debuts en <5 años, el 23.8% lo hizo con CAD, siendo más frecuente esta presentación que >5 años (p<0.005). Un tercio de los pacientes debutó con CAD leve, 1/3 con CAD moderada y 1/3 con CAD grave. La CAD grave fue más frecuente en pacientes con >2 semanas de evolución de síntomas (p<0.05). En la exploración, un 23.8% tenía Glasgow<15 y la media de IMC estaba en -0.63 desviaciones estándar para edad y sexo.

En cuanto al tratamiento, en todos se utilizó fluidoterapia inicial con SSF e insulino terapia intravenosa (iv), con un tiempo medio de 29.5 horas hasta tolerancia oral e insulino terapia subcutánea. Los pacientes con CAD grave precisaron más tiempo de insulina iv que en los casos leves y moderados (p<0.005), aunque ninguno precisó bicarbonato. Los niños con más de 10 días de síntomas precisaron más tiempo de insulina iv (p<0.005). Durante el tratamiento, en 3 pacientes (14.2%) se produjo hipoglucemia. Ninguno sufrió edema cerebral.

### Conclusiones:

La CAD es la forma de presentación en algo más de un cuarto de los debuts diabéticos en nuestro Hospital, siendo significativamente más frecuente en < 5 años. El diagnóstico precoz con menor tiempo de evolución disminuye la severidad de la CAD y acorta el tiempo del tratamiento intravenoso.

### P1/d2d3-068

#### LA INMIGRACIÓN COMO FACTOR DE RIESGO DE CETOACIDOSIS AL DEBUT EN NUESTROS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

V. Segarra Rey, M.R. Montero Alonso, A. Castellano Matamoros, X. Domingo Miro, R. Bermejo Arrieta, C. Vidal Palacios

Son Llàtzer, Palma de Mallorca

### *Introducción:*

La inmigración es un fenómeno sociosanitario importante en nuestra sociedad, siendo, según referencias oficiales, de hasta el 20% en nuestra comunidad autónoma.

En los últimos años se han realizado esfuerzos encaminados a reducir la incidencia de cetoacidosis (CAD) en los pacientes que debutan con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1).

### *Objetivos:*

Estudio retrospectivo (SPSS, estudio estadístico con Chi2 y T-student) de pacientes pediátricos que debutaron con DM1 en nuestro hospital, comparando grupo de pacientes autóctonos con inmigrantes; analizar si éstos, tienen mayor riesgo de CAD y presentar episodios de descompensación posteriormente.

### *Resultados:*

Entre Enero de 2002 y Diciembre de 2013 debutaron 56 pacientes en nuestro Hospital. Dos salieron del estudio. De los 54 restantes, el 17% eran inmigrantes (80% de origen marroquí). No se ha evidenciado diferencia estadísticamente significativa en distribución por sexos (70% de inmigrantes y 57% de autóctonos eran varones) ni por edad (media 7 años en inmigrantes y 8 en autóctonos) por lo que la muestra es homogénea.

El 80% de los pacientes inmigrantes y el 40,9 % de los autóctonos debutaron con CAD ( $p=0,022$ ) con un riesgo de sufrir CAD en los inmigrantes de 6 veces superior (IC95% 1.14-31.56). No hemos encontrado significación estadística ni en el valor de pH al debut (7,13 vs 7,04) ni en la Hemoglobina glicada (HbG) (11 vs 11,2) en inmigrantes y autóctonos respectivamente. La HbG al año del debut tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos; sin embargo, hemos hallado diferencias ( $p=0,034$ ) en el riesgo de acudir a urgencias con una OD para los inmigrantes de 4.76 (IC 95% 1.03-22.02) así como en el riesgo de ingresar ( $p=0,002$ ): OD 17.18 (IC 95% 1.88-156.54) por descompensaciones posteriores.

### *Conclusiones:*

El 80% de los pacientes inmigrantes que debutaron en nuestro hospital eran de origen marroquí.

Observamos mayor incidencia de CAD entre pacientes inmigrantes sin que existan diferencias en la gravedad de las mismas. Los pacientes de este grupo realizaron más visitas a urgencias y precisaron más ingresos por descompensación.

Nuestros esfuerzos deben ir encaminados a disminuir la incidencia de CAD al debut en toda la población.

### **P1/d2d3-069**

### **PREVALENCIA DE HIPOPOTASEMIA EN EL TRATAMIENTO DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA**

AV. Ardanuy Pizarro, M. Melón Pardo, AL. Gómez Gila

*Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla*

### *Objetivo:*

Estudiar la prevalencia de hipopotasemia en los pacientes con cetoacidosis diabética y su posible asociación con factores epidemiológicos y/o analíticos.

### *Material:*

Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que debutaron con cetoacidosis durante los años 2011-2013 en nuestro hospital.

### *Método:*

Estudiamos las siguientes variables: edad, sexo, talla (cm y DE), peso (Kg y DE), IMC (DE), glucemia al ingreso (mg/dl), gravedad de la cetoacidosis (leve/moderada/grave), natremia inicial (mEq/L), HbA1C (%) y péptido C (ng/ml), potasio plasmático al ingreso y cifra mínima de potasio plasmático durante el ingreso (mEq/L).

### *Resultados:*

Se estudian 41 pacientes (20 M/21 F) con una edad media al debut de 6.77 (+/- 4.17) años, talla 119,37 +/- 24,42 cm; peso 23,24 +/- 11,88 kg e IMC 15,84 +/- 1,81 DE.

Las cetoacidosis graves supusieron un 43.9% (18/41), leves 36,5% (15/41) y moderadas 19,5% (8/41).

Al ingreso, la glucemia media fue de 505,15 +/- 140,19 mg/dl, la kaliemia 4.61 +/- 0.69 mEq/L y la natremia corregida 139,5 +/- 5.9 mEq/L. La media de las cifras de hemoglobina glicada fue de 11,79 +/- 2.12% y de péptido C, 0,32 +/- 0.19 ng/mL.

Ningún paciente presentaba hipopotasemia en la primera determinación. Posteriormente 14 la presentaron, con una mínima media de 2.78 +/- 0.47 mEq/L.

No se encuentra correlación de la hipopotasemia con ninguna de las variables estudiadas, a excepción de la kaliemia al ingreso.

### *Conclusiones:*

La prevalencia de hipopotasemia en nuestra muestra fue del 34%.

Los pacientes con hipopotasemia presentaron unas cifras de potasio al ingreso inferiores, con un nivel de significación estadística del 0,001.

## P1/d2d3-070

### IMPACTO DE LA EDAD EN EL CONTROL DE LA DM1 EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

N. Portillo Nájera, N. Bárcena Rouse, G. Grau Bolado, A. Vela Desojo, A. Rodríguez Estévez, I. Rica Etxebarria

Hospital Universitario de Cruces-UPV/EHU, Barakaldo, Bizkaia

El objetivo del tratamiento de la DM1 es mantener un buen control metabólico evitando la aparición de descompensaciones agudas. La pubertad y la adolescencia, periodos parcialmente solapados en el tiempo, se caracterizan por conllevar aspectos específicos que pueden empeorar el control metabólico.

#### Objetivo:

Conocer el efecto de la edad en el control metabólico de una muestra de pacientes pediátricos con DM1 de más de 1 año de evolución, controlados en 2013 en un hospital terciario. Valorar el efecto en un grupo mayor incluyendo dos cohortes previas de pacientes.

#### Pacientes y Metodología:

Estudio transversal incluyendo las variables: HbA1c (media anual), edad, edad-debut, tiempo de evolución, pauta de insulinoterapia y sexo. Ampliación del estudio incluyendo otras dos cohortes de pacientes controlados en los años 2000 (n=82) y 2008 (n=76).

#### Resultados:

Los 106 pacientes del año 2013 (49% mujeres) tienen  $12,7 \pm 3$  años, debutaron a los  $7,1 \pm 3$  años, la duración media de su diabetes es  $5,4 \pm 3$  años y su HbA1c media es  $7,8\% \pm 1,3$  ( $\leq 7,5\%$ : 44,5% de los pacientes). Insulinoterapia: 92% multidosis y 8% infusor continuo de insulina. Relación de edad y HbA1c: La edad media del subgrupo de pacientes con  $HbA1c \leq 7,5\%$  es inferior a la del resto ( $11,6 \pm 3$  vs  $13,6 \pm 3$ ; T-Student,  $p=0,005$ ). La HbA1c se correlaciona con la edad, controlando la influencia del resto de las variables ( $r=0,26$ ;  $p=0,008$ ). La media de HbA1c aumenta con la edad (<10 años:  $7,3 \pm 0,6$ ; 10-14 años:  $7,5 \pm 1,1$ ; 14 años:  $8,3 \pm 1,5$ . T-Anova,  $p=0,01$ ). Los pacientes mayores de 14 años tienen superior HbA1c al resto ( $8,4 \pm 1,5$  vs  $7,5 \pm 0,9$ ; T-Student,  $p=0,01$ ). Muestra global: Se mantienen los mismos resultados. El subgrupo de pacientes con  $HbA1c \leq 7,5\%$  tiene menor edad. La HbA1c se correlaciona con la edad, controlando la influencia del resto de las variables. La media de HbA1c aumenta con la edad. Los pacientes mayores de 14 años tienen mayor HbA1c que el resto.

#### Conclusiones:

La edad superior a 14 años, constituye *per se* un

factor de riesgo para el empeoramiento del control metabólico en pacientes con DM1. La HbA1c media a partir de esa edad, es deficiente. Sería recomendable programar acciones de mejora para intentar minimizar el impacto perjudicial de la adolescencia.

## P1/d2d3-071

### ¿CÓMO MEJORAR EL CONTROL METABÓLICO DE LOS ADOLESCENTES AFECTOS DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM-1)?

N. López Andrés, G.M. Lou Francés, P. Díaz Fernández, S.F. Pinzón Mariño, M. Ferrer Lozano

Hospital Universitario Infantil Miguel Servet, Zaragoza

#### Introducción:

Es importante un adecuado control metabólico durante la adolescencia en los pacientes con DM-1, para disminuir la aparición de complicaciones futuras.

#### Material y métodos/Objetivos:

-Estudio descriptivo retrospectivo de los adolescentes con DM-1 (13-18 años) en seguimiento en nuestra unidad de Diabetes.

-Variables: edad, tiempo de evolución, tratamiento, glucemias/día, HbA1c y glucemia media, auxología, tensión arterial (TA), colesterol, descompensaciones agudas, patología asociada y complicaciones.

-Objetivo: Describir el control metabólico y adherencia al tratamiento de dichos pacientes.

#### Resultados:

Se analizan 88 adolescentes, con mediana de edad 15,4 años, y tiempo de evolución 6,6 años.

El 86% recibe múltiples dosis de insulina y el 14% infusor continuo de insulina (ISCI). La media de insulina administrada es 0,96 UI/kg/día (49% basal, 51% bolus), con administración de 4 bolus/día, y 4,6 determinaciones de glucemia/día.

La HbA1c media anual es 7,9 %, con  $HbA1c < 7,5\%$  en el 35,4%. La glucemia media del último mes es  $177,8 \text{ mg/dl} \pm 81 \text{ mg/dl}$ .

La HbA1c presenta correlación negativa con el número de glucemias ( $p < 0,01$ ), número de bolus y edad; y positiva con la dosis de insulina, porcentaje de insulina basal y tiempo de evolución.

En los portadores de ISCI se observa menor dosis de insulina, administración de más bolus, menor variabilidad glucémica (en DS) y menos hipoglucemias. Se aprecia mayor IMC en mujeres, y hay correlación positiva del IMC con el porcentaje de insulina basal. Tienen valor medio de TA 112/64 mmHg y colesterol de 171 mg/dl (LDL 99,3 mg/dl). En el último año presentaron hipoglucemia severa el 3,4 % y cetoacidosis el 2%. Complicaciones crónicas en el 5,6 %, la más frecuente limitación de la movilidad articular.

La patología asociada más frecuente es tiroiditis (8%), principalmente en mujeres. La valoración por unidad de salud mental ha sido precisa en el 6,8 % y han presentado trastorno de conducta alimentaria el 2,2%.

#### Conclusiones:

- Los adolescentes de nuestra unidad presentan un control metabólico aceptable, aunque únicamente un tercio presentan HbA1c < 7,5%.
- Dicho control mejora si el número de glucemias y bolus administrados es mayor.
- El tratamiento con ISCI asocia menor número de hipoglucemias y menor variabilidad glucémica.

### P1/d2d3-072 EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SATISFACCIÓN DEL GLUCÓMETRO CALCULADOR DE BOLO EN ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

A. Torralbo Carmona, AL. Gómez Gila

Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla

#### Introducción:

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es la enfermedad endocrino-metabólica más prevalente de la edad pediátrica. Requiere un tratamiento complejo cuyo cumplimiento puede deteriorarse durante la adolescencia.

#### Objetivos:

Conocer el efecto de la utilización de un calculador de bolos de insulina en adolescentes con DM1 sobre el control metabólico y la calidad de vida.

#### Material y Métodos:

Se selecciona un grupo de adolescentes con una edad de 14,45 años ( $\pm$  0,43 DS), incluidos en un módulo educativo de transición a adultos.

Se analizan los datos glucémicos exportados del calculador de bolos (Accu-Check Aviva Expert®) antes de la utilización y tras 4 meses de su uso para conocer las diferencias en cuanto a variabilidad glucémica, hemoglobina glicada (HbA1c) y calidad de vida.

Se utilizan los siguientes índices: desviación estándar (SD), índices de nivel bajo y alto de glucosa en sangre (LBGI, HBGI), HbA1c, número de hipoglucemias, número de hipoglucemias graves y cuestionario sobre calidad de vida (PedsQL Diabetes versión 3.0, adolescentes 13-18 años), que se subdivide en 5 bloques: Diabetes, Tratamiento I y II, Preocupación y Comunicación.

#### Resultados:

Se analizan 21 adolescentes (11 M/10 F). Los resultados obtenidos sobre el control glucémico y la calidad de vida se resumen en la Tabla 1.

#### Comentarios:

1. Se observa un control metabólico sin diferencias reseñables, con un ligero descenso de la HbA1c (0.1%, NS).
2. La media de hipoglucemias y el número de las graves que han sufrido desde la introducción del calculador de bolos ha aumentado (resultado estadísticamente significativo). Este hecho lo atribuimos a las escasas modificaciones en la configuración del glucómetro por parte del paciente; por lo que recomendamos incidir en este aspecto en la educación sobre el manejo del dispositivo.
3. La calidad de vida mejora en la mayoría de los pacientes en cuanto al conocimiento de su enfermedad, el tratamiento y la comunicación con sus familiares, con excepción del aumento de la preocupación acerca de la misma (no significativo).

	1ª Visita	2ª Visita	p
<b>Control glucémico</b>			
HbA1c	6,99 $\pm$ 0,61(5,5-7,7)	6,89 $\pm$ 0,55(5,7-8)	0,302 (NS)
Glucemia media	155,75 $\pm$ 25,14(112,35-226)	152,83 $\pm$ 25,11(119-221)	0,34 (NS)
DS	70,18 $\pm$ 19,89(42-128)	71,12 $\pm$ 15,63(49-100)	0,409 (NS)
LBGI	2,65 $\pm$ 1,19(0,8-5,6)	2,32 $\pm$ 1,16(0,6-4,5)	0,418 (NS)
HBGI	6,93 $\pm$ 4(1,6-18,2)	7,79 $\pm$ 4(2,5-18,9)	0,284 (NS)
Hipoglucemias ( $\leq$ 60mg/dl)	5,1 $\pm$ 4(1-14)	22,7 $\pm$ 19(4-79)	0,001 (S)
Hipoglucemias graves	0,04 $\pm$ 0,2(0-1)	0,13 $\pm$ 0,34(0-3)	0,33 (NS)
<b>Cuestionario*</b>			
Diabetes	75 $\pm$ 13,27(45,5- 95,5)	76,7 $\pm$ 14,26(38,6-95,5)	0,66 (NS)
Tratamiento 1	80,9 $\pm$ 17,7(31,25-100)	81,6 $\pm$ 16,1(37,5- 100)	0,89 (NS)
Tratamiento 2	79,5 $\pm$ 10,4(60,7- 96,4)	84,3 $\pm$ 14,5(39,3- 100)	0,086 (NS)
Preocupación	46,3 $\pm$ 39,9(0-100)	42,12 $\pm$ 29,2(0-100)	0,43 (NS)
Comunicación	83,3 $\pm$ 16,17(50-100)	85,65 $\pm$ 12,1(58,3-100)	0,63 (NS)

TABLA1. \*A mayor puntuación del cuestionario, menor problemática.

### P1/d2d3-073 EVALUACIÓN DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA TRAS EL USO DE GLUCÓMETRO CON CALCULADOR DE BOLO EN ADOLESCENTES CON DM1

I. Leiva Gea, B.M. Martín Tejedor, A.B. Ariza Jiménez, M.J. Martínez-Aedo Ollero, A.L. Urda Cardona, J.P. López Sigüero

Hospital Materno Infantil (Hospital Regional Universitario), Málaga

#### Introducción:

La terapia intensiva flexible (TIF) hace énfasis en la insulina administrada antes de cada comida, ajustándola al número de raciones y el control glucémico preprandial. Accu-check expert es un glucómetro con calculadora de bolo integrada que introduciéndole los datos de ratio insulina/carbohidrato, factor de sensibilidad a la insulina (FSI), glucemia ideal y duración a la insulina ajustada por franjas horarias, realiza el cálculo de insulina a administrar al introducirle a tiempo real el número de raciones de hidratos de carbono y el control glucémico obtenido.

#### Metodología:

Estudio de intervención prospectivo randomizado para determinar la efectividad de la calculadora de bolo Accu-check expert en niños adolescentes diabéticos tipo 1 con TIF con mas de 7 % de HbA1c en función de la disminución de hemoglobina glicosilada a los 0, 3 y 6 meses. Grupo control: 12 pacientes con DM1 en los que se realiza refuerzo educativo



en contaje de raciones, ratio, FSI en las distintas franjas horarias antes del estudio y a los 3 meses. Grupo de casos: 12 pacientes en los cuales se le realiza igual refuerzo educativo que al grupo control añadiendo glucómetro con apoyo de calculador de bolo y formación específica en este dispositivo antes de su inicio y a los 3 meses.

#### Resultados:

Los grupos son homogéneos en edad, tiempo de evolución y Hb1Ac antes de iniciar estudio. En los 2 grupos se evidencia una disminución de Hemoglobina glicosilada, siendo ésta mayor en el grupo de intervención con Accu-check expert. La mayor diferencia de HbA1c se evidencia en el grupo de casos a los 6 meses comparada con la del inicio con diferencia de 0,49 y una p 0,024.

#### Conclusiones:

Tras la intervención ambos grupos presentan un descenso de HbA1c a los 3 y 6 meses, siendo la diferencia mayor en el grupo de casos. Esta diferencia se hace clínicamente relevante y estadísticamente significativa en el grupo de casos al compararla a los 6 meses. Se necesitan más estudios de mayor tamaño muestral y más larga duración para valorar la eficacia de estos dispositivos en adolescentes.

Estadísticos de grupo							
	grupo	N	Media	Desviación típica.	Error tip. de la media	U Mann Whitney	T igualdad medias Levene0,3
edad actual	control	12	13,5342	1,80952	,52236		
	intervención	12	14,7092	1,24086	,35821		
tiempo de evolución	control	12	6,1833	3,79014	1,09412		
	intervención	12	8,2333	4,47424	1,29160		
HbA1c previo a Accucheck	control	12	8,0750	,30488	,08801		
	intervención	12	8,1167	,83212	,24021		
dif_0_3m	control	12	-,0667	,68799	,19861	,799	,685
	intervención	12	-,1667	,48492	,13999		95% IC 0,40-0,60
dif_3_6m	control	12	-,0917	,84473	,24385	,291	,502
	intervención	12	-,3000	,63389	,18299		95% IC 0,42-0,84
dif_0_6m	control	12	-,1583	,36794	,10621	,266	,196
	intervención	12	-,4667	,71138	,20536		95% IC 0,18-0,78

#### P1/d2d3-074

### ANÁLISIS DE LA UNIDAD DE DIABETES: CASUÍSTICA Y MARCADORES DE CONTROL ASISTENCIAL

A. Ariza Jiménez, I. Leiva Gea, B.M. Martín Tejedor, M.J. Martínez-Aedo Ollero, A.L. Urda Cardona, J.P. López Sigüero

Hospital Materno Infantil (Hospital Regional Universitario), Málaga

#### Objetivo:

El objetivo de nuestra revisión es conocer y analizar los datos de nuestra unidad con los recursos que disponemos y poder establecer líneas de mejora concretas.

#### Metodología:

Recogida de datos prospectiva en registro interno de los pacientes atendidos en la Unidad de diabe-

tes del HMI Carlos Hayas en el periodo comprendido entre Enero de 2013 y Enero de 2014.

#### Resultados:

En consulta se han atendido un total de 357 pacientes con DM1 con seguimiento cada 3 meses con realización de HbA1c capilar y control analítico anual. La edad mínima es de 20 meses y la máxima de 19 años (media: 10,07, dt 3,5). Existe un ligero predominio de sexo masculino (50,1%). Presentan enfermedad celiaca 16 pacientes (4,5%) y 17 pacientes (4,8 %) presentan alteraciones tiroideas, 15 pacientes presentan hipotiroidismo y 2 pacientes hipertiroidismo. 322 pacientes (90%) se encuentran en pauta basal bolus con MDI y 35 pacientes (9,8%) con ISCI. Se han realizado 6 monitorizaciones de glucosa continua con fines diagnósticos y 1 paciente se encuentra con monitorización continua. Se han atendido 38 debuts con edades comprendidas entre 1 año y 13 años (media 7,8 años dt 3,68), un 23% de CAD como forma de presentación y una estancia media hospitalaria de 5,7 días (dt 1,9). Los recursos humanos de los que se dispone es un endocrinólogo pediátrico contratado al 75% y 2 educadoras (1 con dedicación al 75% y otra con dedicación al 25%). El análisis de nuestros resultados muestra una HbA1c media de 7,007 (dt 0,8) con un mínimo de 5 y un máximo de 10,9%. 297 pacientes (83%) presentan una hemoglobina glicosilada inferior a 7,5%,. 219 pacientes (68%) presentan cifras iguales o inferiores a 7%.

El análisis del grupo de pacientes con HbA1c superior a 7,5 % muestra un mayor predominio en el grupo etario entre 12 y 14 años y un ligero predominio femenino (51,6%)

#### Conclusiones:

Se necesitan registros de índole nacional que nos permitan conocer no solo nuestra casuística sino nuestros marcadores de calidad asistencial para establecer objetivos en nuestra práctica diaria.

#### P1/d2d3-075

### DEL CONTROL METABÓLICO ANTES Y DESPUÉS Y DE LA UTILIZACIÓN DE UN GLUCÓMETRO CON CALCULADOR DE BOLO DE ANÁLOGO DE INSULINA RÁPIDA

J. Cruz Rojo <sup>1</sup>, L. Garzón Lorenzo <sup>1</sup>, J. Agirregoitia Fernández <sup>2</sup>, M.E. Gallego Gómez <sup>1</sup>, J. Lorenzo Rojas <sup>1</sup>, J. Sánchez del Pozo <sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid.

<sup>(2)</sup> Hospital Universitario de Burgos, Burgos

#### Introducción:

En los últimos años se han incorporado al mercado glucómetros con algoritmos que ayudan al cálculo de las dosis de análogos de insulina rápida a utili-

zar en bolos preprandiales y/o correctores. La poca bibliografía que existe sobre el empleo de estos glucómetros en la edad pediátrica, sugiere que podría tener efectos beneficiosos en cuanto al control glucémico y a la mejoría de calidad de vida en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1).

#### *Hipótesis de trabajo:*

El empleo de un glucómetro (Accu-Chek®Aviva Expert) que incorpora un algoritmo para el cálculo de la dosis de insulina, mejora el control glucémico en niños adolescentes con DM1.

#### *Material y Métodos:*

Se recogieron datos de niños y adolescentes diagnosticados de DM1 seguidos y controlados en una consulta de Diabetología. Se requirió para la inclusión en el estudio la realización de al menos 4 glucemias capilares por día, y el conocimiento exhaustivo sobre el cálculo de raciones de hidratos de carbono. Se recogieron datos de HbA1C antes de empezar a usar el glucómetro, a los 3 meses y de la última HbA1C disponible. Se buscaron diferencias significativas entre estos 3 valores de HbA1C, mediante la T-Student para muestras pareadas.

#### *Resultados:*

Se recogieron datos de 38 pacientes (55% Varones; 45% Mujeres; Edad 12 +/- 4.5 años), todos con terapia bolo-basal con análogos de insulina de acción rápida y lenta. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los valores de HbA1c, antes, después de iniciar el glucómetro y en la última determinación (HbA1C Inicial: 6.9% +/- 0.6 DE; 3 meses 6.8%; HbA1C al finalizar 6.9% +/- 0.5 DE (p > 0.05)). El análisis de las HbA1C según el control metabólico (mal control: HbA1c > 7.5%; n = 7), tampoco mostró diferencias significativas (probablemente por el pequeño tamaño muestral), si bien es el grupo que más cerca se encuentra de las mismas (HbA1C Inicial 7.8 +/- 0. DE; ; 3 meses 7.05% (p > 0.05); HbA1C al finalizar 7.2% +/- 0.5 DE).

#### *Conclusiones:*

En nuestro estudio no se ha conseguido demostrar mejoría en los valores de HbA1C, tras el empleo de un glucómetro con recomendador de bolo, si bien esto posiblemente es debido a que la población incluida mostraba previamente un buen control glucémico. Quedaría pendiente de analizar si más allá de la HbA1C, el empleo de estos glucómetros puede disminuir la variabilidad glucémica o las excursiones hipo e hiperglucémicas.

#### **P1/d2d3-076**

### **DIFERENCIAS EN CUANTO A DESARROLLO PUBERAL Y ANTROPOMETRÍA ENTRE LA POBLACIÓN NORMAL Y DIABÉTICOS TIPO1 DE DEBUT INFANTIL**

S. Sánchez de Antonio, I. Diez Lopez, A. Sarasua Miranda, I. Lorente Blazquez

Sección Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Álava, Sede Txagorritxu, Vitoria

La DM tipo 1 provocaba deterioro del desarrollo antropométrico y puberal. Con tratamiento intensivo, mejores HbA1c y menos complicaciones microvasculares debería ser semejante a población normal.

#### *Objetivo:*

Estudiar el desarrollo puberal en nuestra población con DM1 y las variables somatométricas finales alcanzadas en relación a la población normal.

#### *Material y Métodos:*

Estudio retrospectivo debut de DM1a, desde el diagnóstico a talla final. Inclusión: Pacientes históricos Unidad desde 1973 hasta el año 2000 DM tipo 1a. Exclusión: otras DM, no talla final o Tanner V. Estudio t-Student bilateral y prueba T para muestras relacionadas IBM SPSS 18.0. Comparativa somatometría Orbegozo semilongitudinal 2004 (OL) a talla final. Desarrollo puberal Ferrández 2002 (DPF).

#### *Resultados:*

82 casos inicialmente seleccionados (38/82 ♂ - 46%). Edad media debut 8.24 años DS 4.27 [0.3-15]. IMC media 16.98 Kg/m<sup>2</sup> (-0.2 SDS) DS 4.27, talla media de 132 cm. (+0.3 SDS) DS 27.92. Tanner I.

HbA1c debut 11.11% DS 2.37 [8-15.5], diferencias ♂ 10.79 vs ♀ 11.87 p: 0.032

Talla diana ♂ de 171.5 cm. DS 2.1 con diferencia para población normal Δ -2.6 cm p: 0.01 y para ♀ 159.3 cm. SDS 2.3 con diferencia para OL Δ -2.5 cm p: 0.01

Evolutivo media seguimiento 9.6 años DS 2.8 con edad al alta media de 17.91 años SDS 3.1. HbA1c media 7.30% SDS 1.16 [5.8-9.6] a lo largo del seguimiento. No diferencias entre sexos.

Para ♂ edad media inicio T2 12.48 años DS 1.2 (+0.8 años respecto a PDF p: 0.02) y T5 a 14.60 años (semejante a PDF). Talla final alcanzada 174.33, ganancia +2.8 cm. respecto TD y talla equivalente a OL. IMC 23.48 Kg/m<sup>2</sup> (Z-score +0.51 SDS respecto OL p: 0.001).

Para ♀ edad media inicio T2 10.49 años DS 1.1 (-0.2 años respecto a PDF p: 0.45) y menarquia a 13.31 años (+0.7 años respecto PDF p: 0.02). Talla final alcanzada 161.74, ganancia +2.5 cm. respecto TD y +1.0 cm respecto a OL p: 0.010. IMC 23.59 Kg/m<sup>2</sup> (Z-score +0.85 SDS respecto a OL p: 0.001).

### Conclusiones:

Los niños DM1 comienzan pubertad algo más tarde, acabando a una edad y talla final equivalente a población normal; sin embargo existe más tendencia al sobrepeso, tal vez condicionado por la insulinoterapia. Las niñas inician telarquia a edad normal pero retrasan más de medio año la menarquia, acabando en una talla normal pero con tendencia al sobrepeso.

### P1/d2d3-077

#### PAUTA COMBINADA DE MULTIDOSIS Y BOMBA DE INSULINA: ADAPTACIÓN INDIVIDUAL EN UN ADOLESCENTE

PJ. Agón Banzo, F. Hermoso López, M. P. Bahillo Curieses, J. Villagómez Hidalgo

Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid

### Introducción:

En estudios recientes se ha podido constatar mejor control glucémico con bomba de insulina (ISCI) en comparación con multidosis (MDI), y menor variabilidad glucémica, si no se suspende la bomba de insulina. No obstante, de forma individual, algunos pacientes combinan ISCI y MDI.

### Caso clínico:

Varón de 19 años 10 meses de edad, diagnosticado de DM 1A a los 11 años 4 meses, por polidipsia, poliuria, astenia y pérdida de peso, con glucemia de 407 mg/dl, pH normal, HbA1c 12.6%, anticuerpos anti-GAD positivos, antiinsulina y anti-IA2 negativos. Se realizó tratamiento con pauta de MDI, con dos dosis basales y tres dosis de análogo rápido (0.8 UI/kg/día DTD), manteniendo HbA1c entre 6 y 7% de forma habitual.

Concomitantemente presentó inmunidad positiva a enfermedad celíaca, confirmándose el diagnóstico con biopsia intestinal. Ocho meses después inició hipotiroidismo primario autoinmune.

El paciente juega al tenis desde su etapa escolar, logrando niveles de alta competición, en torneos nacionales e internacionales. Ha adaptado la pauta MDI a sus necesidades deportivas, manteniendo buen control de HbA1c, sin presentar a lo largo de su evolución cetosis ni hipoglucemias severas.

A los 18 años de edad aceptó cambiar la pauta de MDI a ISCI, disminuyendo la dosis de insulina de 1 UI/kg/día a 0.7 UI/kg/día, con buen control metabólico y excelente adaptación personal. No obstante, durante los partidos desconecta el ISCI más tiempo de lo aconsejable (3 horas). Y algunos fines de semana, en su tiempo de ocio, desconecta el ISCI y se administra MDI.

Actualmente estudia Business-administration en la Universidad de Orlando (EE.UU.) con una beca para deportistas de alto nivel. A pesar de las irregularidades en la pauta de insulina, los controles metabólicos son excelentes, con HbA1c 7%. No ha presentado alteraciones del fondo de ojo ni microalbuminuria.

### Conclusiones:

Nuestro paciente combina MDI e ISCI obteniendo buenos resultados. Aunque se recomienda no suspender la bomba de insulina para evitar la variabilidad glucémica y lograr buen control metabólico, de forma individual, con un buen manejo de ambas pautas, nuestro paciente no ha presentado complicaciones agudas y consigue valores de HbA1c equivalentes a buen control glucémico.

### P1/d2d3-078

#### RELACIÓN ENTRE LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL, NIVELES DE GLUCEMIA Y MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES CON DM1

I. Leiva Gea<sup>1</sup>, B.M. Martín Tejedor<sup>1</sup>, M.I. Queipo Ortuño<sup>2</sup>, E. García Fuentes<sup>2</sup>, M.J. Martínez-Aedo Ollero<sup>1</sup>, A.L. Urda Cardona<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Materno Infantil (Hospital Regional Universitario), Servicio Endocrinología, Málaga. <sup>(2)</sup> Servicio Endocrinología, Hospital Regional Universitario, Málaga

### Objetivo:

Estudio de microbiota intestinal y su relación con niveles de glucemia así como marcadores de estrés oxidativo en pacientes con DM1

### Metodología:

Estudio transversal de casos y controles con identificación de microbiota intestinal (DGGE) y medición de NEFA e isoprostano así como HbA1c.

### Resultados:

En los niños diabéticos hemos encontrado una correlación univariante entre la cantidad de grupos bacterianos específicos y los niveles de glucosa plasmática. (*Bifidobacteria*  $r=-0.797$ ,  $P=0.008$ ; *Lactobacillus*  $r=-0.698$ ,  $P<0.05$ ; *Firmicutes/Bacteroidetes*  $r=-0.473$ ,  $P<0.05$ ; y *Clostridium*  $r=0.676$ ,  $P<0.05$ ) y los niveles HbA1c (*Firmicutes/Bacteroidetes*  $r=-0.765$ ,  $P=0.012$ ; *Bifidobacterium*  $r=-0.573$ ,  $P<0.05$ ; *Firmicutes*  $r=-0.559$ ,  $P<0.05$ ; *Clostridium*  $r=0.452$ ,  $P<0.05$ ). Mediante, un análisis de regresión múltiple que incluyó todos los grupos bacterianos analizados se encontró que solo la reducción en el número de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* estuvo asociado al aumento de los niveles de glucosa plasmáticos ( $P<0.05$ ,  $\beta=-0.476$ ,  $R^2=0.587$ ; y  $P=0.012$ ,  $\beta=-0.687$ ,  $R^2=0.539$ , respectivamente) mientras que niveles

más altos de HbA1c estuvieron asociados con una disminución del cociente *Firmicutes/Bacteroidetes* ( $P<0.001$ ,  $\beta=-1.047$ ,  $R^2=0.781$ ) y un aumento en el número de *Clostridium* ( $P=0.016$ ,  $\beta=0.867$ ,  $R^2=0.499$ ). Tras el análisis de marcadores de estrés oxidativo como los NEFA y el isoprostano, hemos encontrado diferencias significativas en los valores de NEFA entre ambos grupos de estudio ( $p=0,03$ ). Tras realizar análisis de correlaciones, encontramos que en el grupo de diabéticos existe una correlación positiva entre los valores de NEFA y el número de enterococos ( $r=0,80$ ,  $p=0,02$ ) y una negativa con la cantidad de Bifidobacterias ( $r= -0,54$ ,  $p=0,04$ ). Con respecto a los valores de isoprostano, se encontraron correlaciones positivas con el número de *Firmicutes* ( $r=0,81$ ,  $P=0,01$ ), *Fusobacterias* ( $r=0,71$ ,  $P=0,03$ ) y *Bacteroides* ( $r= 0,71$ ,  $P=0,04$ ) y negativa con el número de enterobacterias ( $r=-0,71$ ,  $p=0,04$ ).

#### Conclusiones:

Ningún otro trabajo ha publicado previamente la asociación de marcadores de estrés oxidativo con la microbiota intestinal en relación a DM1. Se necesitan más estudios que nos permitan conocer el rol que juega la microbiota intestinal en el estrés oxidativo o viceversa.

#### P1/d2d3-079

##### FORMAS DE DEBUT EN DM1: IMPLICACIÓN A MEDIO PLAZO

E. Martínez Cuevas, E. Lizarralde Atristain, G. Grau Bolado, A. Vela Desojo, A. Rodríguez Estévez, I. Rica Etxebarria

Hospital Universitario de Cruces-UPV/EHU, Barakaldo, Bizkaia

La cetoacidosis diabética (CAD) es una situación aún frecuente al debut de la DM1 en pacientes pediátricos. Numerosas sociedades científicas, incluyendo la ISPAD y la SEEP, han llevado a cabo campañas de concienciación para intentar prevenirla.

#### Objetivo:

Conocer la prevalencia de CAD al debut en pacientes pediátricos entre 1997-2013, en un hospital terciario. Estudiar si existe relación entre su presencia y la evolución posterior de los pacientes.

#### Pacientes y Metodología:

Recogida retrospectiva de datos: CAD al debut o no, y gravedad de la misma; edad, sexo, antropometría, sintomatología, datos del ingreso, UI/k/día de INS (al alta y evolución hasta 24 meses), HbA1c (debut y evolución hasta 24 meses) y existencia de periodo de remisión ( $HbA1c<7\%$  y dosis de  $INS<0,3$  UI/k/día). Comparación de variables en

función de presencia o no de CAD y estudio de la prevalencia de CAD con el paso del tiempo.

#### Resultados:

210 pacientes (49% mujeres) diagnosticados a los  $8,3\pm 3$  años, con una duración de síntomas de  $33\pm 2$  días e ingreso durante  $8,7\pm 3,2$  días. El 36% presentaron CAD (41% leve/35% moderada/23% grave). El 19% ingresan en CIP. Prevalencia de fase de remisión: 26% a los 6 meses, 14% al año y 5% a los 18 meses. La HbA1c del debut no se correlaciona con las HbA1c posteriores. Subgrupo con  $HbA1c>13\%$  ( $n=85$ ): mayores, más desnutridos, clínica más prolongada y dosis de INS superiores, pero no diferentes del resto en la evolución posterior de la enfermedad. Subgrupo con CAD ( $n=75$ ): mayor desnutrición, ingreso más prolongado, mayor HbA1c al debut y a los 6 meses, necesidades superiores de INS (al debut y posteriormente) y menor proporción de periodo de remisión. El subgrupo con CAD grave tiene mayor edad que el resto. La prevalencia de CAD al debut no ha variado al comparar dos periodos de tiempo (1997-2004 vs 2005-2013).

#### Conclusiones:

La CAD aparece en el 36% de los debuts de DM1 en nuestro medio, prevalencia estable desde el 1997. Su aparición se relaciona con una peor evolución clínica de la enfermedad a corto plazo. Las formas más graves de CAD se han dado en pacientes de edad superior a 10 años.

#### P1/d2d3-080

##### DIABETES TIPO 1 Y ENCEFALITIS AUTOINMUNE, A PROPÓSITO DE UN CASO

MC. Temboury Molina<sup>1</sup>, M.L. Ruiz Falcó<sup>2</sup>, A. Duat Rodríguez<sup>2</sup>, C. López Ortego<sup>1</sup>, A. González Fernández<sup>1</sup>, L. Álvarez-Cuervo Suárez<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario del Sureste, Servicio de Pediatría, Madrid. <sup>(2)</sup>Hospital Niño Jesús, Madrid, Neurología Pediátrica

La encefalitis límbica es un raro proceso inflamatorio que afecta al hipocampo y la amígdala, que se consideraba paraneoplásico, aunque recientemente se han descrito casos asociados a Ac anti GAD65, en diabéticos tipo 1. Estos presentan Ac. IgG1, en sangre o en LCR, que reconocen la subunidad B1 del receptor GABA de la superficie neuronal, cuyo bloqueo produce alteraciones progresivas neuropsiquiátricas, disfunción de memoria y epilepsia refractaria.

Presentamos una niña de 13 años, diagnosticada a los 4 de DM tipo 1, con desarrollo psicomotor normal hasta los 8 años. A esta edad comenzó con crisis de ausencias, que un año después pasaron



a clonías faciales, crisis parciales complejas, de hipertonia y tónico-clónicas generalizadas, cada vez más graves y resistentes al tratamiento con múltiples antiepilépticos. Simultáneamente, presentaba dificultades escolares progresivas, deterioro cognitivo, agresividad y alteraciones graves de conducta (pegaba a la profesora, se desnudaba). El control de su diabetes se complicaba por hiperglucemias tras las crisis.

A los 11 años, el informe neurológico refiere el diagnóstico de esclerosis mesial hipocampal bilateral. Video EEG: anomalías intercríticas y 26 crisis temporales derechas y 4 tónico clónicas generalizadas. RNM: atrofia de ambos hemicampos, esclerosis temporal medial bilateral, disminución volumen de la cabeza hipocampo izquierdo, cambios de señal severas en el derecho. PET\_TAC: hipometabolismo temporal bilateral, mayor en lóbulo temporal derecho, que afecta a región mesial, polo temporal y neocortex. Evaluación neuropsicológica: deterioro cognitivo, disfunción ejecutiva, dificultad en control emocional e impulsos, alteraciones de memoria y conducta disocial. Por la mala evolución se derivó para cirugía de la epilepsia.

A los 12 años fue intervenida de lobectomía temporal derecha de 5 cm, con amigadalo hipocampectomía derecha. Tras esta, mejoraron las crisis y empeoró el cuadro psicótico. Biopsia operatoria: signos de encefalitis. LCR bandas oligoclonales. Se consideró autoinmune y se trató con megadosis de corticoides e inmunoglobulinas IV mensuales.

Desde el 2-3º ciclo de IgGIV, franca mejoría de la conducta, de escolaridad, memoria, cálculo y lenguaje, sin crisis. HbA1C 6.8%, microalbuminuria negativa, Ac antitiroideos y Ac antitransglutaminidasa negativos.

Es importante reconocer la encefalitis límbica en diabéticos, por su buena respuesta al tratamiento médico.

#### **P1/d2d3-081** **DIABETES MELLITUS TIPO I Y OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES**

*M. García Sánchez, A.J. Pérez-Aranda Redondo, M. de Toro Codes, G. Martínez Moya, C. Arenas Bermúdez, J. de La Cruz Moreno*

*Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén*

##### *Introducción:*

La diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) es considerada una patología de riesgo para desarrollar otras enfermedades autoinmunes como enfermedad tiroidea (ET) (1-5%) y enfermedad celíaca (EC) (1-10%).

##### *Objetivo:*

Describir los casos de DM 1 diagnosticados en nuestro hospital que asocian otras enfermedades autoinmunes.

##### *Material y Métodos:*

Estudio retrospectivo de los pacientes atendidos con DM tipo I y que asocian alguna otra patología autoinmune.

Variables analizadas: sexo, edad, antecedentes familiares, enfermedades autoinmunes asociadas, momento de aparición, clínica al ingreso y parámetros analíticos.

##### *Resultados:*

De 159 pacientes seguidos en consulta, se diagnosticaron 13 casos con patología autoinmune asociada (8.18%, el 6,29% EC y el 1,89% ET), con un predominio de mujeres (61,5% vs 38,5%). La edad media es  $6.77 \pm 4.2$  años. De ellos el 38,5% tiene antecedentes familiares. La presencia de enfermedad autoinmune asociada se detectó en el 23,1% de los casos antes del debut, en el 65,1% en el momento del mismo y en el 15,4% posteriormente. Todos los pacientes con ET estaban asintomáticos, siendo diagnosticados al debut por positividad de anticuerpos anti-TPO y antitiroglobulina. En el 70% de los pacientes con EC el diagnóstico se realizó por screening al momento del debut o en su seguimiento posterior; siendo portadores de HLA DQB1 0201-DQA1 0501 el 71,43%, sin que conste en el resto de los casos.

##### *Conclusiones:*

- En nuestra serie encontramos asociación con patología autoinmune en 8,17% de los casos, estos datos respaldan la recomendación de realizar cribado sistemático en todos los pacientes con DM tipo I.
- Encontramos una mayor coexistencia de ET y EC en el sexo femenino.
- No hemos encontrado asociación con otras patologías autoinmunes como Enfermedad de Addison, hepatitis autoinmune, gastritis autoinmune...
- El *screening* al debut de DM tipo 1 y periódicamente, permite un diagnóstico y tratamiento precoz en pacientes asintomáticos o paucisintomáticos.

#### **P1/d2d3-082** **CASO CLÍNICO DE ASOCIACIÓN DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES: ¿SÍNDROME POLIGLANDULAR?**

*R. Villamor Martín, C.M. Rivas Mercado, M.J. Ceñal González-Fierro, M. Sebastián Planas*

*Hospital de Móstoles, Servicio de Urgencias, Móstoles*

##### *Introducción:*

Los síndromes poliglandulares (SPA) abarcan un

grupo heterogéneo de enfermedades en las que las alteraciones genéticas ocasionan disfunción del sistema inmune, produciendo una alteración en diferentes glándulas endocrinológicas. En 1980 Neufeld y Blizzard desarrollaron la primera clasificación de los síndromes poliglandulares, distinguiéndose dos grupos: SPA tipo 1 (candidiasis crónica, hipoparatiroidismo crónico, enfermedad de Addison autoinmune) y SPA tipo 2 (enfermedad de Addison, enfermedad tiroidea autoinmune y/o diabetes tipo 1). Los tipos 3 (enfermedad tiroidea y otras enfermedades autoinmunes) y 4 (2 o más enfermedades autoinmunes órgano-específicas) fueron descritos posteriormente.

El SPA tipo 3 asocia enfermedad tiroidea autoinmune y diabetes tipo 1, anemia perniciosa, vitíligo, alopecia u otras enfermedades autoinmunes.

#### Caso clínico:

Presentamos el caso de una paciente de 18 años que presenta debut diabético a los 2 años 6 meses con síntomas cardinales y cetoacidosis grave. Dos años después, inicia dolor e inflamación de tobillo derecho y posteriormente de rodilla izquierda, por lo que es diagnosticada de artritis crónica juvenil oligoarticular, con anticuerpos antinucleares positivos, motivo por el que inicia tratamiento con Ibuprofeno y Metotrexato. Diecisiete meses más tarde, inicia clínica compatible con hipotiroidismo, confirmándose tiroiditis autoinmune con anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina positivos e iniciándose tratamiento sustitutivo. A la edad de 13 años y 9 meses se objetiva en sucesivas analíticas anemia macrocítica asociando leucopenia y trombopenia, siendo diagnosticada de anemia megaloblástica de origen multifactorial con anticuerpos antifactor intrínseco negativos e iniciándose tratamiento con vitamina B12. En la actualidad la paciente porta dispositivo de infusión continua de insulina, con buen control glucémico; en los últimos 2 años no ha presentado ningún brote de artritis, por lo que está en fase de retirada de tratamiento con Metotrexato; presenta un hipotiroidismo de muy difícil control, requiriendo numerosos cambios de dosis; buen control de anemia perniciosa, tratada con vitamina B12 intramuscular mensual y ácido fólico.

#### Discusión:

El caso clínico que presentamos, si bien, podría encuadrarse dentro del síndrome poliglandular autoinmune tipo 3, parece, no obstante, un cuadro clínico más amplio que asocia cuatro enfermedades autoinmunes hasta el momento: hipotiroidismo por tiroiditis autoinmune, diabetes tipo 1, artritis idiopática juvenil y anemia perniciosa.t

#### P1/d2d3-083

### COMPLICACIÓN INFRECUENTE EN LA DIABETES INFANTIL: CATARATA DIABÉTICA

A. Cardeno Morales, C. Sánchez González, M. Andrades Toledo, E. García García

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

#### Introducción:

Los síntomas visuales tienden a aparecer a una edad más temprana y progresan más rápidamente en diabéticos. En concreto la catarata diabética es una complicación poco común en la diabetes infantil con una prevalencia de aproximadamente un 1%. Sólo un pequeño porcentaje de niños diabéticos desarrollan catarata.

Presento los dos casos de catarata diabética infantil que se han diagnosticado en nuestro centro hospitalario en los últimos 15 años:

#### Resumen caso clínico:

##### CASO CLÍNICO 1

Varón 12 años.

Prepúber.

Tiempo de evolución de diabetes: 10 años.

Control metabólico previo: pésimo, glicosiladas 10-14%.

Mecanismo de producción: crónico.

##### CASO CLÍNICO 2

Mujer 14 años

Púber.

Tiempo de evolución de diabetes: 6 meses.

Control metabólico previo: óptimo, en fase de luna de miel, glicosiladas 5-6%.

Mecanismo de producción: agudo, hiperglucemia previa al diagnóstico.

#### Conclusiones:

- La catarata diabética tipo 1 está frecuentemente asociada a pacientes con una larga historia de pobre control metabólico.

-Incidir en el interés de un buen control metabólico para evitar complicaciones.

-Importancia de la revisión oftalmológica al diagnóstico en aquellos casos de hiperglucemia prolongada previa al diagnóstico.

-La catarata puede ser un síntoma inicial de diabetes en niños con catarata de etiología desconocida y por ello deben ser interrogados sobre los síntomas clásicos de la enfermedad y realizar control glucémico en estos casos.

	CASO 1 VARON 12 AÑOS	CASO 2 MUJER 14 AÑOS
SITUACIÓN PUBERAL	PREPÚBER	PÚBER
TIEMPO DE EVOLUCIÓN DIABETES	10 AÑOS	6 MESES
CONTROL METABÓLICO PREVIO	PESÍMO, GLICOSILADAS 10-14%	ÓPTIMO, EN FASE DE LUNA DE MIEL, GLICOSILADAS 5-6%
MECANISMO DE PRODUCCIÓN	CRÓNICO	AGUDO: HIPERGLUCEMIA PREVIA AL DIAGNÓSTICO

P1/d2d3-084

## CONVULSIONES E HIPONATREMIA EN PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 1: ALERTA AL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME POLIGLANDULAR TIPO II

E. Castro Resende <sup>1</sup>, M. Nascimento <sup>2</sup>, R. Saborido Fiaño <sup>3</sup>, G. Novoa Gomez <sup>4</sup>, L. Loidi <sup>5</sup>, J. Barreiro Conde <sup>6</sup>

<sup>(1)</sup> Departamento de Endocrinología - Hospital Central do Funchal, Portugal. <sup>(2)</sup> Serviço de Pediatria - Hospital Pedro Hispano. <sup>(3)</sup> Servicio de Pediatria - Complejo Hospitalario y Universitario de Santiago de Compostela. <sup>(4)</sup> Servicio de Pediatria, Complejo Hospitalario y Universitario de Ourense. <sup>(5)</sup> Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. <sup>(6)</sup> Unidade de Endocrinología Pediátrica, Complejo Hospitalario y Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela

### Introducción:

El Síndrome Poliglandular autoinmune (SPA) tipo II o Síndrome de Schmidt se caracteriza por la presencia de enfermedad de Addison en combinación con enfermedad tiroidea autoinmune y/o diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Afecta aproximadamente a 5 de cada 1.000.000 personas, siendo su prevalencia superior en el sexo femenino con una incidencia máxima entre los 20 y 60 años.

### Caso clínico:

Niña de 8 años, diagnosticada a los 3 años de DM1 y portadora de sistema de perfusión continua de insulina, que inicia cuadro de cuatro días de evolución caracterizado por dolor abdominal, dolor muscular, vómitos e hipoglucemias. Acude al servicio de Urgencias Pediátricas donde presenta episodio de crisis convulsiva tónico-clónica generalizada detectándose glucemia de 330 mg/dL y sodio sérico de 111 mEq/L. Se realiza TAC craneal que no evidencia alteraciones. Posteriormente se analizaron niveles plasmáticos de cortisol que fueron indetectables con cifras de ACTH >1250 pg/ml, 11-desoxicortisol indetectable y 17-OH progesterona 0,06 ng/ml. La renina plasmática fue superior a 500 mcUI/ml con aldosterona inferior a 9 pg/ml. El test de estimulación con ACTH evidenció valores de cortisol basal y a los 60 minutos < 1 ug/dL. Se inició tratamiento con hidrocortisona y fludrocortisona.

El estudio de autoinmunidad fue positivo para anticuerpos anticorteza suprarrenal y negativo para anticuerpos antitiroideos, anticélulas parietales gástricas y antitransglutaminasa. El estudio genético del gen AIRE evidenció la mutación (NM\_000383.2:C.1411C>T(p. Arg471Cys) (rs7403920) en heterocigosis.

### Conclusión:

Este caso destaca no sólo por su peculiar presentación, sino también por la rareza del diagnóstico

del SPA tipo II en este grupo de edad. La mutación del gen AIRE en homocigosis es responsable del SPA tipo I, y diversos autores relacionan dicha mutación en heterocigosis con la predisposición a enfermedades autoinmunes lo que podría explicar las manifestaciones clínicas que presenta esta paciente. (No se ha descrito en la literatura la asociación de esta mutación con el síndrome clásico Schmidt).

P1/d2d3-085

## HIPOGLUCEMIA AUTOINDUCIDA EN ADOLESCENTE DIABÉTICO

S. Conde Barreiro <sup>1</sup>, J.I. Perales Martínez <sup>2</sup>, A. Beisti Ortego <sup>2</sup>, M. Ferrer Lozano <sup>2</sup>, B. González Pelegrín <sup>1</sup>, R. Rubio Abella <sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Centro de Salud de Barbastro, Huesca. <sup>(2)</sup> Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza

### Introducción:

Para los pacientes afectados de diabetes mellitus de tipo 1 (DM1), la adolescencia supone a menudo una época de cambios físicos y emocionales que pueden dar lugar a un peor control de la enfermedad.

### Caso clínico:

Niño de 14 años de edad afecto de DM1, que durante la última noche de un campamento de niños diabéticos manifiesta después de la cena síntomas leves de hipoglucemia que no mejoran a pesar de la administración de hidratos de carbono de absorción rápida por parte de sus compañeros de habitación. Al preguntarle afirma haberse administrado una dosis de 15 UI de insulina aspártico (siendo su dosis habitual de 3 UI), junto a 14 UI de insulina glargina (dosis habitual). Glucemia capilar: 78 mg/dL. Se traslada a la sala de enfermería, donde se colocan placas de gel helado en el lugar de inyección y se canaliza vía venosa periférica, constatando glucemia venosa de 49 mg/dL, con constantes vitales normales. Se calcula factor de sensibilidad a la insulina: 80 mg/UI y se administran 30 ml de glucosa 33% en bolo lento, alcanzando glucemia de 197 mg/dL. Se continúa perfusión con suero glucosado para mantener glucemia según controles (137-159 mg/dL durante las 3 horas siguientes). Posteriormente presenta tendencia a la hiperglucemia, suspendiendo la perfusión de suero glucosado y manteniendo controles de glucemia cada 30 minutos, alcanzando un valor máximo de 308 mg/dL a las 8 horas de la administración de insulina, y volviendo a su pauta habitual en la mañana siguiente. Al preguntarle sobre la causa de la sobredosificación, el niño admitió realizarla por haber sufrido un rechazo amoroso por parte de una de las niñas del campamento, sin conocer la potencial gravedad de la dosis administrada.

### Conclusiones:

En los pacientes afectados de DM1, los cambios emocionales propios de la adolescencia a menudo dan lugar a un peor manejo de la enfermedad, que puede manifestarse en ocasiones como episodios de hipoglucemia autoinducida.

### P1/d2d3-086

#### UTILIDAD DEL TEST DE CLARKE EN EL NIÑO Y ADOLESCENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

V. Sánchez Escudero, A. González Vergaz, M. Fernández Fernández, C. Román India, B. García Cuartero

Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid

### Introducción:

El mal control metabólico y las hipoglucemias frecuentes en pacientes con DM T1 se relacionan con aumento del riesgo cardiovascular.

### Objetivo:

Analizar la utilidad del test de Clarke para despistaje rápido de hipoglucemias en la consulta de diabetes infantil.

### Materiales/Métodos:

Pacientes diagnosticados de DM T1 que acudieron a consulta en dos semanas consecutivas en diciembre 2013.

Se utilizó el test validado de Clarke (Hipoglucemia desapercibida). Datos analizados con SPSS13.0

### Resultados:

43 pacientes: edad media: 13 años (6,4-20); 52.3% varones; 50% Tanner V, 14%prepuberales; tiempo medio de evolución de diabetes 6,8 años (0.4-16); HbA1C 7.6% (6.2-9.4 %). Terapia bolo basal: MDI 31 (72.1%) vs ISCI 12 (27.9%)  
Test de Clarke (Tabla1).

Test de Clarke	MDI	ISCI	
1. Presencia de síntomas con hipoglucemia	Siempre	58.1%	33.3%
	A veces	41.9%	66.7%
2. Pérdida de algún síntoma con hipoglucemia		25.8%	16.7%
	Nunca	54.8%	83.3%
3. Hipoglucemia grave SIN pérdida de conciencia (últimos 6 meses)	1 ó 2	16.1%	8.31%
	≥ 1/mes	19.6%	8.3%
	Nunca	71%	100%
4. Hipoglucemia grave CON pérdida de conciencia (último año)	1	22.6%	0%
	3-5	6.4%	0%
	Nunca	9.7%	8.3%
	1-3	38.7%	66.7%
5. Frecuencia de hipoglucemias CON síntomas (último mes)	2-3/sem	29%	16.7%
	≥4/sem	22.6%	0%
	Nunca	35.5%	9.1%
	1-3	38.7%	47.7%
6. Frecuencia de hipoglucemias SIN síntomas (último mes)	2-3/mes	19.4%	2.5%
	Casi diaria	6.5%	9.1%
	60-69 mg/dl	38.7%	58.3%
7. Nivel de glucemia con el cual empiezan a notar síntomas	50-59 mg/dl	35.5%	41.7%
	<49 mg/dl	8.1%	0%
	Algunas veces	80.6%	7.5%
8. Predicción por síntomas del nivel de glucosa	Siempre	0%	8.3%

### Conclusiones:

- Las hipoglucemias forman parte del día a día del paciente con DM1 siendo las formas graves sin/

con pérdida de conciencia muy frecuentes en pacientes en tratamiento con MDI y excepcionales en tratados con ISCI.

- La predicción por síntomas del nivel de glucosa es inexacta

- El dintel de glucemia para notar síntomas es más bajo en tratados con MDI

- La utilización sistemática del test en pacientes con diabetes permite, de forma rápida, detectar aquellos con mayor riesgo de hipoglucemia y tomar medidas adecuadas para la prevención del riesgo cardiovascular.

### P1/d2d3-087

#### NIVELES DE 25 HIDROXI-VITAMINA D2d3 EN DIABETES TIPO 1 Y SU RELACIÓN CON MARCADORES DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y DE RIESGO CARDIOVASCULAR

E. Palomo Atance, M.E. Gourdet, M.J. Ballester Herrera, E. Martín Campagne, M.J. Sánchez Fernández, Giralt Muiña

Hospital General Universitario de Ciudad Real, Servicio de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Ciudad Real

### Introducción:

Se ha postulado que niveles bajos de vitamina D se relacionan en la diabetes tipo1 (DM1) con un aumento de la resistencia a la insulina y de las complicaciones vasculares.

Objetivos: establecer la prevalencia de déficit de vitamina D en un grupo de pacientes pediátricos con DM1 y su correlación con distintos marcadores de resistencia a la insulina y de riesgo cardiovascular.

### Material y Métodos:

Estudio transversal y observacional, recogiendo los datos de forma prospectiva según muestreo no aleatorizado consecutivo. Se incluyen pacientes diagnosticados de DM1 menores de 18 años seguidos en nuestra consulta. Variables recogidas: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal y de cadera, niveles de 25 hidroxil vitamina D2d3 (25 OH D2d3) con fecha de extracción, dosis de insulina y tasa estimada de disposición de glucosa (TeDG), tensión arterial, hemoglobina glicosilada plasmática y perfil lipoproteico. Se analizan los datos con el programa SPSS.

### Resultados:

Se recogen 90 pacientes, el 27,8% muestran 25 OH D2d3 < 20 ng/ml. Los pacientes con 25 OH D2d3 < 20 ng/ml presentan valores significativamente mayores de IMC (0,81 DE ± 1,54 vs 0,62 DE ± 1,23; p 0,03) y de perímetro abdominal (0,96 DE ± 1,76 vs 0,81 DE ± 1,27; p 0,01) respecto al resto. Igualmente, presentan mayores necesidades de insulina en UI/kg/día (1,05 ± 0,34 vs 0,92 ± 0,22; p 0,02)



y menores valores de la TeDG ((9,67 mg/kg min  $\pm$  1,55 vs 9,88 mg/kg min  $\pm$  0,9; p 0,01) respecto al resto. Del perfil lipoproteico, se observa correlación negativa entre la 25 OH D2d3 y los triglicéridos (coeficiente de correlación -0,630; p 0,02).

#### Conclusiones:

1. En nuestra población de pacientes con DM1 se encuentra una prevalencia elevada de insuficiencia de vitamina D.
2. Se observa relación entre niveles bajos de vitamina D y elevación del IMC, del perímetro abdominal y de niveles de triglicéridos, así como con el aumento de la dosis de insulina y la disminución de la TeDG.
3. Son necesarios más estudios para conocer las repercusiones a largo plazo que puede tener la insuficiencia de vitamina D en pacientes con DM1.

#### P1/d2d3-088

### DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN PEDIATRÍA: UNA REALIDAD EMERGENTE EN NUESTRO MEDIO. PRIMEROS CASOS DESCRITOS

I. Díez López, A. Sarasua Miranda, I. Lorente Blazquez

Sección Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Álava. Sede Txagorritxu. Vitoria

El diagnóstico de obesidad cada vez más grave en edades precoces de la vida ha experimentado un gran incremento epidemiológico a nivel mundial en las últimas décadas y en particular en nuestro país y en algunos colectivos. Muchas de las complicaciones metabólicas (SM) y cardiovasculares tienen sus orígenes durante la infancia y se relacionan estrechamente con la presencia de resistencia a insulina (RI), la cual asocia complicaciones: esteatosis hepática, disfunción endotelial, síndrome de ovario poliquístico (SOPQ), dislipemia, prediabetes, DM2, y asma. Hasta la fecha no se han descrito en nuestro medio DM tipo 2 en la infancia asociada a obesidad.

#### Objetivo:

Estudiar dentro de nuestra cohorte de niños obesos seguidos en el Hospital la prevalencia de RI y DM tipo 2.

#### Material y Métodos:

Estudio retrospectivo de la cohorte de niños obesos de la Consulta (2000-12). IMC > P97 (Orbegozo 2004). Realización de TTOG (criterios ADA) y criterios de la IFD 2007 de SM. Estadístico descriptivo IBM SPSS 18.0

#### Resultados:

250 casos inicialmente seleccionados. 54 % (n=135) niñas 46% (n=115) niños. Edad primera consulta:

10.1  $\pm$  2,2 (6-17). Peso y talla al nacimiento: 92% PAEG, 2,7% PEG, 5,4% MEG. IMC (Kg/m<sup>2</sup>) media Z-score +2.8, con DS 0.75 [2-8.5]. Tanner I (61%); T2-4 (35%) T5 (4%). Obesidad grado I (44%), grado II (46%), grado III (7%) severa/mórbida (3%). TTOG intolerantes 30/250 (12%), criterios SM 12/250 (5%) y DM tipo 2 2/250 (0.8%). Descripción casos (se aporta iconografía)

Caso 1: ♂ 12a7m. X-fragil (+). PEG disarmónico. Debut glucosa 580 mgr/dl Insulinemia 29 mcU/ml HbA1c: 11,8%. HLA DR3/DR4 (-/-). Ac GAD/IAA (-) Requiere insulinoterapia intensiva (glargina-lispro) + metformina. IMC inicial +4.3 SDS. Pérdida de peso a +2.2 SDS. Actual tratamiento ejercicio + metformina.

Caso 2: ♀ 13<sup>a</sup>8m. PEG disarmónico. Debut glucosa 385 mgr/dl Insulinemia 33 mcU/ml HbA1c: 10.6%. Requiere insulinoterapia intensiva (glargina-glisulide) + metformina. HLA DR3/DR4 (-/-). Ac GAD/IAA (-) IMC inicial +3.4 SDS. Pérdida de peso a +2.8 SDS. Actual tratamiento ejercicio + metformina + ensayo liraglutide.

#### Conclusiones:

La obesidad infantil en nuestro medio ha alcanzado tal prevalencia e intensidad que da a lugar a casos de DM tipo 2, ya descritos en otros colectivos de edad y regiones.

#### P1/d2d3-089

### UTILIDAD DE LA PROTEÍNA LIGADORA DE HORMONAS SEXUALES COMO MARCADOR PRECOZ DE INSULINRESISTENCIA EN ADOLESCENTES MUJERES

M. Murillo Valles, M. Granada Ybern, P. Ventura, J. Bel Comós

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Servicio de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Barcelona

#### Introducción:

En los últimos años se sugiere que la proteína ligadora de hormonas sexuales (SHBG) podría tener otra función biológica además de regular los niveles de las hormonas sexuales, implicándola en la homeóstasis de la glucosa. Estudios clínicos asocian niveles bajos de SHBG con insulinresistencia (IR) sugiriendo una habilidad predictiva de DM2.

#### Objetivo:

Valorar en mujeres adolescentes la relación de la SHBG con marcadores de IR e hiperandrogenismo y el IMC.

#### Metodología:

Estudio observacional transversal sobre una muestra de 30 adolescentes mujeres con edad media de 14,4 años (12-18 años) y 3,1 años de media de

evolución desde menarquia, que consultan por alteraciones menstruales (63%) o hirsutismo (escala de Ferriman-Galwey). Se realizó análisis bioquímico y hormonal en fase folicular del ciclo menstrual. Se descartaron motivos que pudieran alterar el nivel de SHBG. Se consideró significativa  $p < 0,05$ .

#### Resultados:

La media de SHBG fue de  $31 \text{ nmol/L} \pm 16,1 \text{ nmol/L}$  (vn: 32-128 nmol/L). El nivel de SHBG se correlacionó de manera inversa (Rho de Spearman) con el IMC-DE ( $r: -0,61$ ;  $p < 0,01$ ), insulina ( $r: -0,55$ ;  $p < 0,01$ ), índice HOMA ( $r: -0,53$ ;  $p < 0,05$ ), índice de andrógenos libres (FAi) ( $r: -0,81$ ;  $p < 0,01$ ) y grado de hirsutismo ( $r: -0,38$ ;  $p < 0,05$ ). El estudio de regresión lineal múltiple, tras realizarse la transformación logarítmica del SHBG, mostró al índice HOMA como única variable independiente de variabilidad del SHBG ( $p < 0,001$ ).

El 50% de pacientes presentaron sobrepeso u obesidad ( $\text{IMC} > 25$ ). Se separaron a las pacientes en dos grupos según tuvieran normopeso o sobrepeso/obesidad ( $n: 15/15$ ); observándose diferencias significativas (U de Mann-Whitney) en ambos grupos en SHBG ( $39,3 \text{ nmol/L}$  vs  $22,6 \text{ nmol/L}$ ;  $p < 0,005$ ), FAi ( $4,4\%$  vs  $11,1\%$ ;  $p < 0,005$ ) y HOMA ( $2,3$  vs  $5,9$ ;  $p < 0,05$ ).

#### Conclusiones:

Estos resultados sugieren que durante la adolescencia se puede encontrar una relación inversa entre la SHBG con IR, IMC e hiperandrogenismo, con una mayor disminución del SHBG e incremento del HOMA en casos de sobrepeso/obesidad. El hecho de que el HOMA se comportase como factor independiente de variabilidad de la SHBG avalaría la hipótesis de esta hormona pudiera ser un marcador precoz de IR.

#### P1/d2d3-090

##### OBESIDAD Y DIABETES A PROPÓSITO DE UN CASO

Cerdan Oncala, R. Ruiz Cano, M.LI. Gonzalez Castillo, M. Doyle Sanchez, L. Garcia Villaescusa, A. Saez Sanchez

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (CHUAB)

#### Introducción:

El aumento de la obesidad ha incrementado en algunos países, los casos de DM tipo 2 en edad pediátrica. Estos pacientes tienen un riesgo mayor de padecer complicaciones que los adultos con DM2. Presentamos el caso de una paciente con obesidad y diagnóstico de diabetes.

#### Caso clínico:

Niña de 10 años que presenta hiperglucemia en

ayunas. Asocia polidipsia sin otra clínica. Antecedentes familiares de DM tipo 2 en rama paterna y hermano con DM tipo I. No otros antecedentes de interés.

En la exploración presenta obesidad troncular, con IMC de 28,3; (+4 SDS). Perímetro de cintura  $> p97$ . Resto normal.

Se completa estudio con test de tolerancia oral de glucosa que muestra una glucemia a los 120 min de 200 mg/dl. HbA1C 6,6%, insulina basal 41.4 microU/ml, peptido C 0,9 ng/ml, autoinmunidad negativa, incluyendo ac antiinsulina, anticélulas beta, y antiGAD. Análisis genético para diabetes tipo MODY 2 y 3 negativo.

Se insiste en la realización de dieta y ejercicio, iniciando tratamiento con Metformina. Control evolutivo, con disminución de IMC y HbA1c  $< 7\%$ . Tras cinco años de seguimiento, presenta clínica cardinal, glucemia  $> 200$  en ayunas y HbA1c 13.3%, por lo que iniciamos insulino terapia. Tras 2 meses de tratamiento; asintomática con cifras aceptables de glucemia y HbA1c 7.4%

#### Conclusión:

Aunque la epidemia de obesidad infantil está produciendo un aumento de DM tipo II, en nuestro país representa una forma minoritaria. La evolución hacia la necesidad de insulino terapia, al contrario que en adultos, es más rápida, como en el caso de nuestra paciente.

#### P1/d2d3-091

##### MUTACION EN EL GEN DE LA INSULINA; UNA RARA CAUSA DE DIABETES NEONATAL PERSISTENTE

MM. Roman del Rio<sup>1</sup>, B. Jimenez Crespo<sup>2</sup>, C. Perez Serralvo<sup>2</sup>, D. Mora Navarro<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Costa de La Luz, Huelva. <sup>(2)</sup> Hospital Juan Ramon Jimenez, Huelva

#### Introducción:

La diabetes neonatal (DN) se caracteriza por la aparición en el primer mes de vida de hiperglucemia que precisa insulina durante al menos 2 semanas. La incidencia estimada es 1/400.000 RN.

#### Caso clínico:

Neonato de 24 días de vida remitido a nuestro centro desde hospital comarcal por objetivarse hiperglucemia moderada en contexto de proceso febril. AP: RNT 40 semanas, oligoamnios en tercer trimestre, PN 2420 (P2, -2DS) Longitud 45cms (Evolución: A su ingreso se inicia tratamiento con insulina rápida iv a 0.01U/Kg/h precisando aportes hasta 0.09U/Kg/h durante 12 días. En los días su-

cesivos se inicia insulina subcutánea (inicialmente detemir a 0.15UI/Kg/d). Ante la sospecha de DN se solicita estudio genético que mostro una mutación no descrita previamente en heterocigosis en el exon 2 del gen de la insulina (INS) (c.128G>A) (p.Cys43Tyr) que no fue evidenciada en ninguno de los progenitores. Actualmente la paciente tiene 13 meses y presenta un adecuado control metabólico (ultima HbA1C 7.8%) con escasas hipoglucemias y buen desarrollo psicomotor. Recibe tratamiento con insulina subcutánea (detemir en 2 dosis y AAR) a 0.4UI/Kg/d

#### Conclusiones:

- La diabetes neonatal persistente es una entidad poco frecuente que cursa con hiperglucemia crónica severa debida a insulinoopenia no autoinmune que se diagnostica en el primer mes de vida
- El retraso del crecimiento intrauterino suele ser un dato frecuente en neonatos con diabetes neonatal persistente lo que sugiere un importante rol de la insulina en el desarrollo fetal.
- El estudio genético en la diabetes neonatal juega un papel primordial de cara a decidir el tratamiento mas adecuado y/o consejo genético.
- No existe un consenso claro en cuanto a manejo terapéutico (tipo insulina y pautas) a utilizar en pacientes con DNP debidas a mutación en el gen INS debido a su escasa frecuencia.

#### P1/d2d3-092

### PREVALENCIA DE LAS MUTACIONES GCK Y HNF1A EN UNA COHORTE DE NIÑOS ESPAÑOLES DIAGNOSTICADOS DE DIABETES MONOGÉNICA

J. Guerrero-Fernández <sup>1</sup>, A.C. Barreda Bonis <sup>1</sup>, L. Salamanca Fresno <sup>1</sup>, A. Gómez Núñez <sup>2</sup>, I. González Casado <sup>1</sup>, A. Campos Barros <sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario La Paz, Servicio de Endocrinología Pediátrica, Madrid. <sup>(2)</sup> INGEMM, IdiPAZ, UAM y CIBERER (U753), Instituto Carlos III, Hospital Universitario La Paz, Madrid

#### Introducción:

El diagnóstico de la diabetes monogénica tipo MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) está basado en criterios clínicos: aparición temprana, hiperglucemia no insulino dependiente, ausencia de autoinmunidad y herencia dominante.

#### Objetivos:

Establecer la correlación genotipo-fenotipo en una cohorte de pacientes pediátricos diagnosticados de diabetes tipo MODY.

#### Pacientes y Métodos:

Recogida retrospectiva de pacientes pediátricos menores de 18 años con el diagnóstico de hiper-

glucemia en cualquiera de sus formas y que cumplían los criterios clínicos de MODY. En todos ellos se analizaron, mediante HMR (*High Resolution Melting*) y secuenciación, las secuencias codificantes y reguladoras conocidas de los genes GCK y HNF1A, y se revisaron las historias clínicas.

#### Resultados:

Se detectaron mutaciones en 18/59 casos (25,4%), 15 de los cuales (83%) se correspondían con alteraciones en GCK (dos de ellas no descritas previamente), y 3/59 (16%) en HNF1A. La historia familiar de hiperglucemia estaba presente en todos los casos, en al menos 2 generaciones y con un mínimo de 3 miembros afectados. El antecedente de diabetes gestacional se recogió en el 44,4 % de los casos. Ninguno de los probandos tuvo hipoglucemia o diabetes neonatal. El peso neonatal promedio y la altura fueron de 2.900g (0.4 DE) y 47,7 cm (0.8 DE) respectivamente. Al momento del diagnóstico se recogieron los siguientes datos: IMC en  $0,13 \pm 0,94$  DE, HbA1c media de  $6,1 \pm 0,7$  %, péptido C  $1,3 \pm 0,7$  ng/ml, insulina / glucosa de  $0,25 \pm 0,20$  y HOMA de  $1,53 \pm 1,44$ . La sobrecarga oral de glucosa reveló hiperglucemia en ayunas en el 18,7%, alteración de tolerancia a la glucosa en el 6,3 % de los pacientes y ambas en el 43,8 %. En todos los casos la autoinmunidad resultó negativa y la necesidad de insulina solo se constató en un caso con mutación en HNF1A (p.Arg229Gln, exón 3).

#### Conclusiones:

Al igual que en otros estudios, las mutaciones en GCK representan mas del 75% de los casos de diabetes MODY en la población española. De igual forma, ninguno de los pacientes presentó complicaciones diabéticas asociadas hasta el momento.

#### P1/d2d3-093

### ¿LA IMPORTANCIA DE MONITORIZAR PERFIL GLUCÉMICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS TRATADOS CON L-ASPARRAGINASA?

E. Pozo García, I. Hernandez Sanjuan, M. Rivero Falero, C. Tripodi, J.M. Rial Rodriguez, C. Notario Mc Donnell

Servicio de Hematología del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife

#### Introducción:

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la leucemia aguda más frecuente en la infancia. Con una tasa de curación de hasta el 75% de los casos el tratamiento consiste en una fase de inducción, consolidación y mantenimiento. En la fase de inducción es frecuente el uso de corticoides y quimioterápicos, como L- asparraginasa, que producen resistencia a la insulina a nivel periférico y disminuyen

la secreción de insulina pancreática así como el número de receptores de insulina respectivamente. Por todo ello es necesaria una adecuada monitorización del perfil glucémico en estos pacientes y un tratamiento precoz para mejorar el control metabólico.

#### Caso clínico:

Mujer de 134/12 años diagnosticada de LLA. Al ingreso peso 45 Kgs (p25-50), Talla 152 cms(p10-25). IMC 19,4 kg/m<sup>2</sup> (p25-50). Tanner: A2M3P3. Menarquia a los 12 años. Tras 5 días del inicio de la fase de inducción con dexametasona y L-asparaginasa endovenosa comienza con pérdida de peso de hasta 4 kilos, poliuria y polidipsia constatándose hiperglucemias en ayunas (máxima 343 mg/dl), hemoglobina glicosilada 7,5% y fructosamina 382 micromol/L. Dado que presenta glucemias capilares >450 mg/dl con cetonemia positiva (sin acidosis) inicia tratamiento con insulina regular endovenosa (máxima 0,2UI/kg/h) para posteriormente cambiar a pauta en múltiples dosis con insulina basal y análogos de acción rápida subcutánea (máxima 0,9 UI/Kg/día).

Precisa 3 meses insulino terapia subcutánea y tras normalización glucémica se retira progresivamente con adecuado control metabólico. Al alta anticuerpos frente a decarboxilasa del ácido glutámico y frente a proteína tirosina fosfatasa negativos.

#### Conclusiones:

Es ya conocido los mecanismos por los que agentes quimioterápicos como L-asparaginasa y corticoides producen hiperglucemia en los pacientes afectos de Leucemia Linfoblástica Aguda por lo que debemos monitorizar el perfil glucémico a dichos pacientes. Dado las cifras de glucemias de nuestra paciente comenzamos tratamiento con insulina endovenosa para luego cambiar a pauta en múltiples dosis de insulina subcutánea, con duración máxima de 3 meses. Según la literatura el uso de metformina es segura y efectiva en la edad pediátrica, así reduciríamos el uso de insulina y sus complicaciones asociadas.

#### P1/d2d3-094

### SÍNDROME DE INSULINORESISTENCIA TIPO A DEBIDO A MUTACIÓN DEL GEN DEL RECEPTOR DE INSULINA

P. Ros Pérez<sup>1</sup>, E. Colino<sup>1</sup>, N. Lacámara<sup>1</sup>, V. Grasso<sup>2</sup>, F. Barbetti<sup>3</sup>, J. Argente<sup>4</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid. <sup>(2)</sup> Bambino Gesù Childrens Hospital, IRCCS, Rome, Italy. <sup>(3)</sup> Department of Experimental Medicine and Surgery, University of Tor Vergata, Rome, Italy. <sup>(4)</sup> Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Investigación la Princesa,

Universidad Autónoma de Madrid, CIBERobn, Madrid

#### Introducción:

Los síndromes monogénicos de insulino-resistencia sin lipodistrofia son infrecuentes. Se caracterizan por un amplio espectro fenotípico, incluyendo: síndromes de Donohue (leprechaunismo), Rabson-Mendenhall e insulino-resistencia Tipo A. Presentamos un caso de resistencia a la insulina tipo A, debido a una mutación en el exón 19 del gen del receptor de insulina (INS-R). Destacamos la correlación genotipo-fenotipo, así como la dificultad del manejo terapéutico y morbilidad asociada.

#### Paciente y Métodos:

Adolescente de 12 años y 8 meses remitida por hiperinsulinismo basal (231 µUI/ml). Natural de China y adoptada a los 9 meses de edad, sin antecedentes familiares ni personales. Refería episodios compatibles con hipoglucemias cuando espaciaba la ingesta (> 3-4horas), con recuperación inmediata tras la ingesta sin constar. No asociaba clínica cardinal de diabetes. Inició la pubertad a los 10 años con progresión normal y sangrado vaginal único a los 11,6/12 años, con amenorrea secundaria posterior. En el examen físico destacó: talla de 160 cm (+ 0,7 DE), peso de 58,8 Kg (+0,8 DE) e IMC de 22,9 kg/m<sup>2</sup> (+ 1,2 DE). Acantosis nigricans manifiesta en cuello, axilas e ingles, estadio puberal Tanner IV-V con clitoromegalia e hipoplasia mamaria bilateral. Sin hirsutismo, hipertrofia muscular ni lesiones en mucosa oral. En la analítica se objetivó una glucemia e insulinemia basal de 95 mg/dl y 266 µUI/ml, respectivamente, así como hiperandrogenismo ovárico y criterios de diabetes en la SOG y HbA1c (Tabla 1). Se estudiaron los 22 exones del gen INS-R mediante secuenciación directa (3700 ABI). Se detectó una mutación, en heterocigosis, en el residuo 1131 (1158 incluyendo el péptido señal) del dominio tirosín quinasa (exón 19), ya descrita como patogénica y crucial para la actividad catalítica del INS-R. Se inició tratamiento con metformina con respuesta inicial parcial, tanto del control glucémico como del hiperandrogenismo.

Tabla 1: determinaciones analíticas

	BASAL	SOG* (120 min)
▪ Glucemia (mg/dl)	95 /70	272
▪ Glicohemoglobina (VN % : 4,5 – 6,3 ) (VN IFCC: 25.7 - 45.4 mmol/mol )	6,5 (IFCC: 47)	
▪ Insulinemia (µUI/ml) (VN: 0 - 25)	257/266	1772
▪ Testosterona total (VN 14-76 ng/dl)	349	
▪ Índice andrógenos libres (VN < 4,5)	49,8	
▪ Δ4Androstendiona (VN 0,4-3,3 ng/ml)	> 10 (0,4-3,3)	
▪ 17 OH Progesterona (VN< 2 ng/l)	2,13	
▪ DHEAS (VN 35-430 mcg/dl)	55,21	
▪ SHBG (VN 18-114 nmol/L)	24,3	
▪ FSH (mU/ml) & LH (mU/ml) & 17βEstradiol (pg/ml)	2,7 & 6,4 & 44	

\*SOG: sobrecarga oral de glucosa (75g)



### Consideraciones finales:

- 1.- Se destaca la elevada morbilidad del síndrome de resistencia a la insulina tipo A, así como la ausencia de una terapia satisfactoria.
- 2.- El estudio molecular informa del pronóstico y la supervivencia, factores ligados a la función residual del receptor.

### P1/d2d3-095

#### LECCIONES DE LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA INTERSTICIAL (MCGI) EN EL CONTROL GLUCÉMICO DE LA DIABETES NEONATAL EN TRATAMIENTO CON SULFONILUREAS

MA. Santos Mata<sup>1</sup>, A. M. Lechuga Sancho<sup>2</sup>, N. Martínez Espinosa<sup>3</sup>, L. Castaño González<sup>4</sup>, F.J. Macías López<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital SAS Jerez. *Pediatría, Jerez de la Frontera, Cádiz.* <sup>(2)</sup> Hospital Puerta del Mar. *Cádiz.* <sup>(3)</sup> C.S; San Benito, Jerez de la Frontera. <sup>(4)</sup> Hospital de Cruces, Barakaldo

#### Introducción:

El tratamiento de la diabetes neonatal sensible a sulfonilureas, es su administración en dos o tres dosis diarias. Dicho tratamiento mejora y facilita su control, pero no evita oscilaciones glucémicas que frecuentemente pasan inadvertidas.

#### Objetivo:

Comparar la administración de sulfonilureas en dos o tres dosis diarias, y con su administración una hora antes de la ingesta.

#### Paciente y Métodos:

Paciente varón con 8 meses diagnosticado de DN por mutación en heterocigosis del exón 1 del gen KCNJ11( p.Arg201His, c602G>A). Se monitorizó la glucemia intersticial mediante el sensor ciego iPRO2 durante 7 días con cada una de las modalidades de posología, sin variar la dosis diaria/kg. Comparamos el número total de hiperglucemias y el área de la curva por encima de 140 mg/dl, el número total de hipoglucemias, y el área bajo la curva por debajo de 70 mg/dl, y los rangos de glucemia diaria como indicador de la variabilidad glucémica. Las lecturas de sensores se realizaron con al menos 2 meses de separación entre una y otra, y se compararon solo cuando a lo largo de la semana había un número superior a 1500 lecturas, con al menos 3 calibraciones/día.

#### Resultados:

En nuestro paciente, manteniendo una HbA1c entre 5,5 y 5,7%, la dosificación en tres dosis diarias, disminuye los episodios de hipoglucemias, pero no modifica significativamente las hiperglucemias, que ocurren principalmente en el periodo postprandial. Su administración en tres dosis, una hora antes de

las principales comidas, disminuye significativamente las hiperglucemias (en número y duración) ( $p=0.0029$ ), erradica totalmente las hipoglucemias (ninguna hipoglucemia en los 7 días de monitorización), y mejora significativamente la variabilidad glucémica ( $p=0.017$ ).

#### Conclusiones:

En los pacientes con DN en tratamiento con sulfonilureas, las cifras de HbA1c, no son el mejor indicador de control glucémico.

La administración de sulfonilureas en tres dosis disminuye significativamente las hipoglucemias, y si se administran una hora antes de la ingesta, las erradica.

La administración de sulfonilureas en tres dosis solo ayuda a disminuir las hiperglucemias si se administran una hora antes de la ingesta

La administración de sulfonilureas una hora antes de la ingesta disminuye significativamente la variabilidad glucémica diaria

### P1/d2d3-096

#### SÍNDROME DE DONOHUE, A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Vela Desojo, M. Ortiz Espejo, R. Martínez Salazar, A. Rodríguez Estévez, L. Castaño González, I. Rica Echevarría

Hospital Universitario de Cruces, UPV/EHU, CIBERER, Barakaldo, Vizcaya

El síndrome de Donohue es una enfermedad autosómica recesiva producida por mutaciones en el gen del receptor de la insulina (gen INSR). La mayoría de los pacientes mueren antes del año de vida.

#### Caso clínico:

Niña de 3 años afecta de este síndrome cuya situación actual es estable. Embarazo sin problemas. Cesárea por falta de progresión del parto. PN: 2070 gr. Al mes hipertrofia de clítoris y lanugo. Estudio de hiperandrogenismo normal.

A los 8 meses remitida a neurología por hipotonía, refieren fenotipo toscó. Entre los 10 y 11 meses comienza con varios ingresos de larga duración en UCIP por bronquiolitis. Fenotipo: hipertricosis generalizada, mamilas hipertróficas, clitoromegalia, acantosis nígricans, abdomen globuloso, laxitud. Analíticamente hipoglucemias alternando con hiperglucemias, con valores muy elevado de Insulina (168-11430  $\mu$ U/ml) y péptido C (3-250 ng/ml). Tras poner presión positiva nocturna cesan los ingresos. A los 11 meses se palpa masa abdominal y se realiza ecografía en la que se objetiva aumento del

tamaño de ambos ovarios (7,2-60,6 cc). Primera dentición precoz con esmalte dentario defectuoso.

A los 10 meses se realiza estudio del gen INSR. La paciente presentó una heterocigosis combinada en los exones 2 y 3 consistente en c.[425G>A];[c.877T>C]. Ninguna de las alteraciones había sido descrita previamente. A los padres, abuela y tíos paternos portadores se les ha realizado estudio con sobrecarga oral de glucosa y estudio del perfil lipídico siendo normales en todos.

Escaso panículo adiposo y talla baja pero el crecimiento es mantenido y aumento en la maduración ósea en más de un año

El fenotipo no ha variado desde los 10 meses de vida. Desde el punto de vista metabólico está estable sin requerir ninguna intervención terapéutica, anda, manipula correctamente.

#### Comentarios:

- Es una patología rara pero es importante conocerla para llegar al diagnóstico y confirmación genética.
- Creemos que la asistencia respiratoria en los primeros meses ha jugado un papel fundamental en el hecho de que siga viva a los 3 años de edad.
- A pesar de la alteración del receptor los niveles elevados de insulina son los responsables de muchas características de la enfermedad.

#### P1/d2d3-097

### DIABETES TIPO MODY 2 DE DIAGNÓSTICO PRECOZ Y EXÓSTOSIS MÚLTIPLE HEREDITARIA

MM: Hawkins Solís, A. Alcalde de Alvaré, J. Yebra Yebra, M. Royo Gómez, A. Sancho Martínez, M. Pacheco Cummani

Hospital Infanta Sofía San Sebastián de los Reyes, Madrid

En la diabetes MODY los pacientes suelen tener una edad al debut menor de 25 años, su herencia es autosómica dominante y no necesitan insulina en los 5 años posteriores al diagnóstico. Existen 7 genes implicados. En la diabetes MODY 2 el defecto se encuentra en el gen de la glucokinasa que provocan menor actividad fosforiladora. Raramente presenta síntomas y no necesita tratamiento específico, excepto en el embarazo. Presentan una secreción de insulina en respuesta a glucosa retardada y un menor incremento de glucógeno hepático.

Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de Diabetes tipo Mody 2 en el primer año de vida que presenta asociada una Exostosis Múltiple Hereditaria.

#### Caso clínico:

Embarazo y Parto normales.

EG 39+2 s. PRN 3150 gr. LRN 48 cm. PCRN 35.5 cm. Madre 22 años. Osteocondromatosis múltiple. Mutación p.Leu656Serfs\*2 gen EXT1 (exostosis múltiple hereditaria)

Diabetes Mody tipo 2 (desde los 20 años) insulina durante el embarazo. Mutación c1270C>T (pHys-424Tyr en el exon 10 de la glucokinasa).

Hipotiroidismo subclínico autoinmune.

Abuela materna Diabetes tipo 2, estudio genético no compatible con MODY, tratamiento con ADO.

Hermanos de la madre, no diabetes ni genética de Mody.

1 mes: Glucosa 106 mg/dl HbA1c 4.7 % Insulina 1.61 µUI/ml Péptido C 0.19 ng/ml Ac. Antimicrosomales 75.30 UI/ml anti GAD Positivo (5.75 U/ml) anti Insulina Negativo U/ml anti células beta de los islotes pancreáticos Positivo. Mutación c.659G >T (p.Cys220Phe) en heterocigosis en el gen GCK.

12 meses: HbA1c 6.4 % Insulina 0.98 µUI/ml Péptido C 0.38 ng/ml anti GAD negativo anti Insulina negativo, anti células beta de los islotes pancreáticos Positivo tenue.

SOG: Glucosa basal 171 mg/dl, Glucosa 30´ 180 mg/dl, Glucosa 60´ 191 mg/dl, Glucosa 120 164 mg/dl, Insulina 30´ 11.99, 60 min 11.20, 120 11.9 µUI/ml.

16 meses: Glucosa 109 mg/dl Insulina 1.96 µUI/ml Péptido C 0.33 ng/ml Ac. Antitiroideos y Ac Antimicrosomales negativos

Ac. anti gliadina negativo, ATG negativo, anti GAD negativo, anti insulina negativo, anti células beta de los islotes pancreáticos positivo débil.

Mutación p.Leu656Serfs\*2 gen EXT1 (exostosis múltiple hereditaria).

Se trata con dieta exenta de azúcares refinados y posteriormente dieta por raciones. Mantiene glucemias 100 -142 mg/dl.

#### P1/d2d3-098

### SÍNDROME DE PEARSON Y ENDOCRINOPATÍA ASOCIADA

L.Salamanca Fresno <sup>1</sup>, F. J. Rodríguez Contreras <sup>1</sup>, A. C. Barreda Bonis <sup>1</sup>, J. Guerrero Fernández <sup>1</sup>, F. J. Climent Alcalá <sup>2</sup>, I. González Casado <sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario La Paz, Servicio de Endocrinología Pediátrica, Madrid. <sup>(2)</sup>Hospital Universitario La Paz, Servicio de Pediatría General y Patología Crónica, Madrid

#### Introducción:

Las alteraciones del DNA mitocondrial, como los síndromes de Pearson y Kearns-Sayre, presentan

cuadros clínicos solapados y pueden asociar endocrinopatía, aunque rara vez al inicio del cuadro. Se describe un caso de síndrome de Pearson que desarrolla dos endocrinopatías poco frecuentes: insuficiencia suprarrenal y diabetes mellitus.

#### *Caso clínico:*

Varón diagnosticado en periodo neonatal de anemia sideroblástica, trombopenia, neutropenia e hiperlactacidemia mantenida. Desarrolla tubulopatía de Fanconi, insuficiencia pancreática exocrina, hipertransaminasemia, colestasis, así como retraso motor y ponderoestatural llamativo. Se demostró la presencia de una delección de DNA mitocondrial de 6 Kb, siendo diagnosticado de síndrome de Pearson. Como alteraciones endocrinas presenta transitoriamente hipoparatiroidismo con normocalcemia, hipertirotoxicidad y niveles disminuidos de IGF-1 e IGFBP-3.

A los 3 años comienza con cuadro de insuficiencia suprarrenal primaria, con anticuerpos antiadrenales negativos, que precisa tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y 9 $\alpha$ -fluorhidrocortisona. 6 meses después se detectan cifras mantenidas de glucemia pre y postprandial en rango de diabetes. Anticuerpos anti-IA2 y anti-GAD65 negativos, HbA1c 6,2%.

Presenta una gran sensibilidad a la insulina, con hipoglucemias frecuentes y severas tras dosis mínimas de análogos de acción rápida, por lo que se maneja exclusivamente con dosis bajas de análogos de acción lenta, logrando aceptable control glucémico.

#### *Discusión:*

Muy pocos casos de síndrome de Pearson desarrollan diabetes mellitus, probablemente porque pocos superan la primera infancia. Otra enfermedad del DNA mitocondrial, el síndrome de Kearns-Sayre, incluye más frecuentemente diabetes e insuficiencia suprarrenal. Los casos de síndrome de Pearson que superan los primeros años suelen desarrollar progresivamente signos y síntomas de síndrome de Kearns-Sayre.

## **Metabolismo y Nutrición**

### **P1/d2d3-099**

#### **OBESIDAD MÓRBIDA Y ESCASA PROGRESIÓN DE VOLUMEN TESTICULAR**

MP. Bahillo Curieses <sup>1</sup>, F. Hermoso López <sup>2</sup>, G. Díaz Soto <sup>1</sup>, P.J. Agón Banzo <sup>1</sup>, E. Ortega Vicente <sup>1</sup>, L.M. Fiqueroa Ospina <sup>1</sup>

(<sup>1</sup>) Servicio Pediatría.Endocrinología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario Valladolid, Valladolid.

(<sup>2</sup>) Servicio de Endocrinología, HCUV, Valladolid

#### *Introducción:*

La obesidad infantil se asocia a diversas complicaciones que pueden perpetuarse en la edad adulta. Es un hecho conocido que la obesidad reduce los niveles de testosterona en varones adultos a través de varios mecanismos, siendo la obesidad por sí misma una causa conocida de hipogonadismo secundario.

#### *Caso clínico:*

Paciente de 13 años 5 meses con obesidad (IMC 42,82 kg/m<sup>2</sup>), de instauración progresiva desde los 6 años. Antecedentes familiares: Padre IMC 37 kg/m<sup>2</sup>, diabetes 2 e hipertensión arterial. Madre IMC 19,85 kg/m<sup>2</sup>. Múltiples antecedentes de obesidad. Exploración física: Peso 123,3 kg, talla 169,7 cm (+1.1 DS), IMC 42,82 kg/m<sup>2</sup>(+7 DS), perímetro cintura 132 cm, perímetro cadera 131 cm, TA 131/63. Acanthosis *nigricans* axilar y cervical, estrías abdominales, acné facial, adipomastia, genitales externos testes 8 cc, vello pubiano estadio III, resto normal. Exploraciones complementarias: Hemograma normal. Bioquímica sanguínea: ácido úrico 7,6 mg/dl, resto normal. S.O.G glucemias normales, insulina basal 20 uU/ml, pico 127,90 uU/ml, a los 120 minutos 70.85 uU/ml. HbA1c 5,6 %. TSH, T4 libre, cortisol, ACTH normales. Evolución. Realización inicial de tratamiento dietético establecido y ejercicio físico, con reducción de IMC a 37,7 kg/m<sup>2</sup> al año, edad ósea de 15 años 4 meses (E.c. 13 años 10 meses), con testes mantenidos en 10-12 cc, vello III-IV, pene 11 cm, ritmo de crecimiento 0,89 cm/año. Olfato normal. Se realiza test LHRH con LH basal 3,64 mUI/ml, pico 56.76 mUI/ml, FSH basal 3,83 mUI/ml, pico 12,04 mUI/ml, cariotipo 46 XY, testosterona total 2,42 ng/ml, androstenediona 4 ng/ml, 17 OH progesterona, DHEAS, IGF-1 normales, estradiol 9 pg/ml. Al año y medio de seguimiento: recaída de peso con IMC 40 kg/m<sup>2</sup>, testes 10-12 cc, vello IV, ritmo de crecimiento 0,2 cm/año. LH basal 5,63 mUI/ml, FSH basal 4,46 mUI/ml, PRL basal normal. Testosterona total 2,25 ng/ml, estradiol 13,42 pg/ml, Androstenediona 2,73 ng/ml.

#### *Conclusiones:*

La obesidad masculina se asocia a niveles bajos de testosterona plasmática, existiendo una asociación entre testosterona plasmática y sensibilidad a insulina y entre IMC y testosterona. El hipogonadismo secundario a obesidad mórbida se ha asociado a varios mecanismos y puede ser reversible con la pérdida ponderal.

### **P1/d2d3-100**

#### **PROYECTO DE PREVENCIÓN DE LA OBESIDAD INFANTIL**

JM. Rodríguez Lara <sup>1</sup>, C. Marzo Duque <sup>1</sup>, M.J. Asencio Marchante <sup>2</sup>, A. Buj <sup>2</sup>, C. Sánchez Garre <sup>3</sup>, N. Sanz Marcos <sup>4</sup>

(1) ICS.CAP Creu Alta, Sabadell, Barcelona. (2) CST. CAP Sant Llàtzer, Terrassa, Barcelona. (3) CST, Hospital de Terrassa, Terrassa, Barcelona. (4) Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona

#### *Introducción y Objetivos:*

La obesidad es una enfermedad frecuente, progresiva, costosa y nada equitativa. En España, el estudio ALADINO del año 2011 en niños y niñas de 6 a 9,9 años, muestra que la prevalencia de sobrepeso en niños es 26,3% y en niñas del 25,9% y en obesidad se encuentra en un 22% y un 16,2% respectivamente.

El objetivo del estudio es valorar la capacidad del Score POIM 2013© para predecir que neonatos tendrán un mayor riesgo de ser obesos durante la infancia.

#### *Métodos:*

Se está aplicando el POIM 2013 a los neonatos sanos de dos CAPs de Barcelona. El Score se calcula puntuando tres secciones: 1) Características socioculturales de la familia(4-27): el tipo de familia, nivel de formación académica de ambos padres, tipo de trabajo de los padres, presencia de hábitos tóxicos, sociopatías, enfermedades familiares, etc., 2) Características del periodo gestacional (1-7): patología durante la gestación, incremento ponderal y 3) Características del nacimiento (1-4), peso del neonato en DS según edad gestacional y sexo. Los neonatos se dividen en dos grupos, y de forma aleatoria, a uno de ellos se les ofrece los cuidados habituales del recién nacido sano y al otro grupo se añaden unas intervenciones seriadas (preclínicas y proactivas) adecuadas a cada edad. La valoración final será al cuarto año de vida.

#### *Resultados:*

Se han recogidos 96 recién nacidos sanos (59,8% varones) con un peso medio de  $3.323 \pm 0.416$  g. La media del Score ha sido de  $11.4 \pm 3.4$  y separadamente 1) sociocultural  $8.7 \pm 3.1$ . 2) gestacional  $2.2 \pm 0.08$  y neonatal  $0.6 \pm 0.1$ . NO se han encontrado relaciones entre el Score total y las características familiares, ni entre el Score total y el peso al nacimiento.

#### *Conclusiones:*

Este estudio preliminar es el primero que relaciona un nuevo SCORE con factores determinantes de obesidad. La obesidad infantil NO se puede predecir en el momento de nacer, sino que se va instaurando en los primeros años de vida. Por lo tanto es en estos primeros tres años de vida, "Lo antes posible" que vamos a realizar las intervenciones Proactivas y Preclínicas.

#### **P1/d2d3-101**

#### **EVALUACIÓN DE LA ATENCIÓN A NIÑOS OBE-SOS EN UN HOSPITAL TERCIARIO**

A. Garza Espí, C. Fuertes Rodrigo, P. Díaz Fernandez, M. Ferrer Lozano, G. Lou Frances, J.I. Labarta Aizpún

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

#### *Introducción y objetivos:*

Identificar la evolución clínica y analítica en niños obesos controlados ambulatoriamente al inicio, a los 6 y 12 meses de haber comenzado el seguimiento en consultas especializadas.

#### *Material y Métodos:*

Estudio retrospectivo con una muestra de 74 pacientes derivados a la consulta preferentemente dedicada a la obesidad en la Unidad de Endocrinología Pediátrica de un Hospital terciario entre los años 2010 y 2011. A partir de la historia clínica se han obtenido datos clínicos y analíticos realizando controles tras haber iniciado un tratamiento orientado al cambio de estilo de vida.

#### *Resultados:*

La edad media de los 74 pacientes fue de  $12,12 \pm 2,1$  años, con un inicio medio de la obesidad a los 7,1 años, con un Índice de masa corporal (IMC) inicial de  $29,79 \pm 4,1$  kg/m<sup>2</sup> (+ 2,9 SDS). El 86,5% de los pacientes presentaban antecedentes de obesidad en los padres. Al inicio de los controles presentaban cifras de insulínemia basal superiores a 15 µUI/mL el 93%, y un 63% índice HOMA >3, disminuyendo dichos porcentajes a los 12 meses sin objetivar diferencias significativas. Ninguno de nuestros pacientes cumplía criterios completos de síndrome metabólico en la edad pediátrica, pero un 70% presentaban alteración en algún criterio. El 54,4% de los pacientes continuaban acudiendo a controles al año de haber iniciado seguimiento, con un descenso significativo del IMC zScore ( $p < 0,000$ ), con respecto de los que no completaron el seguimiento.

#### *Conclusiones:*

La obesidad es hoy la enfermedad crónica más prevalente en la infancia y la adolescencia en nuestro medio, convirtiéndose en uno de los motivos de consulta más frecuentes en la práctica clínica pediátrica y en endocrinología infantil. La base del tratamiento debe implicar el cambio en el estilo de vida en el paciente y en su entorno familiar. Un alto porcentaje de los niños que consultan por obesidad presentan abandono del tratamiento convencional, siendo la adherencia el principal factor predictor de buena respuesta en nuestra serie. Es necesario mejorar dicha adherencia y así optimizar el rendimiento de la terapia, para disminuir el riesgo de futuras complicaciones debidas a la obesidad.



### P1/d2d3-102

#### INFLUENCIA DEL IMC DE LOS PADRES EN EL ÉXITO Y LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD EN NIÑOS OBESOS

L. Regueras Santos<sup>1</sup>, A. Díaz Moro<sup>2</sup>, C. Iglesias Blazquez<sup>1</sup>, R. Quiroga Gonzalez<sup>1</sup>, L.M. Rodriguez Fernandez<sup>1</sup>, J.A. De Paz Fernandez<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup> Complejo Asistencial Universitario de León, León.

<sup>(2)</sup> Centro de Salud de Cistierna. León. <sup>(3)</sup> Facultad de Ciencias de la actividad física y el deporte, Universidad de León, León

##### Introducción:

La obesidad en los progenitores es uno de los factores de riesgo de obesidad infantil, debido a la influencia familiar sobre la conducta alimentaria o a factores genéticos.

##### Objetivo:

Conocer si tener progenitores obesos influye en la respuesta y adherencia al tratamiento en niños obesos.

##### Material y Métodos:

Estudio analítico, prospectivo y longitudinal en niños obesos de 4-14 años, procedentes de la consulta de endocrinología infantil. Se determinó su IMC antes y 6 meses después de dar a sus padres pautas higiénico-dietéticas para el tratamiento de la obesidad. Se consideró éxito del tratamiento una disminución de 0,5 DS del IMC y adherencia acudir a la revisión semestral. Se determinó el IMC de los padres para identificarlos como obesos o no obesos (SEEDO). Para comparar las variables cualitativas obtenidas se realizó el test de la chi-cuadrado utilizando el programa estadístico SPSS V.8. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$

##### Resultados:

Se incluyeron en el estudio 100 niños (52 varones), edad media:  $9,9 \pm 2,7$  años y Z-Score del IMC:  $3,11 \pm ,98$ . Eran obesos 41 padres y 38 madres (59% tenían un o los dos progenitores obesos).

No acudieron a revisión 25 niños, el 64% de ellos tenían uno o ambos padres obesos. Si la madre no era obesa, aunque el padre lo fuera, la adherencia era mayor que si los dos padres estaban obesos ( $p=0,03$ ). La adherencia al tratamiento era peor si los dos padres eran obesos que si ninguno de los dos padres lo era ( $p = 0,04$ ).

El tratamiento tuvo éxito en 35 pacientes. Se comprobó que si la madre estaba obesa la posibilidad de éxito era menor que cuando ningún padre lo estaba ( $p=0,04$ ) y que cuando los dos padres lo estaban ( $p=0,05$ ).

##### Conclusiones:

Un alto porcentaje de niños obesos tienen padres o madres obesos. La madre tiene gran influencia en

la adherencia de estos niños a las pautas higiénico-dietéticas. Si la madre no es obesa la adherencia al tratamiento es mayor y, si la madre lo es, la probabilidad de éxito es menor

### P1/d2d3-103

#### PSEUDOTUMOR CEREBRI Y OBESIDAD EN NUESTRA POBLACIÓN INFANTIL. ¿ES UNA PATOLOGÍA MÁS FRECUENTE DE LO QUE PENSAMOS?

IP Fernández Viseras, F.J. Macias Lopez, M.A. Santos Mata, S. Rodríguez Lopez, G. Gutiérrez Aguilar, J. Ortiz Tardio

Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz

##### Introducción:

Con el incremento de la pandemia de la obesidad infantil, además de los problemas de salud ya conocidos, observamos que en nuestro medio se ha producido, un aumento de una patología descrita mayormente en adultos y muy poco frecuente en la infancia, como es el Pseudotumor Cerebri.

##### Material y Métodos / objetivos:

Se ha realizado un estudio retrospectivo analizando las características clínicas y evolutivas de 8 pacientes 5 mujeres (62%) y 3 varones (38%) diagnosticados de hipertensión intracraneal benigna, con edades comprendidas entre los 4 y 13 años con una edad media de 10,3 años en los últimos 5 años. El objetivo de nuestra comunicación es analizar los casos de Pseudotumor Cerebri en nuestra población infantil y su relación con la obesidad.

##### Resultados:

Al analizar las características clínicas de los pacientes obesos (62,5% del total), de los cuales 3 fueron mujeres y 2 hombres, encontramos que los antecedentes familiares, personales, desarrollo psicomotor y escolaridad eran normales en todos ellos. Destacar que en ellos las pruebas de resonancia magnética y/o TAC, así como la citoquímica del líquido cefalorraquídeo fue normal en el 100% de los casos, con una presión de salida superior a 25cm de H2O. En la clínica el grupo de los obesos, presentaban (100%) cefaleas, (40%) nauseas y/o vómitos, (100%) pérdida de agudeza visual, (100%) edema de papila bilateral y (20%) estrabismo. Como comorbilidades asociaban (60%) hiperinsulinismo, (20%) tolerancia alterada de la glucosa, (40%) esteatosis hepática y (40%) hipercolesterolemia.

##### Comentarios:

En nuestra población obesa infantil, además de las comorbilidades frecuentes que se asocian, hemos observado un incremento de una patología infrecuente como es el Pseudotumor Cerebri en los últimos 5 años. Se trata de un problema de salud grave

que nos obliga a realizar un diagnóstico precoz y tratamiento inmediato, ya que su complicación más importante puede ser el deterioro de la función visual.

#### P1/d2d3-104

### OBESIDAD INFANTIL. ESTUDIO DEL METABOLISMO FÉRRICO EN NUESTRA POBLACIÓN

IP Fernández Viseras, F.J. Macías Lopez, D. Gómez-Pastrana Durán, B. Ruiz De Zárate Sanz, M.A. Santos Mata, J. Ortiz Tardío

Hospital de Jerez, Cádiz

#### Introducción y objetivo:

Se ha comunicado un riesgo aumentado de déficit de hierro en niños obesos mediado por un aumento de la hepcidina sistémica que disminuye su biodisponibilidad. Como la hepcidina es liberada en parte por el tejido adiposo, el déficit de hierro podría estar en relación con el grado de obesidad central. Nuestro objetivo es analizar el estado del hierro en nuestra población infantil obesa y comprobar su relación con la obesidad central determinada por el perímetro abdominal (PA).

#### Material y Métodos:

Estudio retrospectivo de niños obesos (z-score del IMC>2). Se recogió el PA y en niños mayores de 6 años se calculó su z-score (PAz), según Moreno 1999. Se clasificaron a los pacientes según el grado de alteración del metabolismo del hierro en anemia ferropénica (disminución de la hemoglobina para su edad junto con ferropenia), ferropenia sin anemia (hierro sérico <60 mcg/dl, transferrina 390-410 mcg/dl, saturación <20%) y ferropenia latente (hierro <115 mcg/dl, transferrina 360-390 mcg, saturación <30%). Se estudió la relación de los distintos parámetros del metabolismo del hierro con el IMC y el PA. El análisis de las variables se realizó con el programa SPSS 17.0 considerando una asociación significativa para una  $p < 0.05$ .

#### Resultados:

Se incluyeron 85 pacientes (44.7% varones), con una edad media de 9.5 años (rango 1-13.7). Se identificó ferropenia latente en 51 pacientes (60%), ferropenia sin anemia en el 28.2%, anemia ferropénica en el 8.2%, siendo normal tan sólo en 3 pacientes. El grado de alteración del metabolismo del hierro tuvo una relación significativa con el PA ( $p=0.004$ ) y el con el PAz ( $p=0.0001$ ), pero no con el IMC ( $p=0.074$ ) ni con el IMCz ( $p=0.348$ ). Además, se encontró una correlación negativa del PA con el nivel de hierro ( $r = -0.248$ ;  $p=0.03$ ) y con la saturación ( $r = -0.341$ ;  $p=0.002$ ), y una correlación positiva del PA con la transferrina ( $r=0.275$ ;  $p=0.027$ ) y la capacidad de fijación ( $r=0.226$ ;  $p=0.049$ ). El IMC sólo tuvo una correlación significativa con la saturación ( $r = -0.252$ ;  $p=0.02$ ).

#### Conclusiones:

Encontramos una alta incidencia de alteraciones del metabolismo férrico en nuestra población de niños obesos estando relacionada con el grado de obesidad central.

#### P1/d2d3-105

### ¿SE PUEDE PREDECIR EL RIESGO DE DESARROLLAR OBESIDAD EN LA PRIMERA INFANCIA?

A. De Arriba Muñoz<sup>1</sup>, J. Pascual Terrel<sup>2</sup>, M. De Francisco Ruiz<sup>2</sup>, J. Asín Lafuente<sup>3</sup>, J.I. Labarta Aizpún<sup>1</sup>, I. Martínez Ruiz<sup>4</sup>

(<sup>1</sup>) Unidad Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Infantil Miguel Servet, Zaragoza. (<sup>2</sup>) Goodday Solutions SI, Zaragoza. (<sup>3</sup>) Departamento de Métodos Estadísticos, Universidad de Zaragoza, Zaragoza. (<sup>4</sup>) Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón, Universidad de Zaragoza, Zaragoza

#### Introducción:

Conocer en la población infantil el riesgo de desarrollar obesidad en el futuro es fundamental para poder implantar medidas preventivas y evitar el aumento de prevalencia de la obesidad en la edad adulta.

#### Materiales y Métodos:

Estudio de regresión logística de diferentes variables de composición corporal en una muestra de población normal compuesta por 122 varones y 120 mujeres seguidos longitudinalmente desde el nacimiento hasta la edad adulta. Se han utilizado datos estáticos como sus variaciones en diferentes periodos de tiempo (desde el nacimiento hasta los 3 años, valorados cada 3 meses) de las siguientes variables: peso, talla/longitud, talla sentada, índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal, pliegues grasos, perímetros cefálico/brazo/muslo, diámetro biacromial/bicrestal.

Tabla 1. Fórmula predictiva de desarrollo sobrepeso en mujeres y varones.

$$P(\text{sobrepeso}) = \frac{1}{1 + e^{-(25,4662 \times \text{imc}3 - 19,1074 \times \text{imc}2,75 - 3,3415 \times \text{talla}S1,5 - 10,9374 \times \text{wthip}0 + 2,6447 \times \text{pTri}0,75d025 + 1,6515 \times \text{talla}1,25 - 2,9011 \times \text{pBra}0,25 - 1,5789 \times \text{pCef}0,25 + 4,0726 \times \text{dBia}0,75d075 + 2,5140 \times \text{dBia}2)}} \quad \text{Mujeres}$$
$$P(\text{sobrepeso}) = \frac{1}{1 + e^{-(27,3543 + 27,9645 \times \text{dBia}0,75d025: \text{dBic}3d025 - 23,7834 \times \text{wthip}0,5d025: \text{talla}S1d025 + 4,8652 \times \text{dBic}1d1 + 12,2667 \times \text{pMus}2,75d025 - 7,8747 \times \text{dBic}0,5d025 - 34,3391 \times \text{pSub}2,25d025 + 48,9172 \times \text{pSub}2,25d025: \text{pMus}2,75d025 - 0,8233 \times \text{pMus}1,5d1 - 3,0773 \times \text{dBia}0,75d025 - 2,5331 \times \text{talla}S1,25d025)}} \quad \text{Varones}$$

e: función inversa del logaritmo (equivalente a 2.71828182846). IMC: índice de masa corporal. TallaS: talla sentada. wthip: waist-to-hip. pTri: pliegue tricriptal. pBra: perímetro de brazo. pCef: perímetro cefálico. dBia: diámetro biacromial. dBic: diámetro bicrestal. pMus: perímetro muslo. pSub: pliegue subescapular. dBiac: diámetro biacromial. IMC3: índice de masa corporal a los 3 años. pTri0\_75d025: diferencia del pliegue tricriptal a los 0.75 años y a los 0.25 años.

El umbral de sobrepeso ha sido establecido para cada instante temporal en función de los valores de IMC y perímetro abdominal de la muestra total cuando ambos eran mayores a +1DE.

*Resultados:*

Se han obtenido dos modelos predictivos, uno para mujeres y otro para varones capaces de expresar a los 3 años de edad la probabilidad de que un sujeto presente sobrepeso en su evolución (Tabla 1).

Las variables que mayor impacto tienen en la estimación del riesgo son el IMC a los 3 años en las mujeres, y en varones la interacción de la variación que presenta el pliegue subescapular entre los 2 años y 2 años-3 meses asociado a la diferencia existente entre el perímetro de muslo medido a los 2 años-6 meses y a los 2 años-9 meses.

Tales fórmulas presentan una sensibilidad del 92,13% para mujeres y un 91,86% para varones y una especificidad del 91,3% para mujeres y un 92,59% para varones.

*Conclusiones:*

1. Los estudios longitudinales aportan múltiples datos sobre el crecimiento y desarrollo de las poblaciones, que permiten diseñar modelos predictivos de sobrepeso/obesidad en edad adulta.
2. Se ha conseguido una fórmula con mucha sensibilidad y especificidad para cada sexo, predictiva del riesgo de desarrollar sobrepeso desde los 3 años de edad. Sin embargo, al tratarse de fórmulas complejas, son poco aplicables a la práctica clínica diaria, por lo que se está trabajando en la obtención de fórmulas más sencillas, procurando mantener la mayor fiabilidad estadística posible.

**P1/d2d3-106**

**PREVENCIÓN INTEGRAL DE LA OBESIDAD Y SOBREPESO EN NIÑOS DE 2 A 5 AÑOS**

*M. Alija Merillas, E. Cid París, Arriola Pereda, N. López Andrés, G. Galicia Poblet, P. Sevilla Ramos*

*Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara*

*Introducción:*

Evaluar la eficacia de un programa de prevención primaria del sobrepeso y obesidad, aplicado a una edad temprana. Se pretende conseguir cambios cualitativos en la dieta, y en la realización de actividad física continuada.

*Material y Método/Objetivos:*

Objetivo: introducir un estilo de vida saludable en la etapa preescolar como estrategia de prevención primaria de la obesidad infantil mediante abordaje familiar en el que se implique a todos sus miembros. Estudio prospectivo comunitario de intervención de

24 meses de duración (2011-2013). Muestra: Niños sanos (2-5 años), de ambos sexos, escolarizados en centros de educación infantil. Material: programa de 5 sesiones simultáneas de charlas para padres y juegos para niños en las que se abordan los siguientes temas: 1-Valoración inicial. 2-Desayuno. 3-Comidas. 4-Fruta y dulces. 5-Valoración final. Análisis estadístico mediante programa informático SPSS 19.

*Resultados:*

56 niños. El 42,3% varones. Edad media: 4 años y 1 mes. Ninguno presentaba sobrepeso u obesidad. El 84,6% de las madres tenían estudios superiores así como el 73% de los padres. De los 88,4% niños que desayunaban todos los días, el 38,46% lo hacía en el colegio y en días festivos el 53,8% en familia. Más del 90% tomaban leche en el desayuno. Tan solo el 19,23% tomaba fruta en el desayuno siendo el kiwi, ciruelas, fresas y naranjas las frutas menos apetecibles. Tras la charla aumentó el consumo de fruta un 69,2%. El consumo de bollos y galletas se redujo un 30,7%. Un 53,78% comenzó a tomar fruta a media mañana, reduciendo la toma de bebidas lácteas azucaradas y zumos artificiales. El 61,5% comían en el colegio. Tras la charla un 96,15% y un 88,46% comían y cenaban en familia en días festivos. Se aumentó el consumo de ensalada como guarnición un 80,77% siendo el tomate mejor aceptado que la lechuga. El consumo de chucherías disminuyó en un 65,39% a menos de 3 veces a la semana.

*Conclusiones:*

Objetivamos un aumento en la variedad de gustos respecto a una dieta sana y unos buenos hábitos saludables adquiridos que permitirán el día de mañana disminuir la prevalencia de obesidad en nuestra población de referencia.

**P1/d2d3-107**

**ALTERACIONES METABÓLICAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS Y FACTORES DE RESPUESTA INICIAL A TERAPIA DE REEDUCACIÓN CONDUCTUAL**

*L. Miñones Suárez, P. Floristán Resa*

*Hospital Reina Sofía, Tudela, Navarra*

*Introducción:*

La obesidad infantil se asocia con elevación de marcadores de riesgo cardiovascular y alteración del metabolismo hidrocarbonado identificables durante la edad pediátrica. Estrategias basadas en reeducación conductual de niños y adolescentes obesos han demostrado ser eficaces y existen factores que pueden influir en su éxito.

*Objetivo:*

Análisis descriptivo de una muestra de pacientes

diagnosticados de obesidad exógena. Análisis de factores que influyen en la respuesta inicial a terapia de reeducación conductual.

#### *Pacientes y Métodos:*

Estudio analítico, prospectivo de una cohorte de pacientes de entre 3 y 14 años, diagnosticados de obesidad exógena desde enero a junio de 2013, con IMC mayor de 2 desviaciones estándar (DE). Se registraron antecedentes de obesidad y DM2 en progenitores, parámetros antropométricos, bioquímicos (lípidos, índice HOMA) y cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos. Los pacientes fueron sometidos a reeducación de estilo de vida (alimentación adecuada y actividad física reglada), evaluando la respuesta pasados 6 meses.

#### *Resultados:*

Se incluyeron 20 pacientes (15 mujeres, 11 prepúberales). Constan antecedentes de obesidad en al menos un progenitor en el 70% de casos y de DM2 en el 60%. El 70% refirieron consumo insuficiente de lácteos y vegetales, el 80% consumían bebidas carbonatadas ó aperitivos dulces/salados diariamente. El 40% comían habitualmente fuera del ámbito familiar. La DE media del IMC (IMC-DE) fue de 3.85 (DE:1.53) y del perímetro abdominal 4.21 (DE:2.4). El tiempo medio de ganancia ponderal previo a la intervención fue de 4.3 años. La estratificación por edad mostró mayor adiposidad abdominal, descenso de HDLc y elevación del índice HOMA en el grupo de adolescentes, apreciando correlación positiva con el IMC-DE. Se observó descenso significativo del IMC-DE transcurridos 6 meses (pacientes respondedores) entre los preadolescentes (0.48;DE:0.32). Menor tiempo de evolución de obesidad, mayor actividad física e implicación familiar inicial predicen respuesta a la intervención, sin que ninguno de estos factores sea predictor independiente significativo en la muestra.

#### *Conclusiones:*

Los adolescentes obesos presentan mayor elevación en marcadores de riesgo metabólico respecto a preadolescentes, relacionada con la evolución prolongada de la excesiva ganancia ponderal. La reeducación conductual ofrece mejores resultados si se inicia durante la etapa escolar.

### **P1/d2d3-108**

#### **ANTIBIÓTICOS NATURALES: NUEVOS BIOMARCADORES DE OBESIDAD INFANTIL**

A. Prats Puig<sup>1</sup>, M. Gispert Saüch<sup>2</sup>, G. Carreras Badosa<sup>1</sup>, F. Díaz Roldán<sup>1</sup>, L. Ibáñez Toda<sup>3</sup>, J. Bassols Casadevall<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Girona, Girona. <sup>(2)</sup> Hospital Dr. Josep Trueta, Girona. <sup>(3)</sup> Hospital Sant Joan de Déu y CIBERDEM, Barcelona

#### *Introducción:*

El sistema inmune innato es una de las primeras líneas de defensa contra los patógenos invasores. Las alfa-defensinas (DEFA1-3), péptidos pro-inflamatorios y la proteína bactericida incrementadora de la permeabilidad (BPI), péptido anti-inflamatorio, son antibióticos naturales producidos por neutrófilos que están relacionados con la obesidad, diabetes tipo 2 y riesgo cardiovascular en adultos.

#### *Material y Métodos/objetivos:*

Nuestra hipótesis es que las alfa-defensinas y la BPI pueden ser nuevos biomarcadores de obesidad y riesgo cardiovascular en niños. Se investigaron las asociaciones de alfa-defensinas y BPI en plasma (ELISA) con el índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal, tensión arterial sistólica (TAS), grosor de la íntima media carotídea (GIMc), resistencia a la insulina (HOMA-IR) y adiponectina de alto peso molecular (APM) en una muestra de 250 niños sanos caucásicos prepúberales (126 niños y 124 niñas; edad media 7 años; 21% de niños con sobrepeso u obesidad). Finalmente, se estudió longitudinalmente en una muestra de los sujetos de estudio (n=89) las asociaciones de alfa-defensinas y BPI basales (a los 7 años de edad) con diversos parámetros metabólicos a los 10 años.

#### *Resultados:*

Mayores concentraciones de alfa-defensinas en plasma se asociaron con un perfil metabólico menos favorable en población pediátrica, con correlaciones positivas con el IMC, perímetro abdominal, TAS, GIMc y HOMA-IR, y negativas con la adiponectina de APM (todos entre  $r=0.191$  y  $r=0.377$ ;  $p<0.01$  y  $p<0.0001$ ). Se observaron correlaciones opuestas para la BPI: mayores concentraciones se asociaron con un fenotipo metabólico y cardiovascular más favorable, con asociaciones negativas con el IMC, perímetro abdominal, TAS, GIMc y HOMA-IR, y positivas con la adiponectina de APM (todos entre  $r=-0.124$  y  $r=-0.329$ ;  $p<0.05$  y  $p<0.0001$ ). En el estudio longitudinal, concentraciones plasmáticas de alfa-defensinas, pero no de BPI, a los 7 años de edad predijeron el IMC ( $\beta=0.189$ ,  $p=0.002$ ;  $R^2=0.847$ ) y el perímetro abdominal ( $\beta=0.241$ ,  $p=0.001$ ;  $R^2=0.754$ ) a los 10 años de edad.

#### *Conclusiones:*

Nuestros resultados sugieren que las alfa-defensinas y la BPI son nuevos biomarcadores de obesidad infantil. La detección precoz de concentraciones aumentadas de alfa-defensinas puede contribuir a predecir el incremento de peso, especialmente de tipo abdominal, en niños prepúberales.



## P1/d2d3-109

### IDENTIFICACIÓN DE ETIOLOGÍAS MONOGÉNICAS EN PACIENTES SIN ESTIGMAS POLIMALFORMATIVOS AFECTOS DE OBESIDAD GRAVE DE INICIO PRECOZ: MUTACIONES EN MC4R Y SÍNDROME DE BECKWITH-WIEDEMANN

GA. Martos Moreno <sup>1</sup>, C. Serra-Juhé <sup>2</sup>, L.A. Pérez-Jurado <sup>2</sup>, J. Argente <sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, IIS La Princesa, Servicio de Endocrinología, UAM, Departamento de Pediatría, ISCIII, CIBERObn, Madrid.

<sup>(2)</sup> Universitat Pompeu Fabra, Instituto de Investigación Hospital del Mar (IMIM), Genética, ISCIII, CIBERER, Barcelona

Las causas monogénicas de obesidad constituyen una minoría respecto al total de la prevalencia de esta enfermedad, caracterizándose generalmente por su inicio precoz y gravedad y siendo las más frecuentes las mutaciones en MC4R. Algunas de ellas, asociadas a síndromes polimalformativos con fenotipo atenuado, que requieren un seguimiento clínico específico, pueden pasar desapercibidas.

Evaluar la incidencia de obesidad de etiología monogénica en una cohorte de niños afectados de obesidad grave aparentemente no sindrómica (IMC > +3DE) de inicio precoz (< 5 años) (OB-G-IP).

En una cohorte de 173 pacientes con OB-G-IP se realizó la secuenciación directa del gen MC4R y la cuantificación de niveles de metilación en zonas de metilación diferencial entre alelos materno y paterno mediante MS-MLPA (*methylation specific multiple ligand probe analysis*), analizándose los loci H19, KCNQ1 (Sd. Beckwith-Wiedemann), SNRNP (Sd. Prader-Willi) y GNAS (pseudohipoparatiroidismo).

Se diagnosticaron tres pacientes afectados de mutaciones en MC4R, no descritas como SNPs previamente. Estos pacientes presentaban IMCs extremos (+5,8 a +6,8 DE), una talla entre +2 y +4 DE por encima de su teórico percentil de crecimiento genético, acompañada de pubarquia precoz en dos casos y una aceleración de la maduración esquelética entre +2,5 y +3 años, si bien la talla definitiva no fue muy superior a la diana, presentando alteraciones metabólicas menores (TABLA).

Se identificaron dos niñas que presentaban hipometilación de KCNQ1 (60 y 33%, respectivamente). Entre los criterios propuestos para el diagnóstico de Síndrome de Beckwith-Wiedemann, ninguno estaba presente en la paciente con mayor porcentaje de hipometilación, mientras que la segunda paciente presentaba una obesidad más grave (+8,58 DE cumpliendo sólo un criterio mayor (macrosomía pre/postnatal) y dos menores (polihidramnios gestacio-

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Diagnóstico	MC4R	MC4R	MC4R	SBW	SBW
Alteración genética	chr18: c.815C>T (P272L)	chr18: 58.039.356 T>C (H79R)	chr18: 58.038.977 G>T (F202L)	Hipometilación (60%) en KCNQ1	Hipometilación (33%) en KCNQ1
AF de obesidad	Madre (infancia)	Ambas ramas	Ambas ramas	Rama materna	Rama materna
Alteración genética padres	Madre (IMC 28 kg/m <sup>2</sup> )	Madre (IMC 28 kg/m <sup>2</sup> )	Padre (IMC 36 kg/m <sup>2</sup> )	-----	-----
Edad cronológica	6,84	14,00	7,50	7,84	8,33
Peso neonatal	+3,17 DE	-0,17 DE	+0,04 DE	-0,43 DE	+1,94 DE
Inicio de la obesidad	Primera infancia	4 años	5 años	5 años	1 año
Edad ósea	9 años 6 meses	17 años	10 años	7 años 3 meses	10 años
Raza	Caucásica	Caucásica	Negra	Caucásica	Caucásica
Sexo	Masculino	Masculino	Femenino	Femenino	Femenino
Pubertad	Tanner I	Tanner V	Tanner I	Tanner I	Tanner I
Pubarquia precoz	Sí	No recuerda	Sí	No	No
IMC	27,6 kg/m <sup>2</sup> (+6,50 DE)	35,01 kg/m <sup>2</sup> (+5,79 DE)	31,16 kg/m <sup>2</sup> (+6,80 DE)	26,10 kg/m <sup>2</sup> (+3,55 DE)	36,58 kg/m <sup>2</sup> (+8,58 DE)
Talla	143,6 cm (+4,29 DE)	169 cm (+1,06 DE)	131,4 cm (+1,64 DE)	139,7 cm (+0,91 DE)	139,8 cm (+2,27 DE)
Talla diana	176,2 cm (+0,10 DE)	170,7 cm (-0,81 DE)	159,55 cm (-0,30 DE)	169 cm (+1,35 DE)	162,1 cm (+0,15 DE)
B&P inicial	195,6 cm (+3,30 DE)	170,7 cm (-0,81 DE)	158,70 cm (-0,48 DE)	181,02 cm (+3,50 DE)	159,96 cm (-0,23 DE)
Talla definitiva	181,2 cm (+1,05 DE)	171,4cm (-0,72 DE)	No alcanzada	164 cm (+0,42 DE)	164,1 cm (+0,43 DE)
Glucosa basal (mg/dl)	102	102	91	78	89
Insulina basal (μU/ml)	15,0	10,2	18,1	16,0	16,3
HOMA	3,78	2,57	4,34	3,08	3,58
HbA1c	5,5%	5,6%	6,1%	5,2%	5,6%
Alteración del metabolismo HC	RI	AGA	RI/ HbA1c > 5,7%	RI	RI
Dislipemia	HDL <35 mg/dl	No	No	No	HDL <35 mg/dl
Otras alteraciones	Hiperuricemia	Esteatosis hepática Hiperuricemia	No	No	No

Abreviaturas: AF: Antecedentes familiares AGA: Alteración de la glucemia en ayunas; B&P: Predicción de talla adulta según el método de Bailey & Pinnau; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HDL: lipoproteína de alta densidad; HOMA: índice de resistencia a insulina; HC: hidratos de carbono; IMC: índice de masa corporal; RI: resistencia a insulina.

nal y edad ósea > +2 años sobre cronológica), insuficientes para el diagnóstico (Tabla). Ninguna de las dos mostró alteraciones ecográficas renales ni elevación de alfa-fetoproteína en la adolescencia, si bien estos estudios no se habían realizado en la edad de mayor riesgo de desarrollo tumoral (primera infancia).

La prevalencia de causas monogénicas infradiagnosticadas de OB-G-IP es considerable (2,9% en nuestra serie) y la estrategia diagnóstica propuesta puede contribuir a un seguimiento clínico más adecuado.

## P1/d2d3-110

### LA SHBG INTEGRA LA DISFUNCIÓN METABÓLICA Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN GESTANTES OBESAS

J. Bassols Casadevall <sup>1</sup>, P. Soriano Rodriguez <sup>2</sup>, A. Prats Puig <sup>1</sup>, G. Carreras Badosa <sup>1</sup>, L. Ibañez Toda <sup>3</sup>, A. Lopez Bermejo <sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> IDIBGI y Hospital Dr. Josep Trueta, Pediatría, Girona. <sup>(2)</sup> Hospital de Figueres, Figueres. <sup>(3)</sup> CIBERDEM y Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

#### Introducción:

La SHBG es la principal proteína transportadora de esteroides sexuales. Su producción esta regulada negativamente por insulina y monosacáridos. La concentración de SHBG aumenta entre las 16 y 27 semanas de gestación y se asocia negativamente con el índice de masa corporal (IMC) pregestacional y el incremento de peso durante el embarazo. Se desconoce su relación con parámetros de riesgo

cardiovascular en situaciones de obesidad gestacional.

#### Objetivo:

Estudiar las asociaciones de la SHBG circulante con parámetros endocrino-metabólicos y de riesgo cardiovascular en mujeres embarazadas con normopeso y con obesidad.

#### Materiales y Métodos:

Se estudiaron en el segundo trimestre de gestación 160 mujeres embarazadas aparentemente sanas (87 con normopeso y 73 con obesidad pregestacional y/o gestacional). Se recogió el valor del O'Sullivan (para excluir las diabéticas gestacionales) y se cuantificaron en ayunas la SHBG sérica junto con parámetros metabólicos: hemoglobina glucosilada (HbA1c), glucosa, péptido C, insulina, HOMA-IR, triglicéridos y adiponectina de alto peso molecular (APM); parámetros endocrinos: testosterona total y estradiol; y parámetros de riesgo cardiovascular: tensión arterial (TA) y proteína C-reactiva (PCR).

#### Resultados:

Menores concentraciones de SHBG se asociaron con mayor índice de masa corporal, glucosa basal, glucosa O'Sullivan, HbA1c, péptido C, HOMA-IR, triglicéridos, con menor adiponectina de APM ( $p < 0.01$  a  $p < 0.0001$ ) y con mayor TA y PCR. Estas asociaciones fueron especialmente significativas en mujeres con obesidad, las cuales presentaron concentraciones más bajas de SHBG comparadas con las mujeres con normopeso ( $p < 0.0001$ ). En análisis multivariante en gestantes obesas, la PCR ( $B = -0.377$ ,  $p < 0.001$ ;  $R^2 = 16.7$ ) y la TA ( $B = -0.255$ ,  $p = 0.030$ ;  $R^2 = 6.4$ ) se relacionaron con la SHBG circulante independientemente de parámetros metabólicos como la HOMA-IR y la HbA1c, y de parámetros endocrinos como la testosterona y el estradiol.

#### Conclusiones:

La SHBG está disminuida en gestantes obesas en asociación con un perfil cardiovascular menos favorable. Hipotetizamos que la SHBG pueda integrar la disfunción metabólica y el riesgo cardiovascular en gestantes obesas.

#### P1/d2d3-111

### REVERSIBILIDAD DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA Y MEJORA DE LAS ALTERACIONES METABÓLICAS ASOCIADAS A LA OBESIDAD INFANTIL TRAS REDUCCIÓN PONDERAL

A. Bartuci<sup>1</sup>, C. Bello<sup>2</sup>, S. Sirvent<sup>2</sup>, V. Barrios<sup>3</sup>, G. Martínez<sup>4</sup>, F. Hawkins<sup>4</sup>, J. Argente<sup>3</sup>, G.A. Martos-Moreno<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, IIS La Princesa, Servicio de Endocrinología, Ma-

drid.<sup>(2)</sup> Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, IIS La Princesa, Servicio de Radiodiagnóstico, Madrid.<sup>(3)</sup> Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, IIS La Princesa, Servicio de Endocrinología, ISCIII, CIBERobn, Madrid.<sup>(4)</sup> Hospital Universitario 12 de Octubre, Servicio de Endocrinología, Universidad Complutense, Departamento de Medicina, Madrid

Obesidad, resistencia a insulina (RI) y dislipemia predisponen al desarrollo de esteatosis hepática (EH).

Investigamos la incidencia de EH (diagnóstico ecográfico) entre 2009 y 2013, evaluando las características demográficas, fenotípicas y metabólicas de aquellos casos asociados a obesidad (OB-EH) basalmente (B; n=88) y en su primer control ecográfico (1C; n=25).

#### Analizamos:

Edad, sexo, raza, estadio puberal, IMC, composición corporal (DEXA) y distribución de grasa abdominal (resonancia magnética [RM], n=27). Glucemia e insulinemia basal o tras TTOG (1,75 g/kg, máximo 75g, n=54) e índices derivados (HOMA, WBISI); HbA1c; perfil lipídico, apoproteína-A1 y B, transaminasas, ácido úrico y 25-OH-vitamina D.

Se diagnosticaron 123 EHs en 254 exploraciones (49,2%) indicadas mayoritariamente por el Servicio de Endocrinología (60,2%) en pacientes obesos (70,2%).

La edad e IMC medios en OB-EH fueron  $12,07 \pm 2,81$  años y  $4,60 \pm 2,81$  SDS, respectivamente; 71,6% niños / 28,4% niñas y 61,2% puberales / 28,8% prepuberales. Predominaron las etnias caucásica (56,5%) e hispana (41,2%), sin diferencias entre ambos grupos étnicos en edad, IMC-SDS ni estadio puberal. Las prevalencias de dislipemia, insuficiencia de 25-OH-vitamina D y RI fueron 30%, 79,4% y 65,8% (HOMA medio 4,62) y la incidencia de dislipemia e insuficiencia de 25-OH-vitamina D frecuente en pacientes hispanos ( $p < 0,05$ ), como la de acantosis nigricans ( $p < 0,01$ ).

La OB-EH era mayoritariamente difusa (4 casos de EH-focal). El 40,5% presentaban hipertransaminasemia, con menores niveles de transaminasas en el sexo femenino y en pacientes prepuberales ( $p < 0,05$ ). Entre las OB-EH difusas, aquellas diagnosticadas ecográficamente como moderadas-graves (31,8%) acompañaban menor WBISI y HDL ( $p < 0,05$ ); mayores GOT ( $p < 0,05$ ), GPT ( $p < 0,01$ ), apoproteína-B ( $p < 0,05$ ) y cociente LDL/HDL ( $p < 0,05$ ). Sus cocientes de grasa tronco/miembros inferiores (Tronco/MMII; DEXA) y visceral/subcutáneo (VIS/SC, RM) eran superiores ( $p < 0,05$ ) a los de las OB-EH difusas leves (65,9% del total).

En 1C (media 1,88 años tras B) 17 pacientes (68%) mejoraron su EH (10 resolvieron [40%]), con mayor descenso de IMC-SDS, apolipoproteína-B e insulina ( $p < 0,05$ ).

#### Conclusiones:

1. La OB-EH más graves se asocian a mayor adiposidad visceral y alteración metabólica, también influidas por sexo, etnia y estadio puberal; 2. La reducción ponderal puede revertir la EH mejorando las alteraciones metabólicas asociadas.

Comparativa: ETNIAS	HISPANOS	CAUCÁSICOS	Significación
EDAD (media $\pm$ DE)	11,57 $\pm$ 2,90	12,61 $\pm$ 2,70	NS
SEXO (%) FEMENINO MASCULINO	37 63	25 75	NS
PUBERTAD (%) Prepuberal Puberal	35,3 64,7	39,6 60,4	NS
IMC-DE	4,14 $\pm$ 1,59	4,88 $\pm$ 2,62	NS
HDL (mg/dl)	38,55 $\pm$ 11,20	44,63 $\pm$ 11,06	$p < 0,05$
Cociente LDL/HDL	2,78 $\pm$ 0,96	2,33 $\pm$ 0,94	$p < 0,05$
25-OH-vitamina D (ng/ml)	12,30 $\pm$ 4,96	22,36 $\pm$ 7,71	$p < 0,001$
Comparativa: GRAVEDAD	MODERADAS- GRAVES	LEVES	Significación
WBISI	0,78 $\pm$ 0,32	1,10 $\pm$ 0,64	$p < 0,05$
HDL (mg/dl)	38,10 $\pm$ 10,00	44,59 $\pm$ 11,24	$p < 0,05$
Cociente LDL/HDL	2,82 $\pm$ 1,03	2,32 $\pm$ 0,90	$p < 0,05$
GOT (U/l)	42,61 $\pm$ 19,22	33,72 $\pm$ 14,62	$p < 0,05$
GPT (U/l)	60,93 $\pm$ 35,03	38,59 $\pm$ 24,388	$p < 0,01$
Apoproteína-B (mg/dl)	90,02 $\pm$ 26,31	77,39 $\pm$ 17,02	$p < 0,05$
Cociente grasa Tronco/MMII	1,58 $\pm$ 0,33	1,32 $\pm$ 0,17	$p < 0,05$
Cociente grasa V/S/SC	0,28 $\pm$ 0,08	0,22 $\pm$ 0,05	$p < 0,05$

Abreviaturas: DE: desviación estándar; HDL: lipoproteína de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteína de baja densidad; MMII: Miembros inferiores; NS: no significativo; SC: Grasa abdominal subcutánea; V: Grasa abdominal visceral; WBISI: índice de sensibilidad corporal total de la insulina.

## P1/d2d3-112

### ESTUDIO DE UN GRUPO DE PACIENTES CON OBESIDAD INFANTIL: RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Mc Freijo Martín, M.L. Bertholt Zuber, A. Rebollo Rebollo, I. Palenzuela Revuelta

Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hu Marqués de Valdecilla, Santander.

#### Introducción:

La obesidad infantil constituye un motivo frecuente de consulta. Debido al aumento de dicha patología en la sociedad actual, la reeducación del paciente y la familia consume muchos recursos que no siempre se ven ampliamente recompensados.

#### Objetivo:

Estudiar a los niños obesos que acudieron durante el año 2012 valorando los resultados a los 4 y 8 meses.

#### Material y Métodos:

37 niños obesos, según el estudio de crecimiento transversal Orbegozo 2008. Valoramos: sexo, edad, antecedentes familiares (AF), datos antropométricos al nacimiento y en el momento del estudio, re-

lación P/T, IMC y la SDS, alimentación, ejercicio que realizaban, tensión arterial (TA), analítica que incluía CT, HDL-C y LDL-C, TGR, insulina, índice Homa y enfermedades asociadas no endocrinas. Se les indicó unas pautas de alimentación, ejercicio y ayuda de la enfermera educadora. Evolución a los 4 y a los 8 meses de seguimiento. El análisis estadístico se realizó mediante el SPSS.15

#### Resultados:

37 niños, 22 varones (59,5%), edad media 10,61 años (4,6-15,2). Existían AF en 32 (86,5%). Al nacimiento 25 (67,6%) tenían un PAG, 11 (29,7%) eran macrosómicos. Peso medio al inicio 63,67kg (32,8-101), SDS  $2,98 \pm 1$ , talla media 145cm (113-177), SDS  $0,84 \pm 1$ , P/T  $145,17 \pm 13,9$ , IMC  $28,25 \pm 2,71$  kg/m<sup>2</sup>, SDS IMC  $2,72 \pm 0,87$ . Alimentación rica en hidratos de carbono en el 97,3%, no tomaban frutas y/o verduras 73% y comían entre horas 65%, no realizaban ningún ejercicio 40,5%. La TA sistólica media  $113,16 \pm 10,43$  mmHg y la diastólica  $63,92 \pm 9,3$  mmHg. Estudios analíticos: CT  $160,25 \pm 30$  mg/dl, HDL-C  $51,43 \pm 12,1$  mg/dl, LDL-C  $92,69 \pm 22,47$  mg/dl, TGR  $81,97 \pm 44,3$  mg/dl respectivamente, Insulinemia  $15,68 \pm 8,9$   $\mu$ U/ml, índice Homa  $3,41 \pm 2,12$  siendo en 13 (35%)  $> 3$  y con predominio en varones (61,5%). La enfermedad asociada más frecuente fue el asma (21,6%). Evolución Tabla 1.

#### Conclusiones:

Los hábitos alimenticios y el estilo de vida han producido un aumento de la obesidad infantil, con el riesgo futuro de diabetes tipo II, sobre todo en varones. A pesar de los esfuerzos realizados los resultados conseguidos son poco gratificantes: sería necesario dedicar más medios para intentar disminuir esta patología.

	Empeoramiento ↑ IMC	Igual =IMC	Mejoría Escasa ↓ IMC (0,5-1)	Mejoría Correcta ↓ IMC (>1)
4 Meses	18,9%	24,3%	32,4%	24,3%
8 Meses	45,9% (70% varones)	32,4%	16,2%	5,4%

Tabla 1. Evolución durante el seguimiento

## P1/d2d3-113

### CALIDAD DE LA DIETA Y GRADO DE ADIPOSIDAD EN NIÑOS

ML Leis Trabazo<sup>1</sup>, R. Vázquez Cobela<sup>1</sup>, J. Bedoya Carpena<sup>1</sup>, C. Aguilera García<sup>2</sup>, J. Olza Meneses<sup>2</sup>, G. Bueno Lozano<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>) Unidad de Nutrición y metabolismo pediátrico, Dpto Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago, A Estrada, Pontevedra. (<sup>2</sup>) Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular II. Inst. de Nutrición, Universidad de Granada, Granada. (<sup>3</sup>) Dpto. de Pediatría, Hospital Lozano Blesa, Zaragoza

#### Introducción:

La obesidad es la enfermedad nutricional más pre-

valente en la edad pediátrica. En Europa la máxima prevalencia se observa en los países del sur. Esta epidemia está en relación con factores genéticos, pero muy especialmente con los hábitos de vida alimentarios, de actividad física e inactividad.

*Objetivo:*

Conocer la relación entre la calidad de la dieta y el grado de adiposidad en niños.

*Material y Método:*

380 niños de 6-18 años ( $x=11.11$  años, 182(46%) varones y 214(54%) mujeres) que acuden a la consulta de Nutrición Pediátrica de un Hospital Terciario. Se realiza valoración antropométrica y se estratifica la muestra según el grado de adiposidad (Índice de masa corporal IMC, Cole et al 2000). Se valora la calidad de la dieta mediante Test Krece Plus (EnKid 2003). Análisis estadístico SPSS 19.

*Resultados:*

En la muestra 117(31.4%) presentan sobrepeso y 190(50.9%) obesidad. Solo 127(33.4%) presentan una dieta de calidad alta y 69 (18,2%) una dieta de calidad baja, con riesgo de déficit de al menos tres nutrientes. El porcentaje de niños con alto riesgo nutricional (dieta de calidad baja) aumenta con el grado de adiposidad (normopeso 10,5% vs sobrepeso 17,9% vs obesidad 20,5%). Además la media de la puntuación del krece Plus disminuye a medida que aumenta el grado de adiposidad (normopeso  $x=7.52$  vs sobrepeso  $x=7.30$  vs obesidad  $x=7.17$ ). Destaca que la puntuación media de los niños con dieta de calidad baja es inferior en aquellos que presentan sobrepeso y obesidad frente a la de los controles ( $x=3.40$  vs  $x=4.71$ ), aunque no se demuestran diferencias significativas.

*Conclusión:*

El riesgo nutricional es elevado en los niños estudiados, independientemente del grado de adiposidad, si bien es mayor el porcentaje de niños con sobrepeso y obesidad que tienen una dieta de calidad baja. Por tanto en nuestro estudio la dieta no justificaría por si sola la adiposidad, sería necesaria la aplicación de otros cuestionarios alimentarios más sensibles que permitan conocer el tamaño de las raciones consumidas, el aporte de macro y micronutrientes y el tipo de alimentos, así como la evaluación de otros factores implicados en el balance energético como el grado de actividad física y la inactividad.

**P1/d2d3-114**

**OBESIDAD INFANTO-JUVENIL Y ALTERACIONES EN LA MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL**

G.Herraiz Gastesi <sup>1</sup>, P. Samper Villagrasa <sup>2</sup>, M. Arqued Navaz <sup>1</sup>, P. González García <sup>1</sup>, M.G. Bueno Lozano <sup>1</sup>, J.M. Garagorri Otero <sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> HCU Lozano Blesa. <sup>(2)</sup> Universidad de Zaragoza, Zaragoza

*Introducción:*

La hipertensión arterial (HTA) es un componente importante de riesgo cardiometabólico en el adulto estando infravalorado en el niño y adolescente obeso. La Monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) podría ser útil para detectar alteraciones precoces, atenuación del descenso nocturno de presión arterial (PA), así como casos de HTA inadvertidos en la consulta (HTA enmascarada).

*Objetivos:*

Evaluar y comparar la presencia de alteraciones en la MAPA de pacientes pediátricos de acuerdo a su IMC. Comprobar si éstas tienen relación con datos antropométricos y analíticos asociados a riesgo cardiovascular.

*Material:*

Estudio preliminar en 146 pacientes entre 5,2 y 16,4 años de edad (media: 11,4), 75 varones y 71 mujeres. Divididos según IMC (IOTF 2000) en 2 grupos: 91 obesos (IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>), y 55 no obesos (IMC  $< 30$  Kg/m<sup>2</sup>). Monitorización de PA durante 24 horas (Diasys Integra®). Se define HTA cuando PA Sistólica y/o PA Diastólica  $\geq P95$  según el "Cuarto informe" para sexo, edad y talla. Se considera el descenso nocturno de presión arterial fisiológico si  $\geq 10\%$ . Análisis estadístico de la posible relación de datos de la MAPA con variables antropométricas (IMC, perímetros de cintura) y datos analíticos relacionados con riesgo metabólico (glucemia e insulina en ayunas, triglicéridos, leptina, homocisteína).

*Resultados:*

Se diagnostican de HTA, en registro de 24 horas, el 36,3% de los obesos y el 3,6% de los no obesos ( $p<0,05$ ). El 18,6% (17) de los pacientes obesos y el 3,6% (2) de los no obesos diagnosticados de HTA con MAPA, pasan desapercibidos en consulta ( $p<0,05$ ). La alteración más frecuentes de PA en ambos grupos es el insuficiente descenso nocturno de la PA sistólica: 58% (53) de los obesos y 40% (22) de los no obesos ( $p<0,05$ ). En los obesos la segunda alteración más frecuente se da en la PA diurna: 42,9%(39); correlacionándose la PA sistólica diurna con el IMC ( $p<0,05$ ), el perímetro de cintura ( $p<0,001$ ), y niveles de leptina ( $p<0,05$ ).

*Comentarios:*

Estos datos sugieren que el estudio de PA mediante MAPA no es invasivo y puede aportar datos de riesgo cardiovascular para el seguimiento de niños obesos y no obesos con antecedentes familiares de riesgo.



**P1/d2d3-115**  
**ASOCIACIÓN ENTRE PERFIL LIPÍDICO, ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y MARCADORES DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN NIÑOS OBESOS PREPÚBERES**

M. Valle Jiménez<sup>1</sup>, R. Montes Estepa<sup>2</sup>, M.D. Cañete Estrada<sup>3</sup>, R. Valle Montes<sup>4</sup>, Cañete Estrada<sup>5</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Valle de los Pedroches. <sup>(2)</sup> Centro de Salud, Pozoblanco. <sup>(3)</sup> IMIBIC, Grupo PAIDI CTS-329. <sup>(4)</sup> Facultad de Medicina. <sup>(5)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica. IMIBIC, HU Reina Sofía, Córdoba

*Introducción y objetivos:*

Es sabido que la obesidad se asocia frecuentemente a niveles elevados de insulina y resistencia a la acción de esta hormona. La insulina regula el metabolismo lipídico a varios niveles. Es probable que en niños con sobrepeso la resistencia a la insulina pueda ser más importante que la obesidad global en el desarrollo de las alteraciones lipídicas que la acompañan.

Se pretende valorar las posibles diferencias en lípidos entre niños obesos y no obesos y determinar si existe una relación entre los valores de lípidos y marcadores de resistencia a la insulina e IMC.

*Pacientes y Métodos:*

Es un estudio transversal en niños obesos prepúberes (6-9 años). Se incluyeron 58 niños obesos y 61 no obesos. A todos se determinó el perfil lipídico, insulina basal e índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR).

*Resultados:*

Ambos grupos fueron similares, no mostrando diferencias significativas por motivo de edad ni sexo. Los valores medios de la insulina ( $p=0,038$ ), HOMA-IR ( $p=0,009$ ) y triglicéridos ( $p<0,001$ ) fueron significativamente superiores en los niños obesos respecto del grupo control. El HDL-c ( $p=0,004$ ) y Apo A-1 ( $p<0,001$ ) fueron significativamente menores.

En un análisis de correlación lineal simple, para el grupo de obesos, el IMC se correlacionó de forma positiva con la concentración de triglicéridos y negativa con la de HDL-c y Apo-AI, todas significativas. Por otra parte, las concentraciones de triglicéridos, HDL- y Apo-AI, se asociaron de forma significativa tanto con el nivel de insulina basal como con el HOMA-IR. El colesterol total y el LDLc no se correlacionaron con la insulina ni con esta medida de resistencia a la misma.

En el estudio de regresión múltiple, las tres variables analizadas (IMC, insulina y HOMA) son factores de predicción independientes para los niveles de triglicéridos, en tanto que sólo la concentración

de insulina fue factor de predicción independiente para el HDL-c y la Apo-AI.

*Conclusiones:*

Los niños obesos presentan un perfil lipídico similar al descrito en el adulto obeso.

Los cambios en las variables lipídicas parecen depender más de la concentración de insulina que del grado de obesidad.

**P1/d2d3-116**  
**CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE 25-OH VITAMINA D Y PTH EN SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL. RELACIÓN CON LA ETNIA, HÁBITOS NUTRICIONALES Y GRADO DE EXPOSICIÓN SOLAR MATERNO**

S. Ortigosa Gómez<sup>1</sup>, O. García Algar<sup>1</sup>, A. Mur Sierra<sup>1</sup>, R. Ferrer Costa<sup>2</sup>, A. Carrascosa Lezcano<sup>2</sup>, D. Yeste Fernández<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital del Mar, Pediatría, Barcelona. <sup>(2)</sup> Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

*Introducción:*

En los últimos años se han publicado varios estudios que muestran una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en gestantes. El déficit de vitamina D durante el embarazo se ha relacionado con efectos adversos durante la gestación y sobre el recién nacido (RN). Los niveles plasmáticos de 25(OH)D del RN son completamente dependientes de los depósitos maternos y muestran una estrecha correlación con los niveles maternos, de forma que los RN de madres deficientes en vitamina D presentan mayor riesgo de hipocalcemia, raquitismo y mayor incidencia de infecciones durante el primer año de vida, especialmente si siguen lactancia materna exclusiva.

*Material y Métodos:*

Entre marzo y mayo de 2013 se reclutaron gestantes, en las que se determinó concentraciones plasmáticas de 25(OH)D (LIAISON® 25 OH Vitamin D Total Assay) y PTH (LIAISON® N-TACT® PTH II Assay) en sangre de cordón. Se recogieron datos sobre la historia clínica de la madre y RN y se realizó encuesta nutricional sobre ingesta de vitamina D, calcio y grado de exposición solar.

*Resultados:*

Se recogieron 99 muestras (45% de origen caucásico, 24% indopakistaní, 20% sudamericano, 11% otras etnias). El valor medio de 25(OH)D en sangre de cordón es  $10,4\pm 6,1$  ng/ml. El 94% de las gestantes presentan deficiencia de vitamina D (25(OH)D < 20 ng/dl). El valor medio de PTH en sangre de cordón es  $6,1\pm 2,5$  pg/ml y no se correlacionaron con los niveles de 25(OH)D. La ingesta de vitamina D y calcio se han estimado como adecuados en la

mayoría de las gestantes pero la exposición solar fue considerada deficitaria en el 47%. Los niveles de 25(OH)D en sangre de cordón se relacionaron de forma significativa con la etnia, fototipo cutáneo, grado de exposición solar, uso de indumentaria tradicional e ingesta de calcio y vitamina D.

#### *Conclusiones:*

Existe una prevalencia muy elevada de déficit de 25(OH)D en gestantes tras los meses de invierno y en consecuencia en sus RN en nuestro entorno. Este déficit guarda relación con la etnia, el fototipo cutáneo y el grado de exposición solar. Se debería indicar la administración de suplementos de vitamina D durante la gestación.

#### **P1/d2d3-117**

#### **NEFROCALCINOSIS, POSIBLE EFECTO ADVERSO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D**

*Escolà Llop, N. Rodríguez Zaragoza, A. Sorni Hübner, A. Cardona Barberan, P. Genaró Jornet, J. Rosal Roig*

*Hospital Universitari Verge de la Cinta, Tortosa*

#### *Introducción:*

La nefrocalcinosis es la evidencia radiológica de depósitos de calcio en el parénquima renal (a diferencia de la nefrolitiasis que son acúmulos en vía urinaria). Las causas más frecuentes en la infancia son: acidosis tubular renal tipo I, hiperoxalurias, hipercalcurias, intoxicación por vitamina D, hipomagnesemia familiar e hiperparatiroidismo.

#### *Caso clínico:*

En recién nacido con diagnóstico ecográfico prenatal de ectasia piélica, se realiza seguimiento ecográfico postnatal el primer y segundo mes de vida con disminución progresiva de la ectasia, sin otros hallazgos patológicos. Al mes de vida se realiza CUMS que es normal. En el control ecográfico al cuarto mes de vida se objetiva en ambos riñones, en la confluencia pielocalicial, un leve y difuso aumento de la ecogenicidad no identificándose formaciones cálcicas definidas y resolución de la ectasia piélica. Se orienta como nefrocalcinosis y se inicia estudio etiológico. Antecedente de suplementación con vitamina D 400 U/día. Exploración física y constantes normales. Análisis orina 24 horas: calciuria 4.1mg/Kg/día, índice calcio/creatinina 0,186mg/mg, citaturia 284mg/24horas y oxaluria 14,5mg/24horas. Análisis sangre: gasometría venosa normal, urea 16mg/dL, creatinina 0.2 mg/dL, Na 141mmol/L, K 4.8mmol/L, FA 798UI/L, calcio 9.9mg/dL, fosfato 5.5mg/dL, Mg 2.2mg/dL, 25hidroxicolecalciferol 18,7ng/mL, parathormona intacta 37.3pg/mL, osteocalcina 18.7ng/mL. Ante los resultados se orienta como nefrocalcinosis idiopática o secundaria a suplementación con vitamina D; se

realiza controles ecográficos anuales hasta los 6 años de vida, persistiendo los depósitos estables. Se realiza analítica de sangre y orina anuales, sin alteraciones; la exploración física y el crecimiento son normales.

#### *Discusión:*

La nefrocalcinosis habitualmente es asintomática, siendo hallazgo casual por prueba de imagen. El tratamiento etiológico, si existe, puede prevenir el aumento de depósitos, pero raramente pueden eliminarse los depósitos ya formados. El pronóstico puede ser bueno (depósitos estables) o progresar a insuficiencia renal crónica terminal dependiendo principalmente de la etiología.

La sobredosis de vitamina D en lactantes puede presentarse con hipotonía, rechazo alimentación, hipoactividad y pocas horas de vigilia; en estos pacientes existe hipercalcemia e hipercalcúria. El tratamiento consiste en disminuir los aportes de calcio, suspender suplementos de vitamina D, aumentar la calciúria con furosemida y prednisona para reducir la absorción de calcio hasta normalizar calcemia.

#### **P1/d2d3-118**

#### **PREVALENCIA DEL DÉFICIT DE VITAMINA D EN PUÉRPERAS Y SANGRE DE CORDÓN**

*E. Blarduni Cardón, S. Iparraguirre Rodríguez, Pacho Beristain, M. Galar Senar, J. Calzada Barrena, F. Rodríguez Rodríguez*

*Hospital de Zumárraga, Zumárraga, Gipuzkoa*

#### *Introducción:*

En los últimos años el interés por la vitamina D se ha incrementado debido a múltiples estudios que muestran concentraciones séricas de vitamina D insuficientes en la población general sana. Así mismo este déficit durante el embarazo puede tener serias consecuencias para el estado de vitamina D en la descendencia y se asocia con un mayor riesgo de complicaciones del embarazo

#### *Objetivo:*

Estudiar la frecuencia del déficit de vitamina D en una población de puérperas sanas, su asociación con distintas variables y su relación con los niveles de vitamina D en sangre de cordón.

#### *Material y Métodos:*

Se evaluaron 779 puérperas sanas de edad media 32.8 años atendidas en un hospital comarcal entre agosto del 2012 y julio del 2013. La participación en el estudio fue del 93.7%. El nivel de 25 OH vitamina D se clasificó como suficiente (>20ng/ml), déficit leve (entre 10 y 20 ng/ml) y déficit grave (<10 ng/ml). La medición de la vitamina D se realizó con Inmunoanálisis quimioluminiscente. Para el análisis

estadístico se utilizaron los test habituales (Chi-cuadrado-t Student).

#### Resultados:

Presentaron déficit leve el 37.89% y déficit grave el 27.11% en el caso de las puérperas y déficit leve el 30.52% y déficit grave el 11.21% en el caso de la sangre de cordón. Existe una correlación lineal significativa de 0.88 entre los niveles de vitamina D del neonato y su madre. Los niveles de déficit grave en las puérperas varían estacionalmente desde un 14.7% en los partos de verano hasta un 40.0% en los nacimientos de invierno. La hipovitaminosis D de sangre de cordón se asoció de forma significativa con el fototipo de piel, el tiempo de exposición solar, el uso de filtro solar mayor de 50 y la actividad física de su madre.

#### Conclusiones:

El déficit de vitamina D en puérperas es frecuente lo que se traduce en un déficit también en sus neonatos. Más estudios son necesarios para determinar la población de embarazadas susceptible de ser suplementadas.

### P1/d2d3-119

#### VARIABILIDAD FENOTÍPICA DEL RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO

MP. Rojo Portolés<sup>1</sup>, A.J. Carcavilla Urquí<sup>1</sup>, M.A. Fernández Maseda<sup>1</sup>, A. Berghezan Suárez<sup>1</sup>, L. Loídi Fernández<sup>2</sup>, A. Aragonés Gallego<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Virgen de la Salud, Servicio Pediatría, Endocrinología pediátrica, Toledo. <sup>(2)</sup> Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica

El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (RHLX), es una enfermedad poco frecuente, con una prevalencia de 1/20.000 recién nacidos vivos. Tiene una transmisión dominante ligada al cromosoma X, con alteraciones en el gen PHEX (*Phosphate regulating endopeptidase on the X chromosome*), habiéndose descrito numerosas mutaciones, lo que determina una expresión clínica variable. Es característica la hipofosfatemia, presente en ocasiones en el momento del nacimiento, acompañada de deformidades óseas y talla baja que suelen aparecer en los primeros meses de vida.

El diagnóstico tardío de esta patología puede asociarse a complicaciones ortopédicas y renales; sin embargo, el tratamiento precoz puede contribuir a mejorar el pronóstico, con la desaparición de las deformidades óseas con el tiempo, por lo que el conocimiento y detección precoz son fundamentales.

#### Casos clínicos:

Presentamos una serie de tres casos de RHLX, un varón y dos mujeres. Todos ellos presentaban de-

formidades óseas en extremidades inferiores, que comenzaron en los primeros meses de vida, y talla baja. Ante la sospecha de raquitismo se realizaron estudios analíticos y serie ósea. Todos presentaban hipofosfatemia, con niveles normales de calcio y vitamina D, y aumento de pérdida de fósforo en orina. Las series óseas presentaban deformidades compatibles con raquitismo. Se detectó mutación en el gen PHEX en los pacientes 1 y 2, pero no pudo confirmarse en el tercero por falta de seguimiento.

El estudio familiar objetivó una hipofosfatemia en la madre del paciente 1 encontrándose actualmente pendiente de confirmación genética.

Tras el diagnóstico, se inició tratamiento con calcitriol y suplementos de fósforo, mejorando la velocidad de crecimiento aunque sin mejoría significativa de los niveles de fósforo en sangre. Ninguno de los pacientes ha presentado complicaciones renales hasta el momento.

#### Conclusiones:

La presencia de hipofosfatemia en un estudio por talla baja y/o deformidades óseas, debe hacer sospechar RHLX, ya que es la patología más frecuente de este grupo.

El estudio genético suele detectar mutación en el gen PHEX en la mayoría de los pacientes. El RHLX es una enfermedad ligada al cromosoma X sin embargo, en nuestros pacientes la mayor afectación la presentaba una niña, reflejando una gran variabilidad fenotípica.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3
EDAD AL DIAGNÓSTICO	5 AÑOS	4 AÑOS Y 5 MESES	19 MESES
SEXO	VARÓN	MUJER	MUJER
ANTECEDENTES FAMILIARES	MADRE: DISMETRÍA LEVE MIEMBRO INFERIOR DERECHO Y ESTUDIO FOSFOCÁLCICO ALTERADO	No	No
DATOS PERINATALES	PRN: 2600g (-1,8 DE) LRN: 46 cm (-2,4 DE)	PRN: 4090 g (+2,17 DE) TRN: 53 cm (+1,92)	PRN: 3050 (-0,62) TRN: 49 cm (-0,49)
DEFORMIDADES ÓSEAS AL DIAGNÓSTICO	Genu varo y pies equino-varos	Genu varo	Genu varo
OTRAS ALTERACIONES ÓSEAS O DENTALES	No	No	ESCAFOCEFALIA FRACTURA PATOLÓGICA TOBILLO IZQUIERDO
VALORES ANALÍTICOS AL DIAGNÓSTICO			
CALCIO EN SANGRE	9,6 mg/dL	9,7 mg/dL	9,9 mg/dL
FÓSFORO EN SANGRE	3,1 mg/dL	2,8 mg/dL	2,1 mg/dL
FOSFATASA ALCALINA EN SANGRE	552 mU/mL	445 mU/mL	2636 mU/mL
PTH	49,89 pg/mL	49 pg/mL	162,8 pg/mL
25-OH VITAMINA D	26,7 ng/mL	31 ng/mL	36,5 ng/mL
REABSORCIÓN TUBULAR DE FÓSFORO (RTP)	89%	81%	68.8
ALTERACIONES RADIOLÓGICAS COMPATIBLES CON RAQUITISMO	Sí	Sí	Sí
ESTUDIO GENÉTICO	c. 1328G>A (p. Arg 443 His)	c. 2239C>T (p.Arg 747X)	No realizado

## P1/d2d3-120

### ¿A QUÉ PACIENTES DETERMINAMOS LA VITAMINA D?

M. Torrabías Roda, P. Rosique Samper, E. Sellarès Casas, M. Viñolas Tolosa, A. López de Aguilera Ibizate, P. Domenech Terricabras

Hospital General de Vic, Vic

#### Introducción:

El interés por la vitamina D ha crecido en los últimos años por la persistencia de raquitismo, por la hipótesis sobre nuevas funciones no relacionadas con el metabolismo mineral y por el concepto de deficiencia subclínica que afecta a determinados grupos de la población.

Nuestro objetivo es analizar las características de los pacientes con determinaciones de vitamina D y correlacionarlo con sus niveles.

#### Metodología:

Estudio descriptivo de las determinaciones de 25-OH-colecalciferol realizadas en la comarca de Osona en menores de 15 años entre abril del 2012 y octubre del 2013. Se ha registrado edad, sexo, color de piel, etnia y motivo de estudio. Se han definido niveles normales entre 30-80ng/ml, insuficiencia entre 12-29ng/ml y déficit inferior a 12ng/ml.

#### Resultados:

Se han realizado 188 determinaciones a 173 pacientes, con una edad media de 5.7 años, 51% de los cuales son niños. El 47% presentan niveles adecuados, el 45% insuficiencia y el 6% déficit. Se ha observado una correlación negativa entre edad y niveles de vitamina D ( $p < 0.001$ ), siendo el grupo entre 10 y 14 años el que presenta un porcentaje más alto de niveles anormales (65%,  $p < 0.001$ ) sin diferencias entre sexos. En el grupo de magrebíes se objetivan valores más bajos que en los autóctonos o los de piel oscura (19 vs 31 y 33,  $p < 0.001$ ). 14 niños presentan déficit, 10 son magrebíes y 4 autóctonos. Los motivos de estudio más frecuentes han sido: bronquitis de repetición (13%), talla baja (10%), retraso ponderal (10%), celiaquía (9%), sobrepeso (7%), diarrea crónica (3%), dolores óseos (3%), alergia alimentaria (2%), malnutrición (2%) y diabetes tipo 1 (2%). Los diagnósticos con niveles más bajos de media son diabetes (18.3 vs 29.8,  $p = 0.028$ ) y sobrepeso (21.8 vs 30.1,  $p = 0.019$ ), y los niveles más altos el retraso ponderal (37.1 vs 28.7,  $p = 0.019$ ).

#### Conclusiones:

Los niños con déficit de vitamina D son mayoritariamente magrebíes. Encontramos una correlación entre los factores de riesgo adolescencia, diabetes tipo 1 y sobrepeso con niveles más bajos de vitamina D.

Estos resultados podrían ser útiles para definir los grupos de riesgo a los que realizar despistaje de hipovitaminosis D.

## P1/d2d3-121

### HIPOFOSFATASIA: HISTORIA NATURAL DE DOS PACIENTES

GA Martos Moreno <sup>1</sup>, S. Lerma <sup>2</sup>, E. Esparza <sup>3</sup>, J. Argente <sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, IIS La Princesa, Servicio de Endocrinología, UAM, Departamento de Pediatría, ISCIII, CIBERobn, Madrid.

<sup>(2)</sup> Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, IIS La Princesa, Laboratorio de Análisis del Movimiento, Servicio de Traumatología. <sup>(3)</sup> Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, IIS La Princesa, Servicio de Radiodiagnóstico

La hipofosfatasa (HPP) es un defecto congénito en la mineralización esquelética y dentaria, por deficiencia de fosfatasa alcalina (FA) no específica de tejido, de herencia AR con penetrancia variable. La edad de inicio determina seis formas clínicas, de gravedad y pronóstico variables, aunque con solapamiento fenotípico.

#### Caso-1:

Niño, nacido a las 38+5 semanas-EG con 2250g (-2,22DE) y 45cm (-2,60DE), deformidad raquítica costal desde los 4 meses, craneosinostosis coronal izquierda y malformación de Arnold-Chiari tipo 1 a los 10 meses; sin antecedentes familiares de alteraciones óseas ni dentales. Evaluado a los 17 meses por ausencia de gateo y bipedestación, con 73,9 cm (-2'65DE), 8,4 kg (-2'43DE) y perímetro cefálico 49 cm (+2DE para edad-talla), presentaba hipotonía axial, dolicocefalia, retraso en la dentición, tórax campaniforme, rosario costal, *pectus excavatum* y ensanchamiento distal de antebrazos; con deflecamiento metafisario radiológico en huesos largos. Acompañaba niveles marcados y reiteradamente disminuidos de FA y muy elevados de piridoxina sérica y fosfoetanolamina urinaria, con normalidad del resto de parámetros del metabolismo calcio-fósforo (TABLA), ocasionados por la presencia de las mutaciones c.542C>T (p.S181L) y c.644T>C (p.I215T), en heterocigosis compuesta en ALPL (HPP del lactante). A los 4,5 años se habían acentuado su hipotonía (mínima fuerza muscular); fallo de medro (peso -3,00DE; talla -3,80DE); deformidades torácicas [conllevando deterioro funcional (capacidad-vital-forzada 54,2%)], esqueléticas (craneolacunia) y dentales (pérdida y movilidad de piezas, más típico de HPP infanto-juvenil); objetivándose grave afectación y patrón característico de la marcha (video y análisis de movimiento proyectables). Inició tratamiento con FA recombinante humana en ensayo clínico (Fase II).



### Caso-2:

Niña de 9 meses, nacida a término con antropometría adecuada, sin deformidades esqueléticas pero sin inicio de dentición: que presentaba niveles reiteradamente bajos de FA. Pese a la normalidad del estudio radiológico esquelético y del metabolismo fósforo-calcio (Tabla), mostró niveles elevados de piridoxina sérica, demostrándose la delección c.217-219delCTC (p.L73del), de origen materno, en heterocigosis simple en ALPL.

La HPP presenta un amplio espectro genético, sin correlato clínico estricto y con características fenotípicas compartidas entre las distintas formas. La determinación de piridoxina sérica ante niveles bajos de FA permite establecer el diagnóstico de sospecha de HPP.

	Caso 1	Caso 2	Rango de normalidad
Fosfatasa alcalina sérica	23 / 31 U/L	75 / 72 / 85 U/L	(122-290)
Piridoxina sérica	>300 µg/l	>300 µg/l	(4-18)
Fosfoetanolamina (orina)	1395 µmol/g creatinina	----	(1-362)
Calcio total	9,6 mg/dl	9,8 mg/dl	(8,8-10,8)
Calcio iónico	1,2 mmol/l	1,3 mmol/l	(1,1-1,4)
Magnesio	2,3 mg/dl	2,1 mg/dl	(1,5-2,3)
Fósforo	6,5 mg/dl	6,5 mg/dl	(4,5-7,5)
25-OH-vitamina D	32,3 ng/ml	26,7 ng/ml	(20-100)
1-25 dihidroxi vitamina D	69,5 pg/ml	59,8 pg/ml	(18-78)
PTH intacta	22,3 pg/ml	41,3 pg/ml	(11-27)

### P1/d2d3-122

#### ¿EXISTE DÉFICIT DE VITAMINA D EN UNA CIUDAD DEL MEDITERRÁNEO?

D. Espadas Maciá<sup>1</sup>, A. Togo<sup>1</sup>, N. Sivó Díaz<sup>1</sup>, S. Blanes Segura<sup>1</sup>, C. Villalba Martínez<sup>2</sup>, M.J. López García<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Clínico Universitario de Valencia. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría, Valencia. <sup>(2)</sup> Hospital Clínico Universitario de Valencia, Departamento de laboratorio de bioquímica clínica, Valencia

#### Introducción:

Existe la idea que en zonas soleadas el déficit de vitamina D es prácticamente inexistente en niños. Sin embargo, debido a las recomendaciones actuales, la exposición solar es cada vez más baja. La existencia de otros factores asociados podría influir negativamente en su producción.

#### Objetivo/Métodos:

Conocer los niveles actuales de vitamina D en niños menores de 24 meses. En los casos de posible déficit, evaluar su relación con factores como el fototipo, hábitos alimentarios, época del año, exposición solar y suplementación con vitamina D.

Se estudiaron durante un año a todos los niños ingresados en nuestro hospital por enfermedades leves. Criterios de exclusión: casos de desnutrición y enfermedades graves, o no firmar el consentimiento informado o no completar la encuesta propuesta.

La valoración de la vitamina D se realizó por radioinmunoanálisis. Se aceptó como déficit un valor menor de 30 ng/mL.

#### Resultados:

De los 361 niños ingresados fueron incluidos 169 pacientes que reunieron los criterios exigidos y se obtuvo muestra sanguínea correcta. Valor medio de vitamina D: 38,70 ng/mL (IC 95% ±1,85).

Existió déficit en un 21,3% de los niños con una media: 21,22 ng/mL (IC 95% ±2,19). Este grupo se caracterizó por un predominio del sexo masculino (61,1%) y una edad de 8,67 meses (IC 95% ± 2,9). El 44,4% presentaban alteraciones tales como frente prominente, dentición tardía o fontanela con bordes blandos, sin encontrar signos claros de raquitismo. Seguían alimentación con lactancia materna el 75%, el 66% no recibía aportes de vitamina D. La mayoría de casos se dieron en invierno (47,2%) y primavera (30,5%), la exposición solar fue baja en el 41,6% (<1/2 hora/día) y el fototipo más prevalente fue el 3 (38,9%).

#### Comentarios y Conclusiones:

A pesar de vivir en una ciudad con 2505 horas de sol al año, hemos observado una alta prevalencia de déficit leve de vitamina D en la población menor de 24 meses, sobre todo en casos de alimentación con lactancia materna y de baja exposición solar.

Por tanto, es necesario seguir manteniendo un alto grado de sospecha en los niños con factores de riesgo y aplicar las medidas oportunas.

### P1/d2d3-123

#### ESTATUS SÉRICO DE VITAMINA D EN LA OBESIDAD PEDIÁTRICA Y RELACIONES PARADÓJICAS CON EL 'TURNOVER' Y LA MINERALIZACIÓN ÓSEA

A. Romero Urrutia<sup>1</sup>, M. Aguilar Quintero<sup>1</sup>, J. Caballero Villarraso<sup>1</sup>, M.D. Cañete Vázquez<sup>2</sup>, A.A. Alcobaca Conde<sup>1</sup>, R. Cañete Estrada<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. <sup>(2)</sup> IMIBIC. Grupo de investigación PAIDI CTS-329.

#### Introducción:

La obesidad es un problema de salud pública de primer orden, pues supone el trastorno nutricional más prevalente en países desarrollados y representa la enfermedad crónica no trasmisible más frecuente.

Se han realizado numerosos estudios sobre las relaciones entre la obesidad y el metabolismo osteomineral, especialmente en adultos. En niños, la literatura es escasa y contradictoria pese a su especial relevancia al hallarse sus huesos en crecimiento.

#### Material y Métodos/Objetivos:

Estudio de casos-controles: 60 pacientes con obesidad pediátrica y 53 controles (normopeso). Se realizó historia clínica y medidas antropométricas, registro de tensión arterial, bioimpedanciometría y densitometría ósea. Se extrajeron muestras para hematimetría y bioquímica incluyendo glucosa, urea, creatinina, iones, calcio y fósforo, magnesio, fosfatasa alcalina, urato, PTH, osteoclastina, T4, TSH, cortisol, insulina, albúmina, prealbúmina, proteínas, metabolismo lipídico y férrico, PCR, betacrosslaps, vitamina D, leptina y su receptor soluble, IL-6, factor de crecimiento de los fibroblastos FGF23, osteoprotegerina, esclerostina y RAN-L. Se realizó un estudio inter-grupo comparando las medias de los distintos parámetros (test t de Student ó U de Mann-Whitney) y un estudio intragrupo mediante análisis de regresión lineal múltiple en pasos sucesivos.

#### Resultados:

En el estudio intergrupo, los biomarcadores del perfil osteomineral mostraron diferencias entre ambos grupos (Tabla 1): los niños obesos mostraron globalmente un 'turnover' acelerado, con mayores niveles de marcadores de resorción ósea. No obstante, la 25(OH)vitamina-D estaba descendida con respecto al grupo normopeso. Sin embargo, la densidad mineral ósea (DMO) fue superior en obesos. Curiosamente, en el estudio intragrupo se observó que los obesos tenían una relación directa entre los niveles de 25(OH)vitamina-D y la DMO. La misma relación se observó entre los niveles séricos del receptor de leptina y la DMO en ambos grupos.

En el grupo de obesos, se observó que la concentración de 25(OH)vitamina-D tenía una relación inversa con las cifras de tensión arterial sistólica.

	Media Obesos	Desv Típica OB	Media Controles	Desv Típica C	Valor "p"
Ca(mg/ dL)	10,05	0,31	10,11	0,34	0,307
Ca corregido(mg/ dL)	10,02	0,32	10,18	0,29	0,008*
Fósforo (mg/ dL)	4,86	0,59	5,16	1,70	0,212
Mg (mg/ dL)	2,18	0,18	2,23	0,18	0,133
Fosfatasa Alcalina (U/L)	255,65	89,98	236,50	80,03	0,237
25-vitamina D (ng/mL)	47,61	24,57	57,09	29,18	0,064
PTH (pg/ml)	39,86	13,78	33,90	12,41	0,018*
Osteocalcina(ng/mL)	85,84	36,13	97,88	45,89	0,122
BetacrossLaps (ng/ml)	1,67	0,49	1,87	0,68	0,089
FGF-23 CT (pg/mL)	56,09	51,55	121,24	45,92	0,000*
Osteoprotegrina (pmol/mL)	3,49	1,04	3,46	1,21	0,907
Esclerostina(pmol/mL)	29,93	11,21	39,29	9,72	0,000*
RANK-L (pmol/mL)	0,47	0,17	0,37	0,19	0,008*

#### Conclusiones:

Se observan implicaciones recíprocas de la obesidad pediátrica y el metabolismo osteomineral. La obesidad pediátrica se asocia a una resorción ósea acelerada sin impacto en la DMO, así como una 25(OH)-vitamina D descendida respecto al normopeso. Tal descenso se relaciona con una mayor tensión arterial sistólica.

#### P1/d2d3-124

### DÉFICIT DE VITAMINA D COMO PRIMERA CAUSA DE HIPOCALCEMIA NEONATAL EN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

A. Campos Martorell, L. Geronés Domingo, E. Moga Viñals M. Clemente Leon, D. Yeste Fernandez, A. Carrascosa Lezcano.

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

#### Introducción/Objetivos:

La hipocalcemia es un trastorno metabólico frecuente en el período neonatal, y puede entrañar riesgo vital. El objetivo de este trabajo es analizar las principales etiologías de este trastorno y su manejo.

#### Métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo, mediante revisión de historias clínicas, de 75 pacientes diagnosticados de hipocalcemia neonatal (Ca total < 7.6 mg/dl y/o iónico < 1 mmol/L) entre los años 2009-2013 en hospital de tercer nivel.

Se ha considerado déficit de vitamina D < 20 y grave <10 ng/ml.

#### Resultados:

De los 75 pacientes, 70% de casos son nacidos a término.

No había ninguna madre con alteraciones fosfocálicas. El 18% de las madres presentaron diabetes gestacional.

Calcemia plasmática media al diagnóstico 6.2 mg/dL; y fracción iónica 0.7mmol/L. Recuperan calcemia a los 9 días de media del diagnóstico.

Etiología por orden de frecuencia: déficit vitamina D (31 casos, 41% del total, 6 de los cuales eran prematuros, 11 de ellos (33%) asociaron hipoparatiroidismo transitorio), prematuridad (13, 17%), hipocalcemia transitoria idiopática (17, 22%), hipoparatiroidismo transitorio (4, 5%), HMD (5, 6%), hipoparatiroidismo primario (2, 2.6%), asfisia (2, 2.6%), e insuficiencia renal (1, 1.3%).

En cuanto a clínica, 93% fueron asintomáticos, 2 presentaron temblores y 4 convulsiones generalizadas. Éstos últimos, todos eran deficitarios graves de vitamina D (<4 ng/ml). Hubo 5 pacientes con signos radiológicos de raquitismo carencial.

Un 40% de pacientes deficitarios recibieron vitamina D a dosis profilácticas (400 UI/día) y 60% terapéuticas (1000-2000 UI/día). El 20% recibían calcio oral al alta.

En 7 (20%) de los pacientes deficitarios se realizó estudio materno. Todas presentaban déficit grave de vitamina D, ninguna había recibido suplementos durante la gestación, y la mayoría eran de piel oscura.

#### *Conclusiones:*

El déficit de vitamina D es la etiología de la hipocalcemia más frecuente en nuestra muestra.

El hipoparatiroidismo transitorio puede agravar las manifestaciones clínicas del déficit de vitamina D y dificultar su diagnóstico.

Es esencial la determinación de niveles de Vitamina D en aquellas embarazadas de riesgo para evitar complicaciones perinatales.

#### **P1/d2d3-125**

#### **INTERRELACIONES DE LA VITAMINA D Y LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA CON EL TEJIDO ÓSEO**

*M. Aguilar Quintero<sup>1</sup>, A. Romero Urrutia<sup>1</sup>, J. Caballero Villarraso<sup>2</sup>, M.D. Cañete Vázquez<sup>3</sup>, R. Molero Payán<sup>3</sup>, R. Cañete Estrada<sup>1</sup>.*

*(<sup>1</sup>) Sección Endocrinología Pediátrica-Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. (<sup>2</sup>) Servicio de Análisis Clínicos-IMIBIC/Hospital Reina Sofía/Universidad de Córdoba. (<sup>3</sup>)IMIBIC/Hospital Reina Sofía/Universidad de Córdoba*

#### *Introducción:*

Se ha descrito el carácter nocivo que la propia actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) representa para el tejido óseo, promoviendo la actividad osteoclástica mediada por citoquinas proinflamatorias. Además, una EII activa puede suponer la malabsorción de micronutrientes, incluidos calcio y vitamina D (fundamentales en el metabolismo mineral).

En pacientes EII se ha observado una prevalente reducción en la mineralización ósea, capaz de traducirse en osteopenia (40-50%) e incluso osteoporosis (5-30%), con su inherente riesgo de fractura. Ésta es una relevante comorbilidad extradigestiva de la EII, que se ha relacionado con la corticoterapia, la propia actividad de la EII, su tiempo de evolución y los hábitos de vida, entre otros.

#### *Material y Métodos:*

Estudio de casos-contrroles: 85 niños de 3 a 17 años (39 casos EII y 46 controles). Se realizaron historia clínica, densitometría ósea y determinación en sangre de hemograma, glucosa, urea, creatinina,

calcio, fósforo, magnesio, fosfatasa alcalina (FA), urato, PTH, osteoclastina, T4, TSH, cortisol, insulina, albúmina, prealbúmina, proteínas, metabolismo lipídico y férrico, PCR, orosomucoide, betacrosslaps, 25(OH)vitamina D, leptina y su receptor soluble, IL-6, FGF23, osteoprotegerina, esclerostina y RANK-L. Se realizó un estudio inter-grupo comparando las medias de los distintos parámetros (test t de Student ó U de Mann-Whitney) y un estudio intra-grupo mediante un análisis de regresión lineal múltiple en pasos sucesivos.

#### *Resultados:*

El perfil bioquímico osteo-mineral es diferente a la población control, mostrando los casos menores concentraciones de calcio y FA, pero mayores de RANKL. La 25(OH)-vitamina D se correlaciona negativamente con marcadores de actividad de EII, sugiriendo su acción antiinflamatoria e inmunomoduladora. Se confirma el efecto deletéreo que en el tejido óseo (según z-score de la densitometría) supone una mayor actividad de la EII y/o una mayor dosis corticoidea (ésta fue el factor más osteopenizante).

#### *Conclusión:*

La EII en la edad pediátrica posee rasgos diferenciales en la esfera metabólica ósea con implicaciones en otras vertientes. Para mejor control de la EII, en lugar de escalar la dosis corticoidea, se propugna el empleo de calcidiol por su doble impacto en hueso: directo (acción osificante) e indirecto (al atenuar el estatus inflamatorio, que resulta osteopenizante).

#### **P1/d2d3-126**

#### **MUCOLIPIDOSIS TIPO II: PRESENTACIÓN COMO DISPLASIA ÓSEA PRENATAL E HIPERPARATIROIDISMO**

*M.E. Rueda Valencia, D. Lopez de Lara, M. Fenollar Cortes, O. Pérez Rodríguez, C. Aranda Cazón, M. Illan Ramos.*

*Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

#### *Introducción:*

La mucopolipidosis tipo II es una enfermedad de depósito lisosomal rara y fatal con herencia recesiva caracterizada por fenotipo pseudoHurler, enanismo con alteraciones esqueléticas, retraso psicomotor, hiperplasia gingival, y cardiopatía. Es debido a mutaciones en el gen GNPTAB.

#### *Caso clínico:*

Neonata con osteopenia severa e hiperparatiroidismo grave. Padres consanguíneos, con AF de dos abortos tempranos, un hijo pretérmino de 30 sem fallecido a las 3 meses. EF: 36 semanas EG con peso y talla bajos, facies tosca con filtrum largo y

puente nasal deprimido y ancho, acortamiento de 4º dedo de ambas manos, incurvamiento en varo en ambas tibias. Serie ósea con marcada osteopenia difusa y resorción superiosteal en fémur, tibia y húmeros con ensanchamiento metafisario, callos de fractura en arcos costales, pérdida de densidad ósea severa, ausencia de huesos wormianos. Ca y P normal con elevación importante de FA y PTH intacta. 25-OH vit D y 1,25 hidrox Vit D fueron normales. El cociente ca/crea y P/crea urinarios fueron normales. Estas mismas determinaciones eran normales en la madre. Eco abdominal y cerebral normal. Examen oftalmológico normal. Cariotipo femenino normal. Cribado de mucopolisacáridos en orina normal. Se inició tratamiento con suplementos de calcio y vitD normalizándose los valores de PTH y FA. Se da el alta pendiente de eco cardíaca. A los 5 meses ingresa por bronquitis e hipertensión pulmonar y se visualiza una insuficiencia mitral con depósitos valvulares en la eco cardíaca. Se realiza frotis sanguíneo en el que se visualizan depósitos linfocitarios característicos de la Mucopolidosis tipo II, diagnóstico que se confirma con la determinación de alfa-iduronidasa y beta glucuronidasa (ambas muy elevadas) y por la presencia de una mutación en homocigosis c.3503\_3504delTC [L1168QfsX5] del gen GNPTAB. COMENTARIOS: presenta buena evolución hasta los 11 meses donde la eco cardíaca evidenció una insuficiencia mitral grave. A raíz de una infección respiratoria comienza con dificultad en la alimentación y necesidad de oxígeno progresivo falleciendo por edema agudo de pulmón en el contexto de una insuficiencia cardíaca congestiva a los 13 meses. La mutación encontrada en la paciente manifiesta las formas más severas de la enfermedad.

#### P1/d2d3-127

### LOS ÁCIDOS GRASOS LIBRES ACTIVAN LOS ASTROCITOS HIPOTALÁMICOS CON UN MARCADO DIMORFISMO SEXUAL

P. Argente Arizón, E. de la Fuente Martín, F. Díaz, J. Argente, J.A. Chowen

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Investigación La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, CIBERobn

#### Introducción:

Recientemente, se describió la "inflamación hipotalámica" como respuesta a una dieta rica en grasa (HFD), proponiendo su participación en la resistencia a la insulina/leptina y en la perpetuación del incremento de peso y afección sistémica. La ganancia de peso y las respuestas centrales a la HFD son diferentes en machos y hembras. Las células hipotalámicas gliales, los astrocitos y microglia, participan en las respuestas centrales inflamatorias, y además responden a factores metabólicos.

#### Hipótesis:

La respuesta de los astrocitos a los ácidos grasos libres (FFAs) es sexualmente dimórfica.

#### Metodología:

Se efectuaron cultivos primarios de astrocitos, empleando hipotálamos de ratas Wistar de ambos sexos. Las células se trataron con vehículo o con una combinación de ácido oléico (AO) y palmítico (AP) a 1 y 2mM durante 24 horas. Se cuantificaron los nitritos y nitratos liberados al medio de cultivo, como indicadores de estrés oxidativo, así como los niveles de ARNm de CPT1, de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), del transportador de glucosa 2 (GLUT2), IL6, IL1 y TNF.

#### Resultados:

Tras 24 horas de tratamiento combinado con AO y AP (1:1): CPT1 aumentó de acuerdo a la dosis de FFAs. Asimismo, la cantidad de nitritos y nitratos liberados al medio, aumentó de manera proporcional a la dosis de FFAs en ambos sexos ( $p < 0,0001$ ). Los niveles de ARNm de GFAP disminuyeron en los machos a la concentración 1X, mientras que la concentración más alta se requirió para disminuir estos niveles en las hembras. Respecto a IL6, IL1 y TNF sus niveles basales se encontraron más altos en machos que en hembras ( $p < 0,0001$ ). IL6 aumentó en machos y hembras en respuesta a los FFAs ( $p < 0,0001$ ). Sin embargo, solamente los machos presentaron un incremento en IL1 y TNF ( $p < 0,0001$  ambos).

#### Conclusión:

1. El incremento de estrés oxidativo y de citoquinas en los astrocitos, indica la implicación de la glía en respuesta a una dieta rica en grasa.; 2. Los astrocitos de los machos son más sensibles a los ácidos grasos libres, explicando en parte la razón por la que los machos son más sensibles a una dieta rica en grasa.

#### P1/d2d3-128

### ONTOGENIA DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS-21 (FIBROBLAST GROWTH FACTOR-21; FGF21) EN RECIÉN NACIDOS SANOS

D. Sanchez-Infantes Sánchez<sup>1</sup>, J.M. Gallego-Escuredo<sup>2</sup>, R. Cereijo<sup>2</sup>, M. Díaz Silva<sup>1</sup>, F. Villaroya Gombau<sup>2</sup>, L. Ibañez Toda<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona. <sup>(2)</sup>Departament de Bioquímica i Biologia Molecular y Institut de Biomedicina (IBUB), Universitat de Barcelona

#### Antecedentes:

El *Fibroblast growth factor-21* (FGF21) es un factor endocrino que se produce principalmente en hígado y que promueve la oxidación de la glucosa



tisular. Ejerce un papel protector frente a la obesidad y diabetes tipo 2 en modelos animales. Paradójicamente, los adultos obesos con diabetes tipo 2 presentan concentraciones elevadas de FGF21, atribuidas a resistencia a este factor. En roedores, FGF21 es detectable en suero inmediatamente después del nacimiento en respuesta al estímulo de la lactancia. Se desconoce la ontogenia de FGF21 en el neonato humano.

#### *Objetivo:*

Evaluar los niveles de FGF21 en sangre de cordón y en suero a los 4 meses en recién nacidos a término de peso adecuado (AEG), bajo (PEG) y elevado (LGA) para la edad gestacional, producto de gestaciones no complicadas y alimentados con lactancia materna exclusiva hasta los 4 meses.

#### *Pacientes y Métodos:*

Se estudiaron 66 recién nacidos (22 AEG, 22 PEG, 22 LGA). Se recogió sangre de cordón y se realizó extracción en ayunas a los 4 meses de vida; en ambas muestras de determinaron parámetros endocrino-metabólicos (glucosa, insulina, IGF-I) y las concentraciones de FGF21. Se realizó además estudio de composición corporal a los 15 días y 4 meses de vida (DXA).

#### *Resultados:*

Los niveles de FGF21 en sangre de cordón fueron prácticamente indetectables en los tres grupos. Sin embargo, se observó una inducción marcada de este factor a los 4 meses de vida, con concentraciones en el mismo rango o incluso superior a las detectadas en adultos. Las concentraciones de FGF21 fueron similares en los tres grupos de pacientes estudiados, y por tanto, independientes del peso al nacer.

#### *Conclusión:*

Los niveles de FGF21 en neonatos podrían estar regulados por factores nutricionales relacionados con el inicio de la alimentación postnatal, y son independientes del peso al nacer. Este factor podría tener un papel endocrino en la adaptación metabólica a la lactancia y en la disponibilidad hepática de ácidos grasos. El estudio de las concentraciones de FGF21 en lactantes alimentados con fórmula artificial permitirá determinar si las concentraciones de FGF21 se modifican en función de la calidad de la lactancia.

### **P1/d2d3-129**

#### **DETECCIÓN PRECOZ DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA EN LA POBLACIÓN INFANTIL: PROYECTO DECOPIN**

A. Feliu Rovira, D. Ibaratxe Guerediaga, C. Mari-mon Blanch, I. Porcar Cardona, J. Escribano Subias, N. Plana Gil

Hospital Universitari Sant Joan. Reus. Reus.

#### *Introducción:*

La Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota (HFH) es una de las alteraciones genéticas más frecuentes (1/300-500), está infra diagnosticada y tiene graves repercusiones. El cribado es una herramienta fundamental para la prevención. La mayoría de guías lo recomiendan de forma universal en la infancia, no existen estrategias que optimicen los recursos y no se realiza.

El proyecto DECOPIN utiliza las consultas de Endocrinología pediátrica como nexo de unión entre las unidades de lípidos y la pediatría primaria mediante el Diagnóstico de Cascada Inversa como herramienta diagnóstica de HFH.

#### *Material y Métodos:*

Las comarcas de Tarragona tienen una población infantil (0-14 años) de 71.186, calculándose que deberían haber, 140-230 niños afectados de HFH. Se realizó una campaña informativa entre los pediatras ambulatorios de zona coordinados por las unidades de endocrinología pediátrica. Si se detectaba un colesterol total de >200mg/dl, se debía confirmar y un perfil lipídico completo, descartando hipercolesterolemias secundarias.

A los pacientes con colesterol LDL >135 mg/dl + Antecedentes de enfermedad cardiovascular precoz en familiar de primer o segundo grado (< 65 años mujer o < 55 años hombre) o Progenitor con colesterol total >300 mg/dl y/o en tratamiento hipolipemiante o Progenitor desconocido, se les aplicó un cribado en cascada inversa: estudio genético al progenitor sospechoso y en caso de positividad, estudio genético al niño. Se aplicó también cribado en cascada de adultos diagnosticados.

#### *Resultados:*

En 6 meses, se estudiaron 61 niños: 36 (59%) positivos a HFH y 25 (41%) no HFH. Las edades medias fueron de 10.7 y 10.4 respectivamente. Las mutaciones LDLr fueron 35.3% de clase A, 32.4% de clase B.

En un 23% el estudio genético fue negativo, el diagnóstico fue por criterios clínicos (DLCN) en el progenitor. El Diagnóstico por Cascada Inversa obtuvo una positividad del 44.1%. Se diagnosticaron entre un 15-25% de los niños con HFH teóricos de la zona y un total de 10 nuevas familias con HFH.

#### *Conclusiones:*

Tras un periodo corto de aplicación, DECOPIN ya muestra una alta eficacia en la detección de HFH permitiendo ahorro de recursos, inicio precoz de recomendaciones dietéticas, práctica de ejercicio físico y tratamiento farmacológico.

### P1/d2d3-130

#### SITOSTEROLEMIA EN UNA NIÑA. EFECTO DEL TRATAMIENTO CON EZETIMIBE SEGÚN DOSIS

F.J. Núñez Rodríguez, M.J. García Barcina, B. Lejona Martínez de Lecea, C. Fernández Ramos, A. Partidas Perich, E. Sánchez Gonzalez

Hospital Universitario de Basurto. Bilbao

Presentamos una sitosterolemia en niña de 2 años con xantomas tuberosos y alteraciones hematológicas. De acuerdo con la literatura consultada, puede tratarse del primer caso con esta entidad en un niño en nuestro país, así como en la etnia magrebi.

#### Caso clínico:

Niña que presenta xantomas tuberosos asociando valores de colesterol llamativamente elevados.

Embarazo y parto normal. Padres consanguíneos (primos) de etnia magrebi. No historia familiar de alteraciones lipídicas ni patología cardiovascular temprana.

Exploración física normal exceptuando la presencia de xantomas tuberosos localizados de forma simétrica sobre codos, muñecas, rodillas y tobillos. El estudio anatomopatológico de las lesiones mostró la presencia de histiocitos con abundante contenido lipídico.

Lípidos en suero: CT 623 mg/dl, LDLc 570 mg/dl, APO B 319 mg/dl B.

Esteroles vegetales por cromatografía de gases: Sitosterol 927  $\mu\text{mol/L}$  ( $< 3.0$ ), Campesterol 387  $\mu\text{mol/L}$  ( $< 3.0$ ) lo que representa un incremento muy significativo sobre los valores normales. En el estudio hematológico se observaron hematias con anisocitosis y macrotrombocitosis. La bioquímica general y el estudio endocrinológico fue normal, así como la electroforesis de la hemoglobina y el genotipo de las cadenas alfa de los hematias.

Estudio de tronco carotideo por eco dopler y estudio cardiológico fué normal.

Estudio genético: Mutation en homocigosis (p.Gly574Arg) en el gen ABCG8. Los padres son portadores de la misma mutación en heterocigosis.



Sorprendentemente y antes del inicio del tratamiento farmacológico, se observó una regresión de las lesiones dermatológicas coincidiendo con el descenso de los niveles de colesterol hasta valores prácticamente normales.

A los 3 años de edad, se inició tratamiento con Ezetimibe 5 mg/día presentando un descenso del 57% en los niveles de sitosterol (954 a 403  $\mu\text{mol/L}$ ) y un 22% en los de Campesterol (376 a 293  $\mu\text{mol/L}$ ). Posteriormente, con dosis de 10 mg, el sitosterol se mantiene (429  $\mu\text{mol/L}$ ) descendiendo el campesterol (171  $\mu\text{mol/L}$ ). No efectos secundarios al tratamiento.

#### Conclusiones:

En la presentación de esta rara enfermedad del metabolismo lipídico en una niña pequeña, queremos destacar la regresión espontánea de las lesiones cutáneas y de la hipercolesterolemia (siempre comunicadas en relación al tratamiento) y el efecto del Ezetimibe a distintas dosis, sobre los esteroides vegetales.

### P1/d2d3-131

#### ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS EN PACIENTES CON ANOREXIA NERVIOSA

M. Antón Martín, J.L. Castellano Pérez, Y. Dueñas Disotuar, M. Murray Hurtado, M. Lopez Garcia, J.P. González Díaz

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife

#### Introducción:

La anorexia nerviosa (AN) es una patología psiquiátrica que puede cursar con múltiples anomalías a nivel endocrinológico.

#### Objetivo:

Describir las características principales desde el punto de vista endocrinológico de los pacientes pediátricos afectados de AN en nuestro medio.

#### Pacientes y Métodos:

Estudio retrospectivo y descriptivo, en el que se incluyeron 28 escolares y adolescentes menores de 17 años ingresados en un hospital de tercer nivel en los últimos 6 años con diagnóstico de AN.

#### Resultados:

Durante el periodo de estudio se registraron veintiocho ingresos por AN, 86% mujeres, con edad media de 13,5 años (10,2 -15,9). En su mayoría (89%) se trataba de anorexia nerviosa de tipo restrictivo, mientras que el 11% restante correspondía al tipo compulsivo/purgativo. Al ingreso presentaban un IMC de 16,4 (-0.65 DE), tras una media de 11 meses de clínica previa. El porcentaje de pérdida de peso fue del 24.2%. Las alteraciones analíticas más

frecuentes fueron el déficit de proteína fijadora del retinol (53%) y la hipovitaminosis D (50%). El 79% presentaba amenorrea durante una media de 5,3 meses. En un 10 % se objetivaron alteraciones en la función tiroidea, principalmente hipertirotoxinemia, con un caso de tiroiditis autoinmune que precisó tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea. Durante el ingreso se tomaron medidas para la prevención del síndrome de realimentación. Tras una media de 46.33 días de ingreso (3 – 168 días), el IMC al alta fue 17.86, significativamente mayor que al ingreso (p= 0,002, IC 95%).

#### Conclusiones:

La anorexia nerviosa en la edad pediátrica es una enfermedad grave, en la que la pérdida ponderal previa suele ser severa, lo cual conlleva un alto riesgo de complicaciones, que son el resultado directo de la pérdida de peso y la malnutrición secundaria. Entre ellas es importante realizar despistaje de alteraciones a nivel endocrinológico. Es frecuente detectar amenorrea e hipovitaminosis D, que pueden afectar a la densidad mineral ósea. Prácticamente todo el espectro de alteraciones endocrinológicas es reversible tras la recuperación nutricional, si bien los efectos deletéreos en la salud ósea a largo plazo pueden ser irreversibles.

#### P1/d2d3-132

### ANOREXIA NERVIOSA, UN DIAGNÓSTICO A TENER EN CUENTA EN LA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA

P. Romero García, P. Gimeno Pita, M.J. Gonzalez Iglesias, E. Arrontes Caballero

Hospital San Rafael, Madrid

En los últimos años se ha producido un aumento en la incidencia de los trastornos de la conducta alimentaria. Suponen la tercera enfermedad crónica entre los adolescentes. La edad de aparición se está adelantando, de modo que es más frecuente su debut en la preadolescencia.

A continuación se describen varios pacientes que acuden a la consulta de endocrino por distintos motivos de consulta (MC) cuyo diagnóstico final tras interconsulta a psiquiatría, fue el de AN. Se adjunta una tabla con los parámetros bioquímicos y pruebas complementarias realizadas.

#### Caso 1.

MC: Amenorrea secundaria. ♀ 13 años. Pérdida de peso de un 10% en los últimos 3 meses, astenia, hiporexia. EF:Tanner III.

#### Caso 2.

MC: Caída de pelo. ♀ 8 años. Refiere caída de pelo desde hace 7 meses. Hiporexia. Muy selectiva con

	CASO 1	CASO2	CASO3	CASO4
IMC	14.2	16.3	14.7	15.6
TA mmHg	95/49	105/60	95/60	108/65
Fc lpm	65	62	55	57
T4L ng/dl (0.7-1.8)	1.2	1.8	1.6	1.7
TSH uU/ml (0.4-3.7)	3.2	3.3	2.7	3.4
T3 L pg/ml (3.56.1)	3.1	5	2.9	3.7
IGF-1ng/ml	470			490
IGF.BP3 ug/ml	3.2			3.9
FSH mUI/ml	1.56		5.6	3.59
LH mUI/ml	0.51		2.3	1.2
Estradiolpg/ml	<10		20	25
PRL ng/ml	6.53		15	8
ACTH pg/ml			42	40
Cortisol basal mcg/dl			35	39
SDHEA ug/dl			135	150
Androstendiona ng/ml			2	2.3
Ecoabdominal			Normal	
Eco ovárica	puberal			puberal
Colesterol total mg/dl	174	250	230	180
HDLC/LDLC	45/103	52/165	48/155	60/102
Triglic. mg/dl	50	35	42	35
Metabolismo fosfo calcio(Calcio total e iónico, P, Mg)	normal	normal	normal	normal
Vit D3 ng/ml (>30)	27	32	20	35
Proteínasgr/dl	7	7.2	6.8	7.1
Albúmina gr/dl	3.9	3.6	3.2	3.8
Prealbúminang/dl	19	18	15	22
PTR mg/dl (2.67)	2.9	2.7	2.1	3.5
Transferrina mg/dl (250-380)	302	257	202	273

la comida. AP de sobrepeso. Preocupada por su imagen corporal. EF:Pliegues subescapular, braquial y tricpital en p25. Tanner I.PC:

#### Caso 3.

MC: Pérdida de peso. ♀ 14 años. Pérdida de un 20% de peso en el último año asociado a hiporexia. Dolor abdominal, hábito estreñido, intolerancia al frío, amenorrea secundaria desde hace 4 meses. EF:Laguno. Piel seca. Hiperocarotemia. Frialidad en partes acras. Pliegues subescapular, braquial y tricpital en p10-25. Tanner IV PC: ECG: bradicardia sinusal.

#### Caso 4.

MC: Amenorrea primaria. ♀ 15 años, bailarina profesional. No pérdida de peso. EF Escaso panículo adiposo. Hipertrofia de parótidas. Tanner III.

Entre las numerosas disregulaciones de los sistemas hormonales aparecen trastornos en el eje hipotálamo-hipófiso (H-H)-tiroideo (TSH normal con T3 libre baja), H-H gonadal con un hipogonadismo hipogonadotropo y cortisol aumentado. Entre las alteraciones metabólicas/bioquímicas a destacar un aumento del Colesterol total y LDLc con disminución de los triglicéridos. La proteína transportadora del retinol (PTR) es muy útil para valorar la recuperación nutricional.

#### Comentarios:

- El mayor condicionante del pronóstico es su diagnóstico precoz.
- Especial atención en los signos y síntomas de

alarma: pérdida de peso excesiva (>10%), IMC <17, hiporexia, realización de dietas hipocalóricas, amenorrea secundaria...para poder establecer un diagnóstico precoz y poder derivar a los distintos especialistas.

- Es necesario un abordaje multidisciplinar e integral (endocrinología, ginecología, psiquiatría, psicología, entre otros).

### **P1/d2d3-133**

#### **HIPOGLUCEMIA NEONATAL ¿ES NECESARIO REALIZAR CONTROLES GLUCÉMICOS AL NACIMIENTO A TODOS LOS HIJOS DE MADRE DIABÉTICA?**

*M.J. Olmos Jiménez, A.M. González Fernández, F.J. Chicano Marín, E.J. González Sánchez, J. Valverde Molina, M.P. Díez Lorenzo*

*Hospital Universitario los Arcos del Mar Menor. San Javier-Murcia*

#### *Introducción:*

Las recomendaciones acerca de realizar cribado de hipoglucemia a los recién nacidos incluyen aquellos pequeños y grandes para la EG, prematuros y a los todos los hijos de madre diabética (HMD) sea gestacional, DM1, DM2, insulino dependiente o no.

#### *Objetivo:*

Conocer la incidencia de la hipoglucemia en los HMD de nuestra unidad y establecer relaciones entre el tipo de diabetes y el riesgo de hipoglucemia.

#### *Material y Métodos:*

Estudio descriptivo observacional retrospectivo-prospectivo. El ámbito un hospital comarcal (1200 partos anuales). Periodo Enero 2012-Enero 2013.

Se incluyeron los RNT hijos de madre con diabetes independientemente del tipo (DG, DM1, DM2) y con test de O'Sullivan patológico sin SOG. Como criterios de exclusión se consideró la prematuridad, el bajo peso, la pérdida de bienestar fetal, y patología intercurrente con riesgo de hipoglucemia.

Las variables estudiadas en los RN fueron EG, sexo, peso, presencia/ausencia de hipoglucemia. En las madres edad, Hb1AC, tipo de diabetes y tratamiento recibido. Análisis estadístico SPSS 15.0 para Windows.

#### *Resultados:*

52 RN cumplían criterios de inclusión. 57.7% varones. El 21.2% tenía peso >p90 (PEEG). La edad media de las madres fue de 34.6 años, 40 fueron diagnosticadas de DG, 3 DM2 y 2 DM1. Siete tenían un test de O'Sullivan patológico sin SOG realizada. Del grupo con DG el 82.5% fueron tratadas con dieta, 10% con metformina y 7.5% con insulina.

Se objetivó hipoglucemia en 5RN (9.6%). Tres eran hijos de madre con DG en tratamiento con dieta, uno hijo de madre con DM2 tratada con insulina y el quinto era hijo de una paciente con O'Sullivan patológico. Sólo dos pacientes tenían un PEEG. El paciente que más tiempo precisó glucosa intravenosa fue el hijo de madre sin SOG. El hijo de madre con DM2 tenía un PEEG y se diagnosticó de miocardiopatía hipertrófica.

#### *Conclusiones:*

Aunque el tamaño muestral es limitado, la diabetes gestacional parece ser un factor de riesgo de hipoglucemia independientemente del tratamiento recibido y del peso al nacimiento. Tal vez, se debería incluir en los protocolos a los hijos de madres con test de O'Sullivan patológico sin SOG realizada.

### **P1/d2d3-134**

#### **MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN HIPERINSULINISMO CONGÉNITO. A PROPÓSITO DE UN CASO**

*M.J. Olmos Jiménez, A.M. González Fernández, F.J. Chicano Marín, E.J. González Sánchez, J. Valverde Molina, M.P. Díez Lorenzo*

*Hospital Universitario los Arcos del Mar Menor. San Javier-Murcia*

#### *Introducción:*

El objetivo del tratamiento en el hiperinsulinismo congénito es evitar las hipoglucemias y secuelas neurológicas derivadas de éstas. En el periodo neonatal los síntomas de hipoglucemia son muchas veces inespecíficos y obligan a realizar múltiples controles.

#### *Caso clínico:*

RNT (38+4 sem EG) de PAEG (3120gr), sin antecedentes de interés que ingresa a las 72 horas de vida por hipoglucemia sintomática (hipotonía y dificultades en la alimentación). Al ingreso se inició sueroterapia con buena respuesta inicial (aportes máximos de glucosa intravenosa 7 mg/kg/min), tras conseguir buena tolerancia se suspendió sin éxito por presentar hipoglucemias. Las exploraciones complementarias resultaron compatibles con hiperinsulinismo congénito: glucosa plasmática 34 mg/dl, insulina 22.6 uUI/ml, péptido C 1.5 ng/ml, Insulina/glucosa>0.3, B-Hidroxibutirato no detectado, acetoacetato 0.12 mM (VN<0.1mM), aminoácidos en suero, actividad biotinidasa, perfil de carnitinas y acilcarnitinas normales. Se envió muestra para estudio genético e inició tratamiento con diazóxido (dosis inicial 5mg/kg/día), que fue necesario aumentar hasta 15 mg/kg/día para mantener controles de glucemia >70 mg/dl. Durante todo el ingreso el RN se sometió a múltiples controles de glucemia capilar (cada 3 horas). Los padres, de nivel cultural

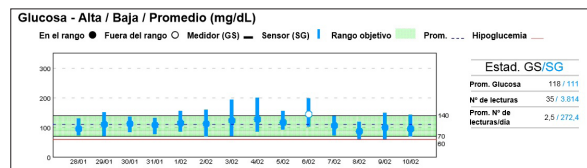


alto, se sentían inseguros para el manejo en domicilio y solicitaron la colocación de un sensor continuo de glucosa intersticial. Se instaló Guardia real time® (Medtronic MiniMed) y fue dado de alta a los 37 días de vida.

Desde el alta han consultado en una ocasión por hipoglucemia asintomática (glucemia capilar 32 mg/dl) de escasa duración que corrigió en domicilio con aporte oral. La alarma de hipoglucemia se encuentra fijada en 60 mg/dl lo que permite a los padres estar alerta y dar alimentación si la tendencia es hacia la hipoglucemia. Actualmente tiene 60 días de vida, la dieta es libre y se ha reducido la dosis de diazóxido a 10mg/kg/día de forma ambulatoria sin incidencias.

#### Conclusiones:

La monitorización continua de glucosa resulta de gran ayuda en el seguimiento de los pacientes con hiperinsulinismo congénito. La ansiedad familiar se reduce y les permite ser más flexibles con los horarios de descanso y alimentación. En nuestro caso ha permitido ajustar el tratamiento de forma ambulatoria con seguridad.



#### P1/d2d3-135

### HIPERINSULINISMO CONGÉNITO: USO DE ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA DE LARGA ACCIÓN

P. Cabanas Rodríguez, L. Castro-Feijoó, R. Saborido Fiaño, A. González Fernández, M. Pombo Arias, J. Barreiro Conde

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

El Hiperinsulinismo Congénito comprende un grupo de alteraciones genéticas que ocasionan una secreción anormal de insulina de las células  $\beta$ -pancreáticas. El tratamiento médico incluye agonistas de los canales de potasio (diazóxido), glucagón, y análogos de somatostatina. De este último grupo, el administrado con mayor frecuencia ha sido el octreótide, vía subcutánea 3-4 v/día o en infusión continua. Recientemente, han sido referidas nuevas opciones terapéuticas con análogos de somatostatina de larga acción.

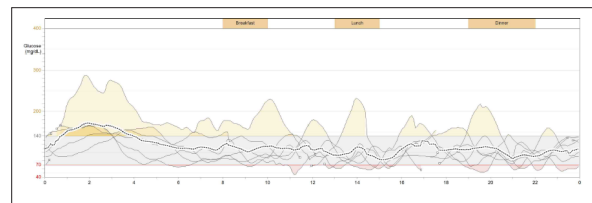
#### Caso clínico:

Antecedentes personales: Parto a las 34 semanas. Peso al nacimiento 4075 gr. Distrés respiratorio. Miocardiopatía hipertrófica. Hipoglucemia neonatal persistente. Se realizó pancreatetomía subtotal en

el primer mes de vida. Estudio anátomo-patológico: Nesidioblastosis difusa. Exploración física: macrosomía armónica, abundante panículo adiposo, buen desarrollo psicomotor, porta gastrostomía. Datos somatométricos: Peso +1.97 SDS; talla -0.98 SDS; velocidad de crecimiento -1.35 SDS. Tratamiento: Recibe de manera continua desde el período neonatal octreótide sc en 3-4 dosis/día (11.7  $\mu$ g/kg/día); levotiroxina 25  $\mu$ g/día; ácido ursodeoxicólico: 2 compr/día; alimentación continua nocturna por gastrostomía. Se inició tratamiento con análogos de somatostatina de larga acción: acetato de lanreótida (Somatuline Autogel®) administrado por inyecciones profundas vía subcutánea en dosis de 30 mg (49.8  $\mu$ g/kg/día) en dosis única cada cuatro semanas. Se realiza monitorización continua de glucemia objetivando tendencia a hipoglucemia (Figura 1), por lo que precisó administración suplementaria de octreótide durante un mes. Aumento de dosis: 60 mg/mes (99.6  $\mu$ g/kg/día). Presentó buen control glucémico posterior y retirada de octeótide sc.

#### Comentarios:

El tratamiento con análogos de somatostatina de larga acción parece ser una buena y segura opción terapéutica, ofreciendo una mejoría significativa en su calidad de vida respecto al octeótide. Es importante el desarrollo de nuevas estrategias para el mejor control glucémico y mejoría en la calidad de vida en esta entidad.



#### P1/d2d3-136

### SÍNDROME DE DUMPING EN PEDIATRÍA

MC. De Mingo Alemany, S. Leon Cariñena, F. Moreno Macian

Hospital la Fe. Valencia

#### Introducción:

En pediatría el síndrome de Dumping (SD) se ha descrito tras cirugía antirreflujo. El cuadro se ha atribuido a un rápido vaciamiento gástrico, aunque la etiología es multifactorial. El SD temprano ocurre en los primeros 20 minutos tras la ingesta, se relaciona con hiperglucemia postprandial, asocia síntomas vasomotores (debilidad, palidez, palpitaciones, sudoración) y gastrointestinales (distensión abdominal, diarrea urgente). El SD tardío ocurre entre 2 y 4 horas tras la ingesta, se debe a hipoglucemia reactiva, resultado de una respuesta insulínica a la hiperglucemia inicial, asocia síntomas vasomotores (taquicardia, síncope, diaforesis).

### Pacientes:

Presentamos 6 pacientes varones con SD, en 5 se había realizado funduplicatura, en 4 piloroplastia. Todos han mejorado con tratamiento dietético.

### Conclusión:

El seguimiento de los pacientes sometidos a funduplicatura es importante para descartar que asocien SD. Se ha detectado SD sintomático en 25-30% de niños sometidos a funduplicatura de Nissen. El diagnóstico es clínico, pero la sobrecarga oral de glucosa (SOG) puede ser de utilidad si existen dudas. La SOG puede desencadenar sintomatología de Dumping temprano y permite detectar hipoglucemia tardía. Tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 92%. Lo habitual es hallar hiperglucemia durante los primeros 60 minutos, e hipoglucemia 1-4 horas después. El tratamiento dietético es efectivo en la mayoría de los pacientes.

Casos	1	2	3	4	5	6
Enfermedad de base	S de Down, hernia diafragmática	CHARGE, RGE	Atresia esófago	Atresia esófago	RGE	Atresia esófago
Cirugías	Herniorrafia, traqueoplastia, Nissen, piloroplastia.	PEG, Nissen	Anastomosis esófago-gástrica, gastrostomía, funduplicatura anterior 180°.	Anastomosis esófago-gástrica, antirreflujo Boix-Ochoa, piloroplastia.	Nissen, reconversión de funduplicatura a 180°, piloroplastia	Ascenso gástrico, relajación diafragmática, piloroplastia
Edad funduplicatura	11 meses	9 meses	10 meses	3 años	3 años, 4 años	
Edad piloroplastia	12 meses			3 años	5 años	5 meses
Edad diagnóstico SD	13 meses	5 años	2 años	7 años	4 años	5 años
Clínica de SD temprano	si	si	si	si	si	si
Clínica de SD tardío	si	si	si	no	no	si
Glucemia máxima/mínima SOG (mg/dl)	223/62	294/42	280/45	310/65	141/51	302/76
Índice Glucemia/insulina mínimo	2.7	3	2.6	0.91	3.9	2.03

RGE (reflujo gastroesofágico), PEG (gastrostomía percutánea endoscópica).

### P1/d2d3-137

#### SÍNDROME DE ALSTRÖM: RARA ASOCIACIÓN DE RETINOSIS PIGMENTARIA Y RESISTENCIA A LA INSULINA

E. Lara Orejas, M. Rodríguez Mesa, J.L. Ruibal Francisco

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla. Madrid

El síndrome de Alström (SA) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la afectación progresiva de diferentes órganos. Con una prevalencia estimada de 1.4 casos por millón de habitantes, este síndrome está causado por una mutación en el gen ALMS1 (cromosoma 2p13). Los síntomas aparecen inicialmente en la infancia con gran variabilidad en la severidad y en la edad de aparición, lo que en ocasiones retrasa su diagnóstico. Es una enfermedad grave en la que se produce afectación

neurosensorial con distrofia retiniana y sordera, obesidad infantil con insulinoresistencia grave y diabetes mellitus tipo 2. Más de la mitad de los pacientes desarrollan a lo largo de la vida afectación cardiaca, hepática, renal y pulmonar, reduciendo su esperanza de vida que generalmente no llega a sobrepasar la quinta década. No existe tratamiento curativo, el propósito ha ser el manejo multidisciplinar de los síntomas y controlar la diabetes.

Presentamos el caso de un paciente de 7 años y 2 meses de edad que acude a la consulta de Endocrinología remitido por su pediatra por obesidad progresiva desde lactante, diagnosticado de distrofia de conos con seguimiento en Oftalmología. Nacido de padres no consanguíneos, embarazo de curso normal con peso y talla adecuado a edad gestacional. Adenoidectomizado y amigdalectomizado a los 5 años por otitis recurrentes. A la exploración física peso 65Kg (+ 7.87DE), Talla 145cm (+3.73DE), IMC 30.9 Kg/m<sup>2</sup> (+ 6.01DE), TA: 110/53mmHg (< p90), obesidad generalizada con marcada acantosis en pliegues, nistagmus, no megalias, no signos de virilización ni desarrollo puberal. En el estudio analítico, hemograma normal, bioquímica con glucemia de 99mg/dl, función hepática y renal normal, perfil lipídico normal, función tiroidea normal, insulinemia de 78.48 µUI/ml, hemoglobina glicada 5.2%, ecografía abdominal con signos de esteatohepatitis y esplenomegalia sin signos de hipertensión portal.

Ante la sospecha de SA se ha realizado estudio molecular encontrando mutaciones en heterocigosis no descritas previamente en el gen ALMS1, cambio nucleotídico c.2666C>G (pSer889\*) y delección c4252del (p.Arg1418Glyfs\*55). Actualmente seguimiento en la consulta de Endocrinología, en Cardiología infantil sin signos de cardiopatía, seguimiento en otorrinolaringología, en oftalmología y en la ONCE, y seguimiento en Neumología.

### P1/d2d3-138

#### SÍNDROME DE KABUKI, UNA CAUSA RARA DE HIPERINSULINISMO

M. Torrabías Rodas, N. Esteva Nuto, T. Nunes Cabrera, E. Sellarès Casas, A. Costa Ramírez, P. Domenech Terricabras

Hospital General de Vic. Vic

### Introducción:

Ante un neonato con hipoglucemia grave por hiperinsulinismo e hipotonía se nos plantea el diagnóstico diferencial con diferentes entidades: la propia hipoglucemia o diferentes síndromes que asocian hiperinsulinismo y alteración del neurodesarrollo como son el de Beckwith-Wiedemann, Sotos, Costello, Timothy, Kabuki y los trastornos de la glicosilación.

El diagnóstico del síndrome de Kabuki se basa en hallazgos clínicos: rasgos faciales peculiares, talla baja, retraso mental, persistencia del almohadillado fetal de los dedos y anomalías esqueléticas. En un 45-80% puede identificarse una mutación genética en MLL2 o en KDM6A.

#### *Caso clínico:*

Exponemos el caso de una recién nacida con hipoglucemias e hipotonía desde de la primera hora de vida. Nació a término (38 semanas) con un peso y talla adecuados (3175g y 47 cm), fruto de una segunda gestación que cursó sin diabetes. Se realizó estudio de sangre y orina en hipoglucemia (37 mg/dl) que mostraban hiperinsulinismo (18.2 mcU/ml), inhibición de la lipólisis (triglicéridos 29mg/dl, ácidos grasos libres 0.05 mmol/l) y de la cetogénesis ( $\beta$ -hidroxibutirato <1mg/dl), con alanina, lactato, cortisol, GH y aminoácidos normales. El sensor continuo de glucosa objetivó hipoglucemias preprandiales que revertían con la ingesta oral. Se realizó cariotipo que fue 46 XX y estudio genético del hiperinsulinismo (SUR1, KIR6.2, GCK y HNF4a) así como del síndrome de Beckwith-Wiedemann que resultaron normales. Se controló con glucosa endovenosa (máximo 6 mg/kg/min) 2 meses y diazóxido (7.5 mg/kg) hasta los 12 meses pudiendo retirarlo. Otros hallazgos clínicos fueron cejas arqueadas con tercio lateral más despoblado, orejas displásicas con sordera moderada, retraso mental leve-moderado, duplicidad renal, hernia umbilical, talla baja, malformación de Arnold-Chiari, siringomielia, braquidactilia del quinto dedo y persistencia del almohadillado fetal de los dedos. Por todo ello se diagnostica de síndrome de Kabuki a los 6 años por el servicio de genética y está pendiente de estudio molecular.

#### *Comentarios:*

Es importante conocer el síndrome de Kabuki como causa de hiperinsulinismo neonatal transitorio, que está presente en un 8%, y que asociado a otras anomalías congénitas nos pueden orientar al diagnóstico y en algunos casos confirmarlo genéticamente.

#### **P1/d2d3-139**

#### **ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS EN PACIENTES CON DEFECTOS CONGÉNITOS DE LA GLICOSILACION PROTEICA**

*J. Guerrero-Fernández, L. Salamanca Fresno, A.C.I Barreda Bonis, J. Rodríguez Contreras, L. Hierro Llanillo, I. González Casado*

*Hospital Universitario La Paz. Servicio de Endocrinología Pediátrica. Madrid.*

#### *Introducción:*

Los defectos congénitos de la glicosilación proteica (CDG) tienen repercusiones variables sobre el

organismo que dependen de la enzima afecta. A nivel endocrinológico algunos de tales defectos enzimáticos, subtipos Ia, Ib y Ic, suponen alteraciones en la glicosilación de hormonas, de sus proteínas transportadoras y/o de sus receptores, conllevando disfunción endocrina. Las endocrinopatías descritas son el hipogonadismo hipergonadotropo en la mujer, la criptorquidia en el varón, el hipocortisolismo, el hipotiroidismo, el hipocrecimiento, la hipoglucemia no cetósica y la hipocolesterolemia.

#### *Objetivos:*

describir la disfunción endocrina en tres casos con CDG.

#### *Casística:*

**Caso 1:** Mujer de 9 años que padece CDG Ia (retraso psicomotor moderado con hipotonía, coagulopatía por defecto leve de antitrombina III y disfunción hepática moderada) y remiten para valoración endocrinológica. No ha presentado antecedentes de hipoglucemia, el crecimiento se ha situado siempre en el p25-50 y el desarrollo puberal se encuentra en Tanner I. El estudio endocrinológico mostró niveles de FSH de 129.20 mUI/mL, LH 26.40 mUI/mL y estradiol < 10 pg/mL. En su evolución acaba requiriendo terapia sustitutiva estrogénica sin llegar a normalizarse el hipergonadotropismo.

**Caso 2:** Varón de 5 años que padece CDG Ia (retraso psicomotor leve, coagulopatía moderada por defecto de proteína C y antitrombina II y disfunción hepática leve). El estudio endocrinológico demuestra una hipertirotropinemia moderada mantenida que precisa terapia sustitutiva, en ausencia de autoinmunidad positiva y alteración de la morfología tiroidea.

**Caso 3:** Varón de 7 meses que padece CDG Ia (retraso psicomotor moderado y disfunción hepática moderada con colestasis). La exploración física muestra pezones invertidos, distribución típica de la grasa a nivel suprapúbico y criptorquidia bilateral intraabdominal. Durante su ingreso se constatan hipoglucémicas no cetósicas controladas con nutrición enteral, hipertirotropinemia con T4L baja e hipocortisolismo.

#### *Conclusiones:*

Los casos descritos muestran 4 de las 7 endocrinopatías descritas en los pacientes con CDG: hipogonadismo hipergonadotropo en una niña y criptorquidia bilateral en un varón (defectos en la glicosilación de FSH y/o su receptor), hipertirotropinemia con T4L baja (defecto de la glicosilación de la TBG y/o receptor de TSH) e hipocortisolismo (defecto de la glicosilación de su proteína transportadora).

---

**P1/d2d3-140**  
**EFFECTOS DE UNA DIETA MODERADAMENTE RICA EN GRASA EN EL METABOLISMO PLACENTARIO EN UN MODELO ANIMAL**

*F.J. Suárez Carrascosa, F. Visiedo García, G. Jiménez Gómez, A. López Sampalo, G. Perdomo Hernández, A.M. Lechuga Sancho*

*Unidad de Investigación Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz*

*Introducción:*

La placenta es un órgano metabólicamente activo, que regula la cantidad de nutrientes que pasan al feto. En gestantes obesas, aun sin diabetes gestacional, existe mayor riesgo de tener recién nacidos grandes para su edad gestacional, lo que se explica, al menos en parte, por la modificación del metabolismo placentario hacia una mayor utilización de glucosa en detrimento de la oxidación de ácidos grasos. Nuestro objetivo es determinar, mediante el uso de un modelo animal, el efecto de una dieta moderadamente rica en grasa (DMRG) en el metabolismo placentario de la glucosa y de los ácidos grasos.

*Material y Métodos:*

Empleamos ratones hembra C57B6, de 4 semanas de vida. Se dividieron en dos grupos (n=6); el grupo experimental se alimentó con una dieta que contenía el 32% de las calorías en forma de grasa, por el 12% del grupo control. Ambos grupos se mantuvieron con esta dieta 4 semanas antes del apareamiento y durante la gestación. Se tomaron medidas del peso, glucemia e insulinemia durante la exposición a la dieta diferenciada. El día 18,5 de gestación se sacrificaron y se extrajeron las placentas para el análisis del metabolismo placentario. El transporte de glucosa se midió mediante la incorporación de 2-desoxiglucosa tritiada mientras que la tasa de oxidación y esterificación de ácidos grasos se determinó empleando palmitato tritiado.

*Resultados:*

El grupo experimental no presentó un aumento de peso significativamente mayor que el grupo control, ni hubo diferencias significativas en los niveles de glucosa e insulina. Así mismo, el peso de los fetos y las placentas fue similar en los dos grupos. Las placentas de ratones hembra alimentadas con DMRG utilizan menos glucosa ( $p=0.01$ ) y oxidan más grasas ( $p=0.03$ ), sin observarse cambios estadísticamente significativos en los niveles de esterificación de ácidos grasos.

*Conclusiones:*

Una dieta moderadamente rica en grasa, sin llegar a inducir resistencia insulínica, provoca un cambio en el metabolismo placentario hacia la utilización de grasa como fuente de energía. Este cambio en

el metabolismo placentario podría representar un mecanismo adaptativo frente a la nueva dieta que funcionaría como mecanismo de defensa frente a la excesiva ganancia ponderal fetal.

**Tiroides**

**P1/d2d3-141**  
**HIPOTIROIDISMO PRIMARIO EN EL CONTEXTO DE DISPLASIA SEPTO-ÓPTICA Y HEMANGIOMATOSIS MULTIFOCAL**

*E. Pozo García, M. Rivero Falero, M.E. Ruiz Yepe, C. Tripodí, J.M. Rial Rodríguez, Lopez Mendoza*

*Servicio de Pediatría-Endocrinología Infantil Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife*

*Introducción:*

La displasia septo-óptica es una enfermedad poco usual que consiste en la asociación de hipoplasia de los nervios ópticos, alteraciones de la línea media como agenesia del septo *pellucidum* y con frecuencia anomalías en el tallo hipofisario que explicaría deficiencias hormonales a dicho nivel provocando hipoglucemia neonatal, micropene, talla baja, hipotiroidismo central, diabetes insípida, etc.

Por otra parte, los hemangiomas son tumores frecuentes en la infancia, sobre todo en la raza caucásica, sexo femenino y pretérminos, hasta un 10% en el primer año de vida. No suelen estar presentes al nacer, si ocurre es en forma de mácula eritematosa de pequeño tamaño. Se sabe que los hemangiomas hepáticos sobreexpresan la enzima deiodinasa de iodotironina tipo 3 (DIO3) que se encarga de inactivar la hormona tiroidea provocando hipotiroidismo de origen primario, llamado hipotiroidismo de consumo.

*Caso clínico:*

Varón con antecedentes personales de prematuridad (31+5 semanas, peso 1419 gr (p30), longitud 41,5 cms (p62), perímetro cefálico 27,5 cms (p18)) micropene y displasia broncopulmonar moderada. No episodios de hipoglucemia en el periodo neonatal. Presenta hemangiomas múltiples localizados en cara, tronco y extremidades de aparición postnatal y 3 lesiones hipoecogénicas hepáticas sugestivas de angiomas atípicos. Desde los 5 meses de vida hiperprolactinemia y posteriormente hipotiroidismo primario (TSH 10,6 mcUI/ml, T4L 0,75 ng/dl, tiroides de localización y morfología normal) en tratamiento con levotiroxina 25 mcg/día desde los 20 meses. Tras la búsqueda de angiomas intracraneales, a los 23 meses se realiza resonancia magnética nuclear, siendo diagnosticado de Displasia septo-óptica y



Neurohipófisis ectópica. En la actualidad crecimiento ponderoestatural adecuado, eje corticotropo y gonadotropo normal sin síntomas ni alteraciones analíticas sugestivas de diabetes insípida. Los hemangiomas están en remisión sin precisar tratamiento farmacológico ni quirúrgico.

#### Conclusiones:

No hemos encontrado en la literatura asociaciones entre la displasia septo-óptica y la hemangiomatosis multifocal. En la actualidad el hipotiroidismo que presenta nuestro paciente es de origen primario, el cual podría explicarse como hipotiroidismo de consumo dada la existencia de hemangiomas múltiples con afectación hepática. No obstante, la disfunción endocrina progresiva asociada a Displasia Septo-Optica requiere de un enfoque multidisciplinar y seguimiento estricto en estos pacientes

#### P1/d2d3-142

### ETIOLOGÍA FINAL DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO DETECTADO POR CRIBADO NEONATAL. COMUNIDAD VALENCIANA (2005-2011)

N. Pons Fernández<sup>1</sup>, E. Gonzalez Oliva<sup>2</sup>, F. Alexandre Blanquer<sup>2</sup>, F. Calvo Rigual<sup>3</sup>, F. Moreno Macián<sup>4</sup>, M. Pont Colomer<sup>5</sup>, J. Alcón<sup>6</sup>, M. Ardid<sup>7</sup>, L. Blasco<sup>8</sup>, Ma, Calzado<sup>9</sup>, I. Costa<sup>10</sup>, C. De Mingo<sup>4</sup>, L. Escrivá<sup>14</sup>, N. Espinosa<sup>15</sup>, Ma. Fuentes<sup>16</sup>, E. Gastaldo<sup>14</sup>, Jm. Gea<sup>15</sup>, N. Gilabert<sup>16</sup>, K. Hervás<sup>17</sup>, S. León<sup>4</sup>, M<sup>a</sup>. López<sup>18</sup>, M<sup>a</sup>. Llácer<sup>19</sup>, A. Martínez<sup>20</sup>, A. Mingo-rance,<sup>21</sup> A. Navarro<sup>22</sup>, Ap. Nso<sup>23</sup>, P. Pérez<sup>15</sup>, A. Pico<sup>21</sup>, A. Plasencia<sup>24</sup>, C. Rodríguez<sup>25</sup>, L. Ruíz<sup>21</sup>, J. Sánchez<sup>18</sup>, L. Santos<sup>11</sup>, Av. Santos<sup>12</sup>, F. Vargas<sup>13</sup>, P. Valverde<sup>9</sup>.

(<sup>1</sup>) Hospital Lluís Alcanyis de Xàtiva. Valencia, Servicio Pediatría. (<sup>2</sup>) Hospital General Universitario Elda, Alicante. (<sup>3</sup>) Hospital Lluís Alcanyis de Xàtiva, Valencia. (<sup>4</sup>) Hospital Universitario La Fe, Valencia. (<sup>5</sup>) Hospital General de Castellón. (<sup>6</sup>) H.General de Valencia. (<sup>7</sup>) H.Villareal, Castellón. (<sup>8</sup>) H.Sagunto, Valencia. (<sup>9</sup>) H.Vinalopó, Alicante. (<sup>10</sup>) H. Peset, Valencia. (<sup>11</sup>) H. Denia, Alicante. (<sup>12</sup>) H. Orihuela, Alicante. (<sup>13</sup>) H. Elche, Alicante. (<sup>14</sup>) H. Alzira, Valencia. (<sup>15</sup>) H. Villajoyosa, Alicante. (<sup>16</sup>) H.T orrevieja, Alicante. (<sup>17</sup>) H. Vinaroz, Castellón. (<sup>18</sup>) H.Clinico, Valencia. (<sup>19</sup>) H. Alcoi, Valencia. (<sup>20</sup>) H. Requena, Valencia. (<sup>21</sup>) H. General, Alicante. (<sup>22</sup>) Quirón, Valencia. (<sup>23</sup>) H. San Juan, Alicante. (<sup>24</sup>) Consuelo, Valencia. (<sup>25</sup>) H. Gandia, Valencia

#### Introducción:

Ante la ausencia de datos en nuestra Comunidad, nos propusimos conocer el diagnóstico final de los casos de hipotiroidismo congénito (HC) detectados por el Programa de Cribado Neonatal (2005-2011). Desde su inicio la incidencia del HC varía entre 1/2000 a 1/4000 recién nacidos (RN). El punto de corte actual para TSH es de < 9 mU/L.

#### Material y método:

Estudio descriptivo retrospectivo. Pacientes: todos los RN con cifras de TSH papel y confirmadas en suero > 9 mU/l por las Unidades de Cribado de Valencia y Alicante. Ámbito: Castellón, Valencia y Alicante. Se envió un cuestionario a cada Pediatra Endocrinólogo responsable del cuidado de los niños. Paquete estadístico SPSS 21. Se realizaron pruebas no paramétricas. Estudio aprobado por el CEIC del Hospital General Universitario de Elda.

#### Resultados:

Analizamos 92/ 97 casos (95% exhaustividad). El 3,3% de niños tenían un progenitor afecto, un 4,3% un hermano (no gemelo y un 1,1 % síndrome de Down. El 4,4% portaban otras enfermedades genéticas y 4% malformaciones mayores. La edad media de tratamiento fue 12 días (2-25). Las cifras hormonales en papel, suero inicial y en la reevaluación constan en la Tabla 1. En el periodo neonatal un 28,3% fue sometido a gammagrafía y un 34% a ecografía; a los tres años un 38% y un 29% respectivamente. Sin reevaluar seis niños. El diagnóstico final mostró 16 HC transitorio (17,4%). Entre los permanentes (75,7%): 14 agenesias (15,2%), 11 hipoplasias (12%), 24 ectopias (26%), 20 dishormonogénesis (22%) y 1 caso autoinmune (1,1%). La cifra media de TSH en papel, en suero inicial y a los 3 años fue significativamente más elevada en las agenesias que en las hipoplasias, ectopias, dis-

	N	Media ± sd	Rango
<b>TSH PAPEL µU/ml</b>	91	129.0±122.2	0.73-601.0
Agnesias	13	226.12±163.6	
Hipoplasia	11	140.82±76.98	
Ectopia	24	119.95±88.47	
Dishormonogenesis	20	121.85±106.50	
Transitorios	16	47.84±62.63	
Autoinmune	1	15.7	
<b>TSH suero (1ª) µU/ml</b>	91	228.93±209.08	4.70-946.0
Agnesias	13	347.99±275.83	
Hipoplasia	11	302.29±177.53	
Ectopia	24	232.00±168.97	
Dishormonogenesis	20	247.12±247.18	
Transitorios	16	104.51±125.69	
Autoinmune	1	30.6	
<b>ft4 suero (1ª) ng/dl</b>	43	0.73±10.51	0.02-2.0
<b>T4 suero (1ª) µg/dl</b>	62	4.72±3.80	0.05-14.60
<b>Tiroglobulina suero (1ª) ng/ml</b>	9	320.03±350.69	1.18-1054.00
<b>Edad 1ª TSH suero</b>	81	12.30±4.91	2.0-25.0
<b>Edad gamma RN (días)</b>	20	14.85±6.57	4.0-32.0
<b>Edad ecografía RN (días)</b>	31	52.29±63.02	4.0-240.0
<b>TSH suero reevaluación µU/ml</b>	49	102.00±117.78	0.5-395.30
Agnesias	8	249.84±109.87	
Hipoplasia	2	106.60±53.17	
Ectopia	14	121.96±88.76	
Dishormonogenesis	11	92.81±127.79	
Transitorios	11	3.95±2.05	
Autoinmune	1	13.00	
<b>ft4 suero reevaluación ng/dl</b>	49	0.85±0.48	0.00-1.93
Agnesias	8	0.30±0.18	
Hipoplasia	2	0.76±0.51	
Ectopia	14	0.71±0.42	
Dishormonogenesis	11	0.94±0.53	
Transitorios	11	1.24±0.24	
Autoinmune	1	1.20	
<b>Tiroglobulina reevaluación</b>	13	147.45±217.09	0.20-653.0
<b>Edad reevaluación (años)</b>	44	3.15±0.75	0.5-4.70

hormonogénesis y transitorios. Los valores de fT4 fueron significativamente más bajos en las agenesias que en otras categorías.

#### Conclusiones:

Nuestros resultados concuerdan con la bibliografía española y de otras comunidades. Como ejemplo, en Zaragoza (1996-2004) los HC permanentes más frecuentes fueron las disgenesias y dishormonogénesis. Pese a contar con protocolos bien conocidos, se han observado diferencias importantes en el seguimiento. Posiblemente se expliquen por las diferentes dotaciones en cada uno de los hospitales.

#### P1/d2d3-143

### TIROIDES LINGUAL NORMOFUNCIONANTE COMO DIAGNÓSTICO DE UNA MASA LINGUAL

C.M. López López, E. Martín Campagn, M. Eunide Gourdet, P. Sánchez Ruiz, M.J. Ballester Herrera, E. Palomo Atance

Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

#### Introducción:

La tiroides lingual es una alteración poco común de origen embriológico que se genera como resultado de un fallo en el descenso de una parte o de todo el tejido tiroideo, siendo su patogenia desconocida. El 90% de los casos de tiroides ectópica están localizados en la base de la lengua (sublingual), con una prevalencia 1 cada 100.000-300.000, 7 veces más frecuente en mujeres.

#### Caso clínico:

Presentamos el caso de una niña de 5 años que acudía a nuestro centro para seguimiento de tiroides lingual diagnosticada en su país de origen a los 4 años de vida, tras detectarse una masa en parte media de la lengua. En estudio inicial se halló una función tiroidea normal (TSH 4,89 mcU/ml y T4 libre 1,26 ng/dl) con una gammagrafía que mostraba tejido tiroideo ectópico. Refería disfagia con la ingesta de alimentos, sin referir síntomas respiratorios obstructivos. Antecedentes personales y familiares sin interés. Desarrollo psicomotor y ponderoestatural normal.

#### Exploración física:

Peso 18,9 kg (p15), tala 110 cm (p4,-1.15DE), IMC 15,6 (-0,29 DE). Normocofigurada, masa en base de la lengua en parte media de unos 2 cm de diámetro. No se palpa tiroides. Tanner 1. Pruebas complementarias: Gammagrafía tiroidea que muestra tejido tiroideo ectópico (lingual/sublingual) sin evidencia de tejido tiroideo en localización normal. Función tiroidea normal: TSH 3,56 mcU/ml, Ac anti-tiroglobulina y antitiroperoxidasa negativos.

#### Evolución:

Se inicia tratamiento con levotiroxina 25 µg/día que posteriormente se sube a 37,5 µg/día, con disminución del tamaño de la tiroides lingual y desaparición de la disfagia inicial, manteniendo función tiroidea normal en todo momento.

#### Conclusiones:

La presentación clínica de esta patología puede consistir en disfagia, disfonía, síntomas respiratorios de vías altas o hemorragias. En cuanto a la función tiroidea, en un 33% de los pacientes se detecta hipotiroidismo. Las opciones de tratamiento incluyen terapia supresora con levotiroxina con el fin de disminuir el tamaño de la glándula, radioablación con yodo y tiroidectomía. La decisión se basa en los síntomas que presente el paciente así como en el crecimiento de la glándula ectópica.

#### P1/d2d3-144

### HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO: ANÁLISIS RETROSPECTIVO EN NUESTRO MEDIO

M. Rivero Falero<sup>1</sup>, E. Pozo Garcia<sup>2</sup>, M.E. Ruiz Yepe<sup>2</sup>, J.M. Rial Rodriguez<sup>1</sup>, I. Rodriguez Rodriguez<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Servicio de Pediatría-Endocrinología Infantil Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. <sup>(2)</sup> Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife

Revisamos los casos de hipotiroidismo congénito diagnosticados en nuestro centro durante los últimos 15 años. El cribado neonatal existe en nuestra Comunidad desde 1981, y abarca el 97-99% de los recién nacidos desde 1983, siendo nuestro centro de diagnóstico de referencia para los hipotiroidismos congénitos.

#### Método:

Estudio retrospectivo, abarcando los años 1998 a 2012, de todos los casos de hipotiroidismo congénito seguidos en la Unidad de Endocrinología.

#### Resultados:

Se diagnosticaron 25 casos de hipotiroidismo congénito (18 mujeres, 7 varones). En 2 de ellos, el cribado había sido normal, siendo diagnosticados a las edades de 8 y de 9 años. En los detectados por cribado, la edad al diagnóstico fue de 32,08 días (9- 110). 3 casos fueron pretérmino, en el resto la EG fue de 39,5 (38-42) semanas, con un peso medio al nacer (términos) de 3449g en niñas, y de 3233g en varones, y una longitud de 51cm (48-53) en niñas y de 50cm (49-51) en varones. El valor de TSH en el cribado fue de 118,76 (27-617), y en suero de 173,8mcU/ml, con un 64% > de 100mcU/ml. Los diagnósticos definitivos fueron 4(16 %) atireosis, 11(44%) ectopias, 3(12%) hipoplasias y 6(24%)

dishormonogénesis. La dosis de Levotiroxina fue de 7-15 mcg/kg/día en los recién nacidos. La TSH se normalizó a los 2,9 meses, exceptuando dos casos con seguimiento irregular. La talla a los dos años en niñas estaba a +0,14DS (-2,68-2,56), y en varones +0,52ds (-0,71-2,47). El inicio de la pubertad en niñas fue a los 10,38 (8,3-12) años. En 12 niñas próximas a talla final, la DS de talla era -0,54. Un caso con seguimiento irregular presentó retraso psicomotor asociado a TDAH.

#### *Discusión:*

Según los datos del centro de cribado, la incidencia anual del hipotiroidismo congénito en nuestra Comunidad es de 1/2633 RN. Se subrayan dos aspectos: 1) La edad de diagnóstico tardía obedece a problemas logísticos. 2) Las dosis iniciales fueron bajas en algunos casos, ajustándose en los controles posteriores a los 10-15mcg. Excepto en los casos de adherencia deficiente, los resultados clínicos han sido satisfactorios.

#### **P1/d2d3-145**

#### **VARIABLES QUE PUEDEN PREDECIR LA DOSIS DE L-TIROXINA EN EL TRATAMIENTO DE LOS HIPOTIROIDISMOS PRIMARIOS**

*B. Bautista Mezquita, A. Tapia Gómez, T. Sánchez Vélez, M. Martín Alonso, J. Bote Mohedano, P. Prieto Matos*

*Hospital Universitario de Salamanca*

#### *Introducción:*

El hipotiroidismo primario resulta de la disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular secundario a un fallo a nivel glandular. En la práctica clínica habitual, observamos que pacientes con este diagnóstico precisan una dosis inicial de tratamiento de levotiroxina diferente, en ocasiones difícil de predecir.

#### *Objetivo:*

Analizar si existe algún determinante de la dosis inicial de Levotiroxina en el tratamiento del hipotiroidismo primario.

#### *Pacientes y método:*

Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo de una muestra de 58 pacientes hipotiroideos, de edades comprendidas entre 2 y 14 años. Recogemos datos de filiación, antropometría, hormonas tiroideas, autoinmunidad tiroidea, dosis de tratamiento antecedentes familiares y patologías asociadas. Analizamos los datos con el programa SPSS 17.0. Los datos se muestran como media±desviación estándar o como mediana y p25-p75.

#### *Resultados:*

La edad media al diagnóstico es de 9,55±3,6 años.

El 53,4% son mujeres, el 60,3% presentan anticuerpos positivos al diagnóstico, y el 45,6% tienen antecedentes familiares de patología tiroidea. La mediana de la TSH inicial es de 10,31 mU/mL (7,6-15,35), y la de T4L es de 1,2 µg/dL (0,9-1,4). Los anticuerpos antitiroideos están presentes en un 71% de las niñas y en un 48% de los niños. La dosis media de fármaco requerida tras el ajuste inicial de la dosis es de 1,8±1,3 µg/kg.

La dosis media de tratamiento que reciben los niños es de 2,15± 1,47µg/kg, mientras que las niñas reciben 1,5±1µg/kg. La dosis del fármaco se correlacionan de forma positiva con el nivel inicial de TSH (r=0,43; p=0,001) y de forma negativa con la edad del paciente (r= -0,404; p=0,002). Los pacientes que presentan anticuerpos precisan una dosis media de Levotiroxina de 2,2 µg/kg y los que no los presentan de 1,6 µg/kg, no existiendo diferencia significativa (p=0,06). El valor total de anticuerpos TPO se correlaciona de forma significativa con la dosis de levotiroxina (r=0,46; p=0,04).

#### *Conclusiones:*

La presencia de autoinmunidad tiroidea (sobre todo de anticuerpos TPO), sexo varón, menor edad y un mayor nivel inicial de TSH se relacionan con dosis más elevadas de levotiroxina.

#### **P1/d2d3-146**

#### **RECIÉN NACIDOS DE MADRES CON ENFERMEDAD GRAVES A PROPÓSITO DE 7 CASOS CLÍNICOS**

*E. Lizarralde Atristain<sup>1</sup>, E. Martínez Cuevas<sup>2</sup>, A. Vela Desojo<sup>2</sup>, G. Grau Bolado<sup>2</sup>, A. Rodríguez Estávez<sup>2</sup>, I. Rica Echevarría<sup>2</sup>*

*(<sup>1</sup>) Hospital Universitario de Cruces. UPV/EHU.CIBERER. (<sup>2</sup>) Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo*

#### *Introducción:*

La enfermedad de Graves materna puede producir en el recién nacido un estado de hipertiroidismo (HT) por el paso transplacentario de anticuerpos estimulantes frente al receptor de la TSH (TSI). El riesgo aumenta cuando los niveles de TSI maternos superan 3-5 veces el valor normal en el tercer trimestre del embarazo. El hipertiroidismo neonatal grave requiere tratamiento intensivo por aumento de la morbimortalidad a corto y largo plazo.

#### *Objetivo:*

Presentar 7 recién nacidos hijos de madres con enfermedad de Graves que han nacido en un hospital terciario comprendidos en el periodo de tiempo de noviembre de 2011 a diciembre de 2013.

#### *Resultados:*

Un 70% (5/7) de las madres habían recibido abla-

ción con radioyodo y dos recibieron antitiroideos durante el embarazo. Ninguno presentó clínica detectada intraútero. Tres neonatos tuvieron HT analítico; solo uno de ellos ingresó para observación y recibió tratamiento con Lugol durante 24 horas. Todos los casos han presentado una evolución favorable (Tabla 1).

	Antecedentes materno-obstétricos	EG	Peso	Clinica	Función Tiroidea (T4I: ng/dl; TSH: mcU/ml)	Anticuerpos TSI: UI/L; TPO: UI
1	Antitiroideos+propranolol	40	PAG	No	24h - T4L 1,5 - TSH 97 96h - T4L 3,1 - TSH 0,45	TSI: 22 TPO (-)
2	Antitiroideos	37	PAG	No	48 h: normal	TSI: 2 TPO: 149
3	Radioyodo	40	PAG	No	56 h - T4L 4,1 - TSH <0,01	TSI: 7
4	Radioyodo	35	PAG	No	48 h - T4L 1,9 - TSH 15,2	TSI (-) TPO 116
5	Radioyodo	35	PAG	No	48 <sup>h</sup> normal	TSI - TPO 127
6	Radioyodo	40	PBG	No	48 h T4L 3,1 TSH 0,02	TSI 6 TPO -
7	Radioyodo	38	PAG	No	48 h T4L 1,9 TSH 17	TSI - TPO -

#### Comentarios:

La realización de analítica a partir de las 48 horas de vida a recién nacidos de madres con enfermedad de Graves que están asintomáticos, detecta hipertiroidismos analíticos que precisan control clínico estrecho no siendo necesario en la mayoría de las ocasiones iniciar un tratamiento farmacológico ya que presentan una evolución favorable.

#### P1/d2d3-147

### CRISIS TIROTÓXICA EN LA EDAD PEDIÁTRICA: CASO CLÍNICO

E. Castro Resende, M. Morna Ferreira, M. Pontes Sá, S. Figueira Abreu

Departamento de Endocrinología - Hospital Central do Funchal

#### Introducción:

El 95% de los casos de hipertiroidismo en la edad pediátrica se deben a la enfermedad de Graves. Es una enfermedad rara en la edad pediátrica, con una frecuencia estimada de 1 en cada 5.000 niños, sendo más frecuente en las mujeres.

#### Caso clínico:

Niña de 9 años, prepuberal, previamente sana, remitida a las Urgencias de Pediatría por presentar taquicardia, hipertermia y aumento de volumen del cuello. La madre refería también pérdida de peso de 2 Kg en 2 días (su peso habitual era de 28,2 Kg). En la exploración física de valorar exoftalmia, temblor, frecuencia cardíaca de 180 en ritmo sinusal, fiebre de 38,8°C y bocio difuso (tres veces mayor que lo tamaño normal). Perante este cuadro fue pedida una analítica: TSH de 0,02 µUI/L, T4 libre de 5,4 ng/dl, T3 libre de 27,2 pg/ml, anticuerpos antireceptor

da TSH (TSI) de 36,16 U/L, anticuerpos antiperoxi-dasa > 3000 UI/ml y antitiroglobulina de 533,3 UI/ml. La ecografía de tiroides mostraba una glándula voluminosa, con vascularización exuberante en el estudio Doppler. Empezó terapéutica con tiamazol 30 mg, propranolol 40 mg y hidrocortisona 100 mg de 8 en 8 horas, con mejoría de lo estado de la paciente. Ahora lleva aproximadamente 1 año y medio de terapéutica. A dosis de tiamazol fue gradualmente disminuída (actualmente esta solamente con una pastilla al día) y ha iniciado levotiroxina (50ug/día) 3 meses después de la crisis tireotóxica (por presentar una TSH de 104 µUI/l). La analítica más reciente revela una TSH de 2,71µUI/L, T4 libre de 0,9 ng/dl, TSI < 0,30 U/L.

#### Comentario:

La crisis tireotóxica es una situación rara, además en la edad pediátrica. La primera opción terapéutica de la enfermedad de Graves es, de una forma general, los fármacos antitiroideos. Dado el alto riesgo de recaída, muchas veces el tratamiento definitivo suele ser la tiroidectomía o el radioyodo (1131).

#### P1/d2d3-148

### ESTUDIO CLÍNICO Y MOLECULAR DE UNA FAMILIA CON RESISTENCIA A HORMONAS TIROIDEAS

A. González Jimeno, M. Marbán Calzón, A. García Bermejo, L. Domínguez Hidalgo, R. Sánchez-Nebreda Arias, J. Ventura León

Hospital La Mancha Centro. Servicio de Pediatría. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Alcázar de San Juan. Ciudad Real

La resistencia a la hormona tiroidea (RHT) se trata de un síndrome genético poco frecuente, de herencia generalmente autosómica dominante y caracterizado por la disminución de la sensibilidad tisular a las hormonas tiroideas.

Presentamos una familia diagnosticada a partir del diagnóstico inicial de dos hermanas gemelas a los 20 meses de edad:

#### CASO 1 y 2:

Hermandas de 20 meses seguidas en nuestra Consulta de Pediatría por prematuridad, gemelaridad (gestación monocorial biamniótica) y bajo peso.

Entre los antecedentes personales de ambas destaca:

-Ingreso a los 3 meses por episodio de taquicardia, cuyo estudio descartó organicidad.

-Discreto retraso en lenguaje expresivo.

-Curva de peso y talla en percentiles inferiores.

En la exploración física destaca la presencia de un soplo sistólico I-II/VI multifocal (presente en ambas) y sequedad generalizada de la piel.



A los 20 meses, coincidiendo con escasa ganancia ponderal:

1ª gemela: TSH 6,22 µ/ml, T4L 1,96 ng/dl, T3L 5,58 pg/ml.

2ª gemela : TSH 7,72 µ/ml, T4L 1,93 ng/dl, T3L 5,02 pg/ml.

Estos hallazgos se confirman en sucesivos controles analíticos, con datos de autoinmunidad tiroidea negativa. Ante la sospecha de RHT y como parte del diagnóstico diferencial se solicita estudio a ambas:

-Ecografía tiroidea, ecocardiografía, resonancia magnética cerebral y potenciales evocados auditivos de tronco son informados como normales, salvo discreto retraso en la edad ósea.

-Realizado estudio familiar que evidencia igual alteración en la hermana mayor y el padre con normalidad del perfil tiroideo en la madre.

Se solicita estudio genético: Secuenciación de los exones 3-10 del gen del receptor receptor  $\beta$  de hormonas tiroideas situado en el cromosoma 3p24. Todos (padre e hijas) presentan una mutación en el exón 10, consistente en c.1148G>A p.Arg383His; mutación previamente descrita y asociada a la patología.

#### Conclusiones:

El síndrome de RHT debe sospecharse en pacientes que presentan concentraciones altas de hormonas tiroideas en suero, junto a una TSH normal o elevada.

En la RHT coexisten signos de deficiencia y exceso hormonal, siendo la taquicardia el 2º síntoma más frecuente, por lo que la realización de un perfil tiroideo en el episodio ocurrido a los 3 meses nos podría haber sugerido el diagnóstico.

#### P1/d2d3-149

#### SÍNDROME DE RESISTENCIA A HORMONAS TIROIDEAS

A. Vela Desojo <sup>1</sup>, I. Ríos Orbañanos <sup>2</sup>, A. Aguayo Calcena <sup>3</sup>, G. Pérez de Nanclares Leal <sup>1</sup>, I. Rica Echevarria <sup>1</sup>, L. Castaño Gonzalez <sup>3</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario Cruces/ Servicio de Endocrinología Infantil/CIBERER. <sup>(2)</sup> Hospital Universitario Cruces. <sup>(3)</sup> Hospital Universitario Cruces/UPV/EHU/ CIBERER

#### Introducción:

El síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas (RHT) se caracteriza por niveles séricos elevados de hormonas tiroideas asociados con niveles de TSH no suprimidos. La clínica es muy variable. En el 85% de los casos se detectan mutaciones en el gen del receptor beta de las hormonas tiroideas.

#### Objetivos:

Describir las características epidemiológicas y clínicas al diagnóstico de los pacientes con RHT, así como valorar la evolución tras la realización del estudio genético.

#### Material y Métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes cuyas muestras se enviaron al laboratorio para estudio genético por sospecha de RHT o por estudio familiar en los últimos 10 años. La evolución posterior de los pacientes se estudia mediante una encuesta completada por los facultativos responsables del paciente incluyendo variables analíticas, clínicas y antropométricas.

#### Resultados:

Se estudiaron 41 individuos con sospecha de RHT, siendo el 46% hombres. Excluyendo 6 neonatos (4 de ellos pretérminos), la media de edad al diagnóstico es de  $33.34 \pm 15.19$  años. Los motivos de estudio son estudio familiar (31.7%), hallazgo analítico casual (36.6%) y manifestaciones clínicas (29.3%): bocio (36.6%), síntomas de hipertiroidismo (35%) o hipotiroidismo (4.9%). Las medias en la analítica de función tiroidea son: T4-libre  $2.76 \pm 0.64$  ng/dL, TSH  $4.26 \pm 3.66$  mU/mL. De 29 pacientes adultos, 7 presentan anticuerpos antiTPO y 2 presentan anticuerpos antireceptor de TSH. Se realizó densitometría ósea en cinco pacientes (2 casos de osteopenia y 2 de osteoporosis). En el estudio del gen del receptor  $\beta$  de TSH existe mutación en el 68.3%, siendo más frecuente en el exón 10 (46.3%). De las 12 mutaciones descritas, 3 no se han descrito previamente. Ocho pacientes están recibiendo tratamiento tiroideo: dos con levotiroxina por hipotiroidismo tras yodo radiactivo y seis con anti-tiroideos. Ningún paciente ha precisado tiroidectomía total, aunque se ha realizado una istmectomía y una hemitiroidectomía por adenoma.

#### Conclusiones:

El bocio es el hallazgo clínicos más frecuente y los síntomas de hipertiroidismo los que condicionan la necesidad de tratamiento. En nuestra serie el 68% de los pacientes con RHT presenta mutación en el gen THRB, estando la mayoría en el exón 10.

#### P1/d2d3-150

#### ESTUDIO GENÉTICO E INTERFERENCIAS EN EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE RESISTENCIA A HORMONAS TIROIDEAS

A. Aguayo Calcena <sup>1</sup>, A. Vela Desojo <sup>2</sup>, I. Ríos Orbañanos <sup>3</sup>, T. Velayos Gainza <sup>4</sup>, G. Pérez de Nanclares Leal <sup>2</sup>, L. Castaño Gonzalez <sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario Cruces. UPV/EHU. CIBERER. <sup>(2)</sup> Hospital Universitario Cruces/CIBERER. <sup>(3)</sup> Hospital Universitario Cruces. <sup>(4)</sup> Hospital Universitario Cruces. UPV/EHU

### *Introducción:*

El síndrome de resistencia de los tejidos diana a las hormonas tiroideas (RHT) está considerado una alteración genética causada por mutaciones en el gen que codifica el receptor beta de las hormonas tiroideas y debe sospecharse ante el hallazgo de niveles séricos elevados de hormonas tiroideas y niveles de TSH no suprimidos.

### *Objetivos:*

Conocer los resultados del estudio genético y describir los factores que pueden interferir en el diagnóstico de RHT en los pacientes de nuestra muestra.

### *Material y Métodos:*

Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes en los que se ha realizado estudio genético en nuestro hospital por sospecha de RHT o por estudio familiar en los últimos 10 años, valorando la evolución posterior de los pacientes mediante una encuesta completada por los facultativos que realizan su seguimiento.

### *Resultados:*

Se valoraron 70 individuos con sospecha de sensibilidad reducida a las hormonas tiroideas (datos analíticos o como parte de un estudio familiar). En un caso asociado a clínica neurológica (sospecha de síndrome de Allan-Herndon-Dudley), se analizó el gen SLC16A2, que codifica el transportador de hormonas tiroideas T3 y T4 (sin alteración); en 3 casos el gen ALB, que codifica para la albúmina sérica humana (diagnosticándose dos casos de disalbuminemia) y en 66 casos se secuenciaron los exones 3-10 del gen del receptor beta para hormonas tiroideas (THRB). En 28 pacientes se detectó alguna mutación en el gen THRB: dos casos en el exón 7, dos en el exón 8, seis en el exón 9 y 18 casos en el exón 10. De los 38 casos restantes negativos, con información sobre su evolución posterior excluimos seis casos con diagnóstico final de hipotiroidismo y 19 familiares estudiados sin alteración analítica ni genética. El resultado final fue 41 pacientes con RHT, 13 de ellos sin alteración genética conocida.

### *Conclusiones:*

En nuestra serie el 68,3% de los pacientes con diagnóstico de sospecha de RHT presentan mutación en el gen THRB, estando la mayoría en el exón 10. Ante pacientes con sospecha de RHT, debe realizarse un correcto diagnóstico diferencial, precisando en ocasiones un seguimiento a largo plazo para llegar al diagnóstico final.

### **P1/d2d3-151**

### **ADENOMA TÓXICO TIROIDEO. DIAGNÓSTICO Y OPCIONES TERAPEÚTICAS**

*E. Heras Sánchez, C. Bezanilla López*

*Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.*

### *Caso clínico:*

Niña de 12 años y 5 meses enviada a la consulta de Endocrinología Infantil por nódulo tiroideo izquierdo. Aparición de masa cervical anterior izquierda en los 4 meses previos sin otra sintomatología. Aporta ecografía tiroidea que objetiva lesión nodular sólida de 21x19x25mm isoecogénica con mínimas áreas quísticas en su interior. AP y AF sin interés. Menarquia a los 10 años.

EF: Peso:62.6kg (p90,1.3DE). Talla: 168.5cm (p98, 2.09DE). TannerV. Bociolla, nódulo tiroideo en parte inferior de lóbulo izquierdo, indurado, 2 cm de diámetro.

Tras la primera consulta se extrae analítica que muestra hiperfunción del nódulo (T4L:1.57ng/dl, T3L:6.6pg/ml, TSH:0.01µU/ml), con anticuerpos antitiroglobulina (<15UI/ml) y antiperoxidasa (37UI/ml) negativos. Posteriormente se realiza una PAAF y gammagrafía tiroidea, descartándose patología tumoral y mostrando la naturaleza hipercaptante del nódulo.

Realizado el diagnóstico de adenoma tóxico, se plantea la mejor opción terapéutica. Debido a la edad, antropometría adulta y menarquia establecida; el tratamiento elegido tras informar a la familia, fue terapia con radioyodo sin fármaco antitiroideo previo, recibiendo únicamente tratamiento con beta-bloqueante. Último control de hormonas tiroideas 6 meses postratamiento normal ecografía con ligera disminución de tamaño del nódulo y menor flujo.

### *Discusión:*

Para el diagnóstico del nódulo tiroideo son precisas una anamnesis y EF detalladas, determinación de hormonas y anticuerpos tiroideos, ecografía y gammagrafía tiroideas.

El adenoma tóxico es una entidad infrecuente en la edad pediátrica que produce hiperfunción de la glándula tiroidea (T3L y T4L aumentadas con supresión de TSH), con imagen de nódulo caliente en la gammagrafía.

En niños el riesgo de malignización es elevado, y se ve influenciado por la radiación previa, edad < 10 años, varones, AF de cáncer de tiroides, nódulo frío, de rápido crecimiento, o único y adherido a tejido adyacente. El tratamiento que suprima la función tiroidea debe ser instaurado precozmente. Los dos pilares claves son la cirugía y el radioyodo. Si bien

el yodo radiactivo presenta la ventaja de su bajo coste, no existe mucha experiencia en su uso debido al miedo extendido por los efectos adversos que la radiación pueda tener a largo plazo (mayores a menor edad y mayor área expuesta). Por otra parte, la cirugía tiroidea ocasiona daño del nervio laríngeo recurrente e hipoparatiroidismo en hasta un 40% y 32% respectivamente.

#### P1/d2d3-152

### NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2B. EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA TIROSIN KINASA DE ÚLTIMA GENERACIÓN

R. Hidalgo Cebrián<sup>1</sup>, C. Mata Fernández<sup>1</sup>, E. González Ruiz de León<sup>1</sup>, E. Blarduni Cardón<sup>2</sup>, A. Rodríguez Sánchez<sup>1</sup>, M.D. Rodríguez Arnao<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> H. G. U. Gregorio Marañón, Madrid. <sup>(2)</sup> Hospital de Zumárraga. Guipúzcoa.

#### Introducción:

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2B (MEN 2B), producida por mutación del protooncogén RET, se caracteriza por un fenotipo peculiar y el desarrollo de carcinoma medular de tiroides (CMT) en la primera infancia. El reconocimiento del fenotipo es crucial para el diagnóstico precoz antes de que la enfermedad esté avanzada.

#### Caso clínico:

Niña de 10 años en la que se observa en una revisión casual hábito marfanoide y nódulos cutaneomucosos en labios, lengua y párpados. Debido al fenotipo referido se realiza analítica, con valores de calcitonina de 4475 pg/ml (valores normales < 14). La ecografía cervical evidenciaba nódulos en ambos lóbulos tiroideos, así como adenopatías laterocervicales. La mutación met918tre del protooncogén RET confirmó el diagnóstico de MEN 2B esporádico (excluida la mutación en los padres). El TAC no mostraba enfermedad a distancia. Se realizó tiroidectomía total y linfadenectomía, con anatomía patológica compatible con CMT con extensión linfática. Se inició tratamiento sustitutivo con levotiroxina y con inhibidor de tirosinkinasa de primera generación (sorafenib), con descenso inmediato del 84% en los valores de calcitonina. La aparición de disestesia palmoplantar como efecto secundario obligó a suspender sorafenib a pesar de la buena respuesta. En la evolución se ha observado un ascenso progresivo de las cifras de calcitonina y el desarrollo de metástasis hepáticas y pulmonares. Recientemente ha comenzado tratamiento con vandetanib, un inhibidor de tercera generación que inactiva específicamente el receptor de membrana tirosinkinasa codificado por el gen RET, crucial para el crecimiento, invasión y metástasis del tumor. Salvo necesidad de incrementar la dosis de levotiroxina, ha mostrado

buna tolerancia, con descenso radical de la calcitonina desde los primeros meses de tratamiento (de 18821 a 776pg/ml) y disminución del tamaño de las metástasis pulmonares y hepáticas.

#### Comentarios:

Reconocer el fenotipo de MEN 2B es necesario para la realización de tiroidectomía profiláctica antes del año de edad como único tratamiento definitivo posible para la enfermedad. Cuando el CMT es localmente avanzado o metastásico no responde a quimioterapia, radioterapia o supresión de TSH. El tratamiento con inhibidores de tirosinkinasa es la única opción terapéutica que podría controlar de la progresión de la enfermedad.



#### P1/d2d3-153

### CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES EN LA EDAD PEDIÁTRICA Y ADOLESCENCIA

S. Leon Cariñena<sup>1</sup>, C. De Mingo Alemany<sup>1</sup>, F. Moreno Macian<sup>1</sup>, S. Kalbouza<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Infantil La Fe, Valencia. <sup>(2)</sup> Hospital Francisc de Borja, Gandía

#### Introducción:

El carcinoma diferenciado de tiroides es una enfermedad infrecuente en niños y adolescentes, representa el 1.5-3% de todos los cánceres a esta edad, siendo el carcinoma papilar (CPT) el más frecuente. Características típicas pediátricas son una mayor incidencia de metástasis ganglionares cervicales (40-80%) y pulmonares (20%) al diagnóstico, y un mayor riesgo de recurrencias, a pesar de lo cual presenta un buen pronóstico.

#### Material y Métodos:

Estudio retrospectivo. Análisis de las características clínicas, tratamiento y evolución de los pacientes afectados de CPT controlados en el Hospital Infantil la Fe desde el año 2003-2013.

#### Resultados:

10 pacientes (60% mujeres, 40% varones) con

edad media al diagnóstico de 11 años (rango 6.7-14 años). Seguimiento 5.3 años (rango 0.9-10.5 años)

Dos pacientes presentaban antecedentes de radioterapia cervical y una paciente estaba afecta de tiroiditis de Hashimoto. No había antecedentes familiares de interés. El motivo de consulta más frecuente fue la presencia de una tumoración cervical (70%), el 10% fue un hallazgo casual y en un 20% un hallazgo ecográfico en los controles rutinarios.

La PAAF fue diagnóstica en el 70% de los casos y sugestiva de malignidad en el 30%. En el 90% se realizó tiroidectomía total. Se realizó disección cervical central completa y de ganglios laterales afectos en el 70%. El tamaño medio del tumor primario fue de 3.2 cm y el 70% eran formas multifocales. Al diagnóstico el 80% presentaban metástasis ganglionares cervicales y el 20% metástasis pulmonares. Complicaciones postquirúrgicas: 10% de hipoparatiroidismo definitivo y 20% hipoparatiroidismo transitorio. Todos los pacientes recibieron ablación con Radioyodo y tratamiento supresor con L-Tiroxina.

Actualmente hay dos pacientes con enfermedad persistente (pulmonar), que han precisado 227 y 305 mCi de Radioyodo y varias reintervenciones quirúrgicas. 4 pacientes libres de enfermedad, dos pacientes con menos de 12 meses de evolución y otros dos que tras tratamiento inicial son controlados en otro hospital.

#### *Conclusiones:*

- La tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar adecuado en manos de un cirujano experto mejora el pronóstico.
- La tiroglobulina estimulada postquirúrgica sigue siendo el test más sensible para el seguimiento de estos pacientes.

#### **P1/d2d3-154**

#### **TIROIDES ECTÓPICO Y ADENOPATÍAS CERVICALES: METÁSTASIS CERVICALES DE UN CARCINOMA PAPILAR TIROIDEO OCULTO**

*R. Tomasini, M.A. Mate Garcia, D. Sanchez Garvin, L. García Pascual*

*Hospital Universitario Mutua de Terrassa, Barcelona*

El carcinoma diferenciado de tiroides es la tercera neoplasia sólida más frecuente en los niños y adolescentes y constituye el 0,3 al 5 % de todas las neoplasias de la infancia. La forma de presentación más común son los Nódulos Tiroideos aunque también deben hacerlos sospechar adenopatías en la zona lateral del tiroides o en zonas poco frecuentes (supraclavicular, axilar).

#### *Caso clínico:*

Niña de 13 años que es derivada al servicio de endocrino para estudio de dos tumoraciones laterocervicales derechas, no dolorosas y sin síntomas asociados. Trae estudios realizados por pediatra: analítica tiroidea y vírica normal. Ecografía con dos nódulos de unos 2x3 cm con dudas si hay contacto con tiroides o no y PAAF no concluyente.

Se deriva en ese momento a endocrinología donde se completa los estudios realizándose:

- Biopsia de tumoración más accesible: demuestra tiroides ectópico
- Gamagrafía tiroidea: tiroides normocaptante, los demás nódulos no captan.
- Nueva ecografía y RMN de cuello: 6 imágenes nodulares de mayores que en ecografía previa
- Se repite PAAF que no es concluyente.

En comité conjunto con endocrinología y cirugía de adultos se decide: hemitiroidectomía y extracción de adenopatías. Con biopsia intraoperatoria es normal. La anatomía patológica demuestra finalmente: Tumoraciones incluidas en ganglios, con células que corresponden a un carcinoma papilar de tiroides con patrón folicular. Se reinterviene realizando tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar derecho. Rastreo gammagráfico y posterior radio yodo, sin detectarse metástasis.

Actualmente está con Levotiroxina para mantener valores correctos de T4I y TSH suprimidas. Tres años después no presenta complicaciones.

#### *Conclusión:*

La presentación en un adulto joven de una masa latero cervical, suele corresponderse frecuentemente con un proceso benigno. Los quistes latero cervicales malignos son muy raros y suelen tener su origen en tumores metastásicos. En este caso lo que desconcertó inicialmente fue la aparición de un tiroides ectópico. Valorar siempre la posibilidad de estar ante la infrecuente presentación primaria de un carcinoma papilar oculto tiroideo. La conducta inicial de este paciente fue conservadora, quizás debido a la baja incidencia de esta presentación en niños.

#### **P1/d2d3-155**

#### **BOCIO Y ADENOMA TIROIDEO EN ADOLESCENTE CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO BIEN CONTROLADO**

*A.P. Nso Roca, F. Sánchez Ferrer, M. Juste Ruiz*

*Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante*

El bocio es un crecimiento de la glándula tiroidea. Puede ser secundario a una elevación crónica de la TSH que induce una hiperplasia glandular. Esta elevación crónica de TSH podría conllevar, así mis-



mo, el desarrollo de un crecimiento adenomatoso y, más raramente, de una transformación maligna. Por este motivo, es importante el adecuado control evolutivo del hipotiroidismo con terapia sustitutiva con hormona tiroidea.

Presentamos un caso de adenoma tiroideo en una paciente con hipotiroidismo congénito secundario a dishormonogénesis. Se trata de una niña, sin antecedentes perinatales de interés, diagnosticada de hipotiroidismo congénito el octavo día de vida por elevación de la TSH en papel de filtro. La exploración física es normal y en la analítica de confirmación se objetiva T4L 0.48 ng/ml y TSH 92 mcU/ml. Inicia tratamiento con levotiroxina y se completa estudio etiológico. La ecografía y la gammagrafía neonatales muestran un tiroides normotópico, normocaptante. La re-evaluación a los 3 años de vida confirma el diagnóstico de hipotiroidismo congénito secundario a dishormonogénesis. La terapia sustitutiva fue monitorizada cada 6-12 meses permaneciendo la TSH por debajo de 10 mcU/ml en los años siguientes salvo en una ocasión (a la edad de 11 años) en que aumentó transitoriamente hasta 16 mcU/ml y estando la tiroglobulina elevada desde los 13 meses (rango 86-1877 ng/ml). En el control a los 11 años y 7 meses, se objetiva la aparición de un bocio grado I y la ecografía muestra un bocio difuso, un patrón proliferativo zonal y un nódulo de 2 x 2,4 cm en el lóbulo izquierdo. El nódulo no es captante en la gammagrafía por lo que se realiza PAAF que confirma adenoma tiroideo que crece hasta 4,6 x 4 cm en controles posteriores.

El buen control del tratamiento hormonal sustitutivo en los pacientes con hipotiroidismo congénito es importante para evitar, entre otras cosas, el desarrollo de un bocio nodular. Sin embargo, nuestra paciente ha desarrollado un bocio y un adenoma tiroideo a pesar de un adecuado tratamiento. El seguimiento estrecho y a largo plazo de estos pacientes es fundamental para detectar posibles complicaciones a pesar de un adecuado control analítico.

#### **P1/d2d3-156**

#### **BOCIO MULTINODULAR NO TÓXICO: PATOLOGÍA BENIGNA QUE SUPONE UN RETO TERAPÉUTICO**

*P. Sánchez Moreno, M. López González, M.D. Moreno Mejías, A.V. Ardanuy Pizarro, L. Navarro Marchena, E. García García*

*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

#### *Introducción:*

El bocio multinodular no tóxico (BMNT) es poco frecuente en la edad pediátrica en áreas bien suplidas de yodo, afectando sobre todo a mujeres tanto en edades puberales como prepuberales. Las tasas de recurrencia tras tiroidectomía total son muy ba-

jas, casi inexistentes (< 1%), aumentando esta cifra a medida que la cirugía es menos agresiva.

El tratamiento supresivo con hormona tiroidea (HT) para evitar recidivas postquirúrgicas sigue siendo un elemento de debate.

#### *Resumen del caso:*

Presentamos dos casos de BMNT que recidivaron tras la cirugía, ambos en un periodo de tiempo similar (unos 4 años). Se trataba de dos mujeres, una de 5 años, prepúber, y otra de 10, púber, de una zona sin déficit de yodo.

Una de las pacientes fue sometida a hemitiroidectomía derecha y la otra a tiroidectomía aparentemente total. Ninguna de las dos recibió terapia supresora con HT tras la cirugía. En el primer caso, tras descartar de forma consistente mediante PAAF datos de malignidad, se optó por tratamiento médico (HT) de la recidiva, apreciándose una disminución de los nódulos tiroideos en un periodo de 10 meses. En el segundo caso, la paciente presentaba tras la recidiva síntomas locales, por lo que está a la espera de nueva intervención quirúrgica. Resto de datos en Tabla 1.

#### *Conclusiones:*

1. A pesar de las bajas tasas de recidiva de BMNT tras cirugía, debe valorarse mantener un seguimiento de estos pacientes a largo plazo.
2. Nuevos estudios sobre la eficacia del tratamiento supresor con HT para prevenir estas recidivas se hacen necesarios, con el objeto de sumar una nueva herramienta al control de estos pacientes.

#### **P1/d2d3-157**

#### **BOCIO MULTINODULAR: LA NECESIDAD DE UN SEGUIMIENTO ESTRECHO**

*A. Faus Pérez<sup>1</sup>, A. Navarro Ruiz<sup>2</sup>, C. del Castillo Villaescusa<sup>1</sup>*

*(<sup>1</sup>) Hospital Universitari Dr. Peset, Valencia. (<sup>2</sup>) Hospital Universitari Dr. Peset*

#### *Introducción:*

El bocio multinodular es una patología poco frecuente en pediatría. Hasta 20% prevalencia malignización en niños (carcinoma papilar: 80%). Relación niñas/niños 2:1. Tiroiditis linfocitaria crónica, causa frecuente en infancia, asociada a enfermedades autoinmunes como celiaquía o diabetes. Puede ser eutirodeo o no, en cuyo caso tratamiento médico precoz. Exéresis de fibrosos o multinodulares con síntomas compresivos locales. Seguimiento por riesgo de malignización.

#### *Caso 1:*

Paciente mujer de 11 años, celiaca, valorada por

tumoración cervical de 2 años, con aumento progresivo 2 meses. Estancamiento ponderal último semestre. Episodios autolimitados de palpitaciones y sudoración profusa, sin otra sintomatología. Peso 35 kg (-1DS), Talla 147.7 cm (-0.4DS). TA 110/70mmHg, FC88lpm. EF normal salvo bocio grado 3, no doloroso ni signos externos inflamatorios. A1 S2 P2. TSH entre 0.84 – 1.69, T4 libre 0.77-1.26, T3 1.41-3.1, Ac antimicrosomales 961-775 UI/ml. Ac antitiroglobulina 75.2-1337.

Ecografía: tiroides aumentado con múltiples nódulos hipoecogénicos en su interior, ninguno dominante. Aumento de vascularización sugestiva de tiroiditis.

Gammagrafía: distribución heterogénea, zonas hipo e hiperactivas, compatible con bocio multinodular. En su evolución, asintomática. Bocio estable. Eco-grafías similares. Descenso progresivo Ac antitiroideos manteniendo normofunción.

#### Caso 2:

Paciente mujer de 12 años valorada por bocio grado la sin nódulos palpables. Peso 47.1kg (+0.38DE), Talla 149.6cm (-0.49DE), TA 102/60mmHg, FC70lpm, A2 S3 P3. Asintomática. Estudio inicial TSH 0.71, T4 libre 1.1, Ac antitiroglobulina, antireceptor TSH y antiperoxidasa negativos. Ecografía y gammagrafía normales. Tras un año, aumento tamaño del bocio grado 3 no doloroso, sin adenopatías ni síntomas compresivos.

Ecografía: tiroides aumentado con nódulos bilaterales de menos de 1 cm sin aumento de vascularización.

Gammagrafía: captación homogénea. Ac antitiroglobulina 143.6UI con normofunción tiroidea.

Ecografía a los 6 meses, tiroides multinodular, el mayor de 1.1x0.51 cm. Permanece asintomática, con marcadores tumorales negativos y pendiente control de imagen.

#### Conclusiones:

El bocio multinodular es poco frecuente en la infancia y no implica disfunción tiroidea. El riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos es mayor en niños que adultos. Las pruebas de imagen y datos de laboratorio tienen limitaciones, obligando a seguimiento estrecho y diagnóstico secuencial determinado por la evolución clínica individualizada.

#### P1/d2d3-158

### FUNCIÓN TIROIDEA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES EN RELACIÓN A SU ESTATUS DE PESO. ESTUDIO POBLACIONAL

E. García García<sup>1</sup>, R. Galera Martínez<sup>2</sup>, P. Oliva Pérez<sup>2</sup>, I. García Escobar<sup>2</sup>, M.A. Vázquez López<sup>2</sup>, A. Bonillo Perales<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>) Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. (<sup>2</sup>) Hospital Torrecárdenas, Almería

#### Introducción:

Las interrelaciones entre la función tiroidea y el estatus de peso son complejas. Se ha descrito una ligera hipertirotropinemia asociada a la obesidad de origen multifactorial.

#### Objetivos:

Analizar si la función tiroidea y la prevalencia de patología tiroidea autoinmune son distintas en una población sana de niños y adolescentes entre los subgrupos con normopeso, sobrepeso y obesidad. Comprobar si la hipertirotropinemia se asocia con algún factor de riesgo cardiovascular.

#### Pacientes y Métodos.

Muestra representativa de 1.317 niños y adolescentes entre 2 y 17 años de nuestra ciudad seleccionados para un estudio de prevalencia de varias enfermedades relacionadas con la alimentación. Se calculó el índice de masa corporal y se definió sobrepeso y obesidad según los umbrales propuestos por la *International Obesity Task Force*. Se midió el perímetro de cintura y la presión arterial y se extrajo una analítica incluyendo glucosa, insulina, perfil lipídico, hormonas tiroideas, anticuerpos antitiroideos y yoduria. Las variables cualitativas se expresan como porcentaje y las cuantitativas como media (desviación típica). Pruebas estadísticas chi-cuadrado y ANOVA.

#### Resultados:

Los niños y adolescentes obesos tienen unos niveles de TSH (tirotropina) (mU/L) de 3,12 (2,44), mayores que los niños con sobrepeso 2,79 (1,51) y normopeso 2,73 (1,30) (p=0,02), mientras que los niveles de tiroxina libre y yoduria no son significativamente diferentes. La prevalencia de autoinmunidad tiroidea es menor en individuos con normopeso (2,9%) que en aquellos con sobrepeso (6,3%) y obesidad (5,6%) (p=0,02). Si excluimos a los sujetos con autoinmunidad, los niveles de TSH se diferencian menos entre los tres subgrupos: obesos 2,98 (1,17), sobrepeso 2,73 (1,17) y normopeso 2,72 (1,19) (p=0,09). La hipertirotropinemia que presentan los niños y adolescentes con exceso de peso no se asocia con ninguna de las variables clínicas ni analíticas estudiadas.

#### Conclusiones:

Los niños y adolescentes obesos tienen unos niveles de TSH más altos que aquellos con sobrepeso y normopeso. Estas diferencias, que son estadísticamente significativas, pero de muy escasa significación clínica, vienen en parte explicadas por la mayor prevalencia de autoinmunidad tiroidea en estos sujetos. Esta hipertirotropinemia no se asocia a ningún factor de riesgo cardiovascular.

P1/d2d3-159

### ALTERACIONES TIROIDEAS EN 17 NIÑOS CON SÍNDROME DE WILLIAMS

J. Sanchez del Pozo <sup>1</sup>, L. Garzón Lorenzo <sup>1</sup>, C. Martínez del Pozo <sup>1</sup>, J. Cruz Rojo <sup>1</sup>, J. Agirregoitia Fernandez <sup>2</sup>, M.E. Gallego Gómez <sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario 12 Octubre. Madrid. <sup>(2)</sup> Hospital Universitario de Burgos. Burgos.

#### Introducción:

El síndrome de Williams es un cuadro dismórfico caracterizado por facies característica, cardiopatía, retraso mental, hipercalcemia y talla baja. Su origen está en la delección del cromosoma 7q11.23. Estudios recientes han demostrado alteraciones tiroideas en este síndrome.

#### Objetivo:

Estudiar la prevalencia de alteraciones de la función tiroidea en niños con síndrome de Williams en una cohorte de 17 pacientes.

#### Materiales y Métodos:

Estudio retrospectivo observacional de 17 pacientes con confirmación genética de síndrome de Williams. Se evaluó la función tiroidea mediante monitorización de hormonas tiroideas y autoinmunidad.

#### Resultados:

17 pacientes fueron incluidos en el estudio, 12 varones (70,5%) y 5 mujeres (29,5%). Presentaban cardiopatía el 82,2% (n 14) de los pacientes (71,4% correspondía a estenosis aórtica supra valvular y 28,6% a estenosis de ramas pulmonares). La talla media de los pacientes en la última visita estaba en - 1,47 DE y en 29,4% de ellos era menor de - 2 DE.

Las concentraciones séricas de TSH y T4L fueron normales en 10 pacientes (58,82%). El resto de los pacientes (n 7; 41,2%) fueron diagnosticados de hipotiroidismo subclínico, siendo para estos pacientes el valor medio al diagnóstico de TSH y T4L 7,76 µU/ml y 1,04 ng/dl respectivamente. La edad media al diagnóstico de las alteraciones tiroideas fue de 5 años, el 50% de los pacientes se diagnosticaron en los 2 primeros años de vida. Ninguno de los pacientes con hipotiroidismo presentaba síntomas al diagnóstico. Un total de 4 pacientes recibieron tratamiento sustitutivo, con una dosis media de Levotiroxina de 0,9 µg/kg/día. Los anticuerpos fueron negativos en todos los pacientes.

P1/d2d3-160

### NIVELES DE YODO EN ORINA EN UNA POBLACIÓN ESCOLAR ENTRE 6 Y 12 AÑOS DE EDAD

A. Muñoz Serrano <sup>1</sup>, A. González González <sup>2</sup>, J.M. Tenias Burillo <sup>3</sup>, M.P. Falero Gallego <sup>1</sup>, R. Cañete Estrada <sup>4</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Mancha Centro. Alcázar de San Juan C. Real. <sup>(2)</sup> Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Ciudad Real. <sup>(3)</sup> Unidad de Investigación, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real. <sup>(4)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Reina Sofía (IMBIC), Córdoba

#### Introducción:

El déficit de yodo es la principal causa de bocio endémico. Globalmente, el 29,8% de los niños en edad escolar tienen ingesta insuficiente de yodo. Una población es suficiente en yodo, cuando la mediana de la yoduria es superior a 100 µg/L. La yoduria sirve de criterio diagnóstico del grado de endemia de bocio e indicador de proceso de eliminación de los trastornos por déficit de yodo.

#### Materiales y Métodos:

Estudio transversal. Población de 13.896. Muestra representativa de escolares de 6 a 12 años residentes en el área sanitaria de La Mancha Centro. Se realizó encuesta que incluía el consumo de yodo en la dieta. Se recogió muestra de la primera orina de la mañana. Las muestras fueron congeladas hasta su procesamiento. La concentración de yodo en orina se determinó por el método modificado de Benotti y Benotti

#### Objetivos:

Valorar el grado de deficiencia de yodo. Evaluar consumo de sal yodada, pescado marino y alimentos bociógenos.

#### Resultados:

Los niveles de yodo en orina se determinaron en 1110 niños. La mediana de yoduria fue de 184 µg/L. El porcentaje de yodurias, menores de 100 µg/L fue del 14,1%. Los valores de yoduria fueron mayores en niños que en niñas y guardaron estrecha relación con el consumo de determinados alimentos. Niveles incrementados entre los consumidores de sal yodada y de lácteos. Los niveles de yoduria y el aporte exógeno de yodo mostraron cierta estacionalidad, con menor yoduria y consumo de sal y pescado en noviembre. La relación funcional de la edad con la yoduria muestra que es cercana a la linealidad con un discreto y constante descenso de los niveles de yoduria con cada año de edad adicional. Prácticamente la mitad de los escolares consumían sal yodada. Algo mayor fue el porcentaje de consumo de pescado y en menor medida la de alimentos bociógenos

#### Conclusiones:

- En este estudio la ingesta de yodo es adecuada.
- Las yodurias se relacionan positivamente con consumo de alimentos ricos en yodo. Los que más han influido en la yoduria han sido los lácteos.
- La yoduria se relaciona con la edad y género de los escolares.

## Paratiroides

P1/d2d3-161

### HIOPARATIROIDISMO NEONATAL TRANSITORIO SECUNDARIO A ADENOMA PARATIROIDEO MATERNO DESCONOCIDO

M.T. Pérez Menéndez<sup>1</sup>, R. Labra Alvarez<sup>2</sup>, L. Rodríguez García<sup>1</sup>, L. Rodríguez García<sup>1</sup>, L. Rodríguez García<sup>1</sup>, V. Moya Dionisio<sup>1</sup>, A. Llorente Torres<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario Central de Asturias. Servicio de Pediatría. Oviedo, <sup>(2)</sup> Hospital Valle del Nalón, Riaño. <sup>(3)</sup> Hospital de Cabueñes. Gijón

#### Introducción:

El hipoparatiroidismo (hPT) neonatal transitorio por inhibición de las paratiroides fetales secundario a un hiperparatiroidismo (HPT) materno asintomático no diagnosticado, frecuentemente debuta con convulsiones neonatales tardías.

#### Objetivo:

Remarcar la indicación del estudio metabólico materno (Ca, P y PTH) en el abordaje de la hipocalcemia neonatal tardía, especialmente en el caso de convulsiones neonatales tardías hipocalcémicas.

#### Material y Métodos:

Exponemos el caso de un RN varón, fruto de una gestación y parto sin incidencias. Madre de 33 años, sana, 2 episodios de cólicos nefríticos. Ingreso por sepsis neonatal precoz clínica al 2º día de vida, presentando al 9º día postnatal crisis parciales en forma de clonías multifocales. En el chequeo metabólico, hipocalcemia de 5.4 mg/dL e hipomagnesemia de 1.2 mg/dL. Recibe gluconato cálcico en bolos y en perfusión además de corrección de magnesio. Las crisis persisten 24 horas. Ecografía craneal y EEG normales. PTHi en límites bajos de la normalidad (15 pg/mL). Recibió aportes orales de Ca, Mg y colecalciferol hasta completa normalización metabólica al 4º mes de vida.

En la extensión del estudio a la madre se objetivan calcemias entre 10.2-10.5 mg/dL, P y Mg normales, PTHi elevadas (entre 95-113 pg/mL) e hipercalcemia. Ecográficamente se evidencia un adenoma paratiroideo superior izquierdo de 2.5 cm y un acúmulo redondeado del radiotrazador en la gammagrafía. Se realiza paratiroidectomía videoasistida, con posterior normalización analítica.

#### Conclusiones:

- 1) En una hipocalcemia neonatal tardía, el estudio del metabolismo fosfo-cálcico materno es obligado ya que el HPT materno suele ser asintomático en la mayoría de los casos y manifestarse como una convulsión neonatal tardía.
- 2) El diagnóstico de un HPT hipercalcémico materno es sencillo, siendo más inusual el diagnóstico

de HPT con Ca normal-levemente elevado y P normal como es el caso que presentamos. Las convulsiones neonatales tardías pueden ser la primera expresión de un adenoma paratiroideo materno no diagnosticado, por ello el estudio de una aparentemente madre sana es un beneficio para ambos.

3) El enfoque terapéutico de un hPT neonatal transitorio incluye aportes de Ca y vitamina D y frecuentemente de Mg por el déficit asociado, siendo la evolución a la normalización metabólica en unas pocas semanas.

P1/d2d3-162

### CRISIS CONVULSIVAS REFRACTARIAS COMO FORMA DE DEBUT DE UN HIOPARATIROIDISMO

M.E. Gourdet, M. J. Ballester Herrera, P. Sanchez Ruiz, C. M. Lopez Lopez, E. Martin Campagne, E. Palomo Atance

Hospital General Universitario Ciudad Real

#### Introducción:

El hipoparatiroidismo congénito puede tener distintas formas de manifestación clínica. La asociación a otros signos o síntomas puede orientarnos hacia la entidad genética que lo asocia.

#### Caso clínico:

Lactante de 45 días de vida que ingresa en Cuidados intensivos por crisis convulsivas refractarias al tratamiento anticonvulsivo, habiendo presentado en menos de 24 horas dos crisis de hipertensión generalizada y otras dos crisis con movimientos tónico-clónicos de brazo izquierdo. No existen antecedentes familiares de interés. Entre los antecedentes personales solo cabe resaltar dificultad para la lactancia desde el nacimiento con atragantamientos frecuentes e irritabilidad en los días previos que habían relacionado con cólicos del lactante. En la exploración física destaca un fenotipo peculiar con hendidura palpebral pequeña, epicantus, orejas de implantación baja, en ligera anteversión, boca pequeña y microretrognatia. Presenta un soplo sistólico II/VI en la auscultación y criptorquidia derecha. Se objetiva hipocalcemia de 6,7mg/dl con Calcio iónico de 1.1mg/dl, magnesio 1,72 mg/dl. A pesar de la corrección de los niveles de calcio persisten las crisis convulsivas, precisando la asociación de varios antiepilépticos, intubación orotraqueal y perfusión de drogas vasoactivas por repercusión hemodinámica.

Ante la sospecha de hipoparatiroidismo, se solicita PTH <2,5 pg/ml y 25 OH vitamina D 23.27 ng/ml con lo que se confirma el diagnóstico, y se pauta tratamiento con calcio, magnesio y alfacalcidol oral. Debido a la refractariedad en el tratamiento anticonvulsivo se completa estudio neurológico con



EEG, estudio bioquímico, microbiológico y metabólico del LCR, TAC craneal urgente y RNM craneal sin encontrar hallazgos significativos.

En estudio cardiológico se detecta presencia de arco aórtico derecho lo que junto a la asociación fenotípica del niño hace sospechar síndrome de DiGeorge, confirmado por estudio genético (mutación 22p 11.2).

#### *Conclusión:*

La expresión clínica del síndrome de DiGeorge es muy variable siendo el hipoparatiroidismo una de las manifestaciones más frecuentes. La asociación en nuestro caso de fenotipo peculiar y arco aórtico derecho estableció un alto índice de sospecha. Se han descrito asociados al síndrome, alteraciones de la migración neuronal que podrían verse relacionadas con actividad epiléptica refractaria.

### **P1/d2d3-163**

#### **DISFUNCIONES EN EL SENSOR RECEPTOR DEL CALCIO; HIPO E HIPERPARATIROIDISMO CONGÉNITO**

*B. Jimenez Crespo*<sup>1</sup>, *M.M. Roman del Rio*<sup>2</sup>, *M.L. Dominguez Quintero*<sup>2</sup>, *E. Garcia Soblechero*<sup>2</sup>, *M.C. Bustamante Liñan*<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Juan Ramon Jimenez, Huelva, <sup>(2)</sup> Hospital Costa de La Luz. Huelva

#### *Introducción:*

El sensor receptor del calcio (CasR) es fundamental en la homeostasis de la calcemia inhibiendo PTH y favoreciendo la excreción renal de calcio en respuesta a hipercalcemia. Presentamos dos casos de alteración de la calcemia de comienzo neonatal por mutaciones en el CasR ( inactivadora y activadora respectivamente)

#### *Caso 1.*

Neonato 23 días de vida, que acude por hipotonía progresiva y rechazo de alimentación. Embarazo y parto normal, lactancia materna. Padres consanguíneos. Exploración: hipotonía global, no aspecto séptico y constantes vitales normales. Despistaje infeccioso y metabólico normal salvo calcemia 23.2 mg/dl (ionico 3.6mmol/l). Vitamina D normal y PTH muy elevada (518pg/ml) hipercalcemia marcada (0.77). Ambos padres tenían hipercalcemia leve con hipocalciuria significativa. El estudio genético identifico: delección del exon 5 en el CasR en homocigosis ( en heterocigosis en ambos padres). Se trató 24 días con calciomimético sin respuesta por lo que se realizó paratiroidectomía.

#### *Caso 2.*

Neonato mujer, 11 días de vida que ingresa por clonias de mmi y lateralización de cabeza ipsilateral.

Análítica con despistaje infeccioso normal salvo calcemia 5.1 mg/dl , ionico 0.66mmol/l fosforemia 10.3mg/dl, magnesio 1.64 mg/dl. PTH 16.9pg/ml (inapropiadamente bajo). Vitamina D normal. Metabolismo fosfocálcico materno normal. Hipocalcemia resistente a aportes de calcio hasta introducción de calcitriol. Seguida en consulta manteniendo calcemia normal-baja sin hipercalcemia con suplementos de calcitriol mínimos (0.018mcg/kg/d). Estudio genético: mutación en heterocigosis (c.1541A>G) en el CasR que ocasiona hipocalcemia hipercalcémica familiar también encontrada en el padre.

#### *Discusión:*

Incidencia real de trastornos del CasR desconocida. Existen formas de expresividad clínica variable y formas asintomáticas. El primer caso supone una presentación muy infrecuente en el que la hipercalcemia severa supone una amenaza para la vida. Los calciomiméticos son un avance en el tratamiento de estos pacientes sólo efectivos en mutaciones inactivadoras parciales y heterocigotos.

En la hipocalcemia hipercalcémica la mayoría son asintomáticos y los esfuerzos deben dirigirse a controlar la hipercalcemia más que la hipocalcemia

#### *Conclusiones:*

-El descubrimiento del CasR supone un avance en el mejor conocimiento del metabolismo fosfocálcico y búsqueda de nuevas dianas terapéuticas (calciomiméticos y calciolíticos).

-La genética es una importante ayuda para determinar el mejor tratamiento en cada caso.

### **P1/d2d3-164**

#### **CLÍNICA NEUROLÓGICA QUE ENMASCARA EL DIAGNÓSTICO DE PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO**

*M.T. Pérez Menéndez*<sup>1</sup>, *R. Labra Alvarez*<sup>2</sup>, *Z.A. García Amorín*<sup>3</sup>, *A. Llorente Torres*<sup>4</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario Central de Asturias. Servicio de Pediatría. Oviedo, <sup>(2)</sup> Hospital Valle del Nalón. Riaño. <sup>(3)</sup> C de S de Pola de Lena. Lena. <sup>(4)</sup> Hospital de Cabueñes. Gijón

#### *Introducción:*

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) engloba un grupo heterogéneo de entidades clínicas causadas por un defecto en la acción periférica de la parathormona (PTH). Bioquímicamente se manifiesta con hipocalcemia, hiperfosfatemia y PTH elevada. El PHP-Ia es la forma más frecuente y asocia resistencia hormonal múltiple, signos de osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA) y mutaciones en el gen GNAS codificador de la proteína G $\alpha$ .

### Caso clínico:

Varón de 6 años con episodio de ataxia, incoordinación y enlentecimiento. AF: Madre CIR, talla baja, fenotipo normal. AP: pretermino PAEG. Neonatalmente presentó hipoglucemia, ictericia precoz e hipotiroidismo congénito iniciando levotiroxina en la tercera semana de vida. A partir del 4<sup>o</sup> mes, ganancia ponderal y crecimiento de perímetro cefálico desmesurados, pasando de P3 a P95. En los estudios practicados, alteración de las pruebas hepáticas y atrofia cortico-subcortical con ventriculomegalia. Cariotipo y estudio subtelomérico normal, se descartaron síndromes de gigantismo. Evolución: eutiroideo con terapia sustitutiva; fenotipo tosco, obesidad y macrocefalia, braquidactilia, retraso psicomotor. A los 5 1/2 años se diagnostica de posible epilepsia benigna de la infancia tras 2 crisis y EEG compatible, iniciando valproico. A los 6 años, episodio de ataxia, incoordinación y enlentecimiento. Destacan: Ca 4.6 mg/dL (iónico 0.67 mmol/L), P 10.8 mg/dL, Mg 1.3 mg/dL, PTH i 689 pg/mL, calciuria 0 y fosfaturia elevada. Radiológicamente, hiperclaridad ósea, corticales adelgazadas y correlación con la edad cronológica. Ante sospecha de PHP1A por fenotipo OHA y alteraciones metabólicas, inicia tratamiento con calcio y calcitriol. En el estudio genético, delección de 4 nucleótidos en heterocigosis en el exón 10 (c.568\_571 del) del gen GNAS1 (Cr 20q13.2). Madre portadora en heterocigosis de dicha mutación, *de novo*.

### Conclusiones:

1. En un niño con convulsiones o clínica neurológica aguda, deberían descartarse alteraciones metabólicas. Estas pueden ser las responsables de un registro EEG patológico, como en nuestro paciente, con normalización EEG y clínica cuando se normalizó metabolismo fosfocálcico.

2. En el PHP-IA distintas alteraciones en el locus GNAS determinan fenotipos variables, y posible resistencia combinada a otras hormonas por lo que estos pacientes deben ser chequeados globalmente. Nuestro paciente presenta fenotipo Albright y resistencia a la PTH y TSH.

## Hipotálamo-Hipófisis

### P1/d2d3-165

#### HIPERNATREMIA POR ADIPSIA HIPOTALÁMICA

V. Cancela Muñoz<sup>1</sup>, E. Artola Aizalde<sup>2</sup>, A. Irureta Uria<sup>3</sup>, J.J. Uriz Monaut<sup>2</sup>, N. Pacho Beristain<sup>4</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario Donostia, Pediatría, Lezo, Guipúzcoa. <sup>(2)</sup> Hospital Universitario Donostia, Donostia. <sup>(3)</sup> Policlínica Gipuzkoa, Donostia. <sup>(4)</sup> Hospital de Zumárraga, Zumárraga

### Caso clínico:

Motivo de consulta: niño de 4 años de edad remitido desde Clínica Externa por hipernatremia detectada en analítica realizada en contexto de estudio de obesidad. Cansancio de dos meses de evolución. Varios episodios de pérdida de equilibrio y alteración de la marcha. Ingresa en planta.

Antecedentes personales: periodo neonatal normal. Aumento de peso desde los 2 años de edad. Sudoración abundante. Escasa ingesta hídrica por falta de sed. Resto sin interés.

Antecedentes familiares: padres sanos. Hijo único. Exploración física: Peso 22,700 Kg (+1,51 DS), Talla 102 cm (-1,17 DS). Obesidad central. Cara redonda. No estrías. Piel sudorosa y fría. Resto normal. Analítica al ingreso: BQ: Na 187,8 mEq/L, Cl 155 mEq/L. Resto normal. Hormonas: cortisol, ACTH, aldosterona, renina, función tiroidea normal.

Función renal: hipernatremia grave secundaria a adipsia. El paciente se encuentra en situación de reabsorción de agua libre que es indicativo de que la hipófisis segrega ADH y de que el riñón responde a ella. Todo ello iría a favor de que existe una alteración de los osmorreceptores reguladores de la sed y no de los barorreceptores.

Prueba combinada de dilución y sobrecarga salina: hipernatremia esencial secundaria a la adipsia y alteración de los osmorreceptores. En situación basal caracterizada por hiperosmolaridad sanguínea, la hipófisis ha respondido liberando ADH en cantidad suficiente para normalizar la hiperosmolaridad (por lo que se descarta una diabetes insípida).

Exploraciones complementarias: EEG, Ecografía abdominal, Rx cráneo y tórax, RM craneal normal. Evolución: tratamiento con ingesta hídrica pautada. Normalización de cifras de sodio. IGF-1 e IGF-BP3 bajos con VC normal. Dolor abdominal recurrente y de extremidades.

### Comentarios:

La hipernatremia crónica por adipsia, sin alteración de la ADH y sin lesión estructural hipotalámica, es una rara entidad descrita en pocos casos en la literatura. Se trata de una alteración de los osmorreceptores en la cual el paciente no tiene sed.

El síndrome de ROHHAD (*rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction and autonomic dysregulation presenting in childhood*) cursa con las alteraciones descritas en el paciente pero además presenta una hipoventilación central que puede aparecer a partir de los dos años de vida.

## P1/d2d3-166

### TRATAMIENTO CON GONADOTROPINAS EN EL HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO CONGÉNITO NEONATAL

R. Reis Iglesias<sup>1</sup>, E. Martínez Cuevas<sup>2</sup>, M. Medina Navarro<sup>3</sup>, M.J. Pérez Ortega<sup>4</sup>, M.J. Martínez-Aedo Ollero<sup>5</sup>, J.P. López Sigüero<sup>5</sup>

<sup>(1)</sup> Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense. <sup>(2)</sup> Hospital Universitario Cruces. Baracaldo. <sup>(3)</sup> Hospital Virgen de las Nieves. Granada. <sup>(4)</sup> Hospital Torrecárdenas, Almería. <sup>(5)</sup> Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga

#### Introducción:

El hipogonadismo hipogonadotropo congénito se presenta como entidad de sospecha en neonatos con micropene y/o criptorquidia e hipoglucemias, formando parte a veces de un panhipopituitarismo. El tratamiento es administrar una terapia sustitutiva fisiológica y en el caso del hipogonadismo imitar la "minipubertad" del lactante con el fin de tratar el hipogonadismo y facilitar una posterior fertilidad.

#### Material y Métodos:

Descripción de dos casos de hipogonadismo hipogonadotropo congénito debidos a panhipopituitarismo y tratados con gonadotropina coriónica humana y FSH en el primer año de vida.

#### Objetivo:

Valorar la respuesta clínica y bioquímica al tratamiento combinado con FSH y HCG en el periodo lactante, con diferentes pautas de dosificación.

#### Resultados:

Se presentan dos varones con hipoglucemia neonatal e hipogonadismo. Con el diagnóstico de panhipopituitarismo, inician terapia sustitutiva con Hidrocortisona y Levotiroxina.

La resonancia magnética cerebral fue normal en el primer caso, mostrando una neurohipófisis ectópica en el segundo.

Ambos casos iniciaron tratamiento a los dos meses de vida, en el primer caso con HCG (500 UI) 2 veces a la semana, asociado a FSH en dosis decrecientes, de 75 UI hasta 25 UI, 3 veces a la semana y en segundo caso con 250 UI de HCG 2 veces por semana, aumentándose hasta 500 UI y asociada 25 UI de FSH en dosis crecientes hasta 50 UI/3 veces por semana. Los resultados clínicos y bioquímicos tras el tratamiento se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Evolución clínica y analítica en 5 meses de tratamiento.

Variables (mín/máx.)	Pene (mm)	Vol. Testicular (ml)	Testosterona (ng/ml)
Caso 1	1.5x0.8/4.2x1.4	1 / 2	0.03/14.56
Caso 2	1.7x0.7/4x1	0.5 / 2	0.03/12.62

#### Conclusión:

Los niveles elevados de testosterona indican que son necesarios más estudios para determinar las dosis óptimas de hCG humana y FSH, así como una pauta adecuada de administración.

El aumento del volumen testicular indica un incremento de tubos seminíferos y células de Sertoli, aunque lo ideal hubiera sido determinar en estos pacientes los niveles de Inhibina B y de AMH.

## P1/d2d3-167

### LA MALDICIÓN DE ONDINA DESPUÉS DEL PERIODO NEONATAL

JL. Castellano Pérez, M. Antón Martín, C. Ontoria Betancort, R. López Almaraz, V. Velasco González, J.P. González Díaz

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

#### Caso clínico:

1997. Mujer 11 años. 4 meses de ganancia ponderal (25 kg, +4SD) y agresividad; amenorrea secundaria, hipodipsia y nicturia. Ante estrés: astenia, somnolencia, disregulación térmica, y convulsiones autolimitadas. Urgencias: disminución del nivel de conciencia y bradipsiquia. EF: Hipotermia, bradicardia, midriasis arreactiva. PC: Hipernatremia, osmolalidad plasmática alta, hiponatriuria, osmolalidad urinaria baja. pH 7,3, pCO<sub>2</sub> 64 mmHg, HCO<sub>3</sub> 33 meq/L. Megatest de estimulación hormonal: déficit GH y cortisol. Tiroides normal. Hiperprolactinemia. FSH 0,34 mU/ml, LH menor a 0,7 mU/ml. EEG: Actividad de fondo regular e inestable, brotes lentos y bilaterales. RM craneal: normal. Polisomnografía: apneas mixtas. Test de estimulación con CO<sub>2</sub>: patológico. Evolución: Disfunción hipotalámica, tratamiento hormonal sustitutivo, anticomicial y VMNI nocturna. Clorimipramina por disregulación autonómica. Labilidad emocional, agresividad e hipersomnolencia. Ingresos por apnea/hipoventilación, crisis convulsivas, bradicardia y disregulación térmica. Fallece con 17 años por insuficiencia respiratoria en contexto infeccioso.

#### Discusión:

Amplio es el diagnóstico diferencial del caso descrito. En 1965 Fishman describe un síndrome que engloba la sintomatología relatada: Síndrome de hipoventilación central de debut tardío (diferenciándolo del congénito o Mal de Ondine) con disfunción hipotalámica. Amplian el concepto a ROHHAD (*Rapid-onset Obesity with Hypoventilation, hypothalamic dysfunction and autonomic dysregulation*). También ROHHADNET (35% asociados a tumores neuroendocrinos, principalmente ganglioneuroblastomas). Asintomáticos los primeros años de vida, inician hiperfagia, obesidad exagerada, hi-

poventilación central, disregulación respiratoria y térmica, desbalances hídricos, hiposensibilidad al dolor, trastornos de comportamiento, estrabismo, alteraciones pupilares, hiperprolactinemia y alteraciones en el desarrollo puberal. Precisa enfoque multidisciplinar y tratamiento de soporte. La mayoría fallece por fallo respiratorio. Posible relación genética (HTR1A, OTP, PACAP; relacionados con la embriogénesis hipotalámica y del sistema nervioso autónomo), inmunológica (aparente respuesta a inmunoterapia), y tumoral (exéresis y antineoplásicos parecen mejorar el curso).

#### Conclusiones:

- ROHHADNET, rara entidad cuya difusión probablemente ponga nombre a la clínica de más pacientes.
- El diagnóstico puede verse retrasado si se cataloga de obesidad simple.
- Debemos vigilar disfunción hipotalámica ante obesidad brusca.
- Prima el estudio de la dinámica respiratoria dado el frecuente desenlace fatal que puede conllevar.
- Habremos de buscar tumores asociados.
- Además de terapias de soporte, están en auge nuevos abordajes como inmunomoduladores y antineoplásicos.

#### P1/d2d3-168

##### **MALFORMACIÓN DE ARNOLD-CHIARI TIPO 1 Y DEFICIENCIA COMBINADA DE HORMONAS HIPOFISARIAS SIN MUTACIONES EN LHX4**

H. Méndez del Sol<sup>1</sup>, M. García<sup>1</sup>, A.C. Barreda Bonis<sup>2</sup>, I. Martínez Badás<sup>3</sup>, B. Lecumberri<sup>3</sup>, I. Gonzalez Casado<sup>3</sup>, R. Barrio<sup>4</sup>, J.C. Moreno<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>) Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid. (<sup>2</sup>) Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. (<sup>3</sup>) Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Puerta de Hierro, Madrid. (<sup>4</sup>) Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

El desarrollo embriológico de la hipófisis implica la actividad de factores de transcripción esenciales como Hesx1, Sox2, Sox3, Lhx3, Lhx4, Pitx1 y Pitx2. Estos factores se expresan además en otras estructuras del sistema nervioso. Mutaciones en dichos factores causan diversas deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias (DCHH). Sin embargo, en muchos casos el defecto genético es desconocido, lo que sugiere que la base genética de DCHH sólo es parcialmente conocida. La malformación de Arnold-Chiari tipo 1 (AC1) es un desplazamiento de las amígdalas cerebelosas hacia el canal medular y causa síntomas neurológicos progresivos. El ligamiento genético familiar apoya su origen genético, aunque los genes implicados aún no se han identi-

ficado. Se han descrito sólo 2 casos de asociación de DCHH y AC1 debidas a mutaciones en el gen LHX4.

#### Objetivo:

Caracterización clínica y genética de pacientes con DCHH asociado a AC1.

#### Pacientes y Métodos:

Caracterización clínica, hormonal, test de TRH e imagen (RMN) de una cohorte de 5 pacientes con panhipopituitarismo asociado a AC1. PCR y secuenciación Sanger de los genes LHX4 y su parálogo LHX3.

#### Resultados:

Estudiamos 5 pacientes (2 mujeres, 3 varones) con edades comprendidas entre 6 y 26 años. Los pacientes presentaban: hipotiroidismo central (4/5), FSH y LH disminuidas (4/5), deficiencia de GH (3/4) hipoplasia hipofisaria (3/4), neurohipófisis ectópica (3/4) junto a AC1 (4/5). Las dos mujeres del estudio son hermanas, una de ellas presenta DCHH y la otra presenta AC1. Los tres varones del estudio presentaban ambos fenotipos. La secuenciación directa de la región codificante completa de los genes LHX4 y LHX3 no identificó mutaciones patogénicas en estos pacientes.

#### Conclusiones:

A pesar de que las únicas publicaciones relacionadas con pacientes que presentan DCHH y AC1 sugieren posibles defectos en LHX4, en nuestra cohorte homogénea de pacientes no se encontró ninguna mutación en dicho gen, ni en su parálogo LHX3. Nuestro estudio sugiere que la base genética que causa esta asociación clínica es más amplia de lo que se conoce, y apoya el estudio de factores precursores de la expresión de LHX4 o bien genes diana de LHX4 como candidatos a explicar globalmente esta asociación fenotípica en humanos.

#### P1/d2d3-169

##### **DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO CON GHR PRECOZ EN DOS NEONATOS DE SEXO FEMENINO CON HIPOPITUITARISMO CONGÉNITO**

L. Golmayo Gaztelu, S. Ruiz González, M. Riaza Gómez, M. Muro Brussí, I. Martínez Badás, P. Ros Pérez

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid

#### Introducción:

La necesidad de tratamiento precoz con hormona de crecimiento (GHR) en el primer mes de vida es infrecuente (menos de un tercio de los pacientes), planteándose dificultades para el ajuste y dosificación adecuados. Presentamos dos neonatos de



sexo femenino con hipopituitarismo congénito y necesidad de tratamiento precoz con GHr por hipoglucemias persistentes, destacando las dificultades de manejo precoz perinatal.

#### Pacientes y Métodos:

Caso 1: recién nacido a término-RNT(EG 41+2) con PRN: 2.910g(-1.29 ZS); LRN: 47cm(-1.98 ZS); PC: 34.0cm(P25). Fenotipo peculiar con frente amplia y desproporción craneofacial. Genitales externos femeninos normoconfigurados. Hipoglucemia sintomática de 21mg/dl a las 10 horas de vida. Con sensor continuo de glucemia subcutáneo se objetivaron hipoglucemias sintomáticas persistentes a la semana de vida confirmadas en sangre venosa, a pesar de adecuada ingesta y aportes de glucosa (max: 5 mg/Kg/min). Asociaba ictericia no isoimmun e hipertransaminasemia con patrón colestático. En el estudio endocrino-metabólico y de imagen (Tabla1) se objetiva insuficiencia hipofisaria múltiple (déficit de GH, ACTH e hipotiroidismo centrales), hipoplasia hipofisaria y del infundíbulo selar con neurohipófisis ectópica. A los 21 día de vida (ddv) se inició tratamiento con Hidrocortisona (8-10 mg/m2) y Levotiroxina (7mcg/Kg/día). Por hipoglucemias persistentes se inició tratamiento con GHr a los 28 ddv (0.10mg), normalizándose posteriormente las glucemias.

Caso 2: RNT(EG 38+5) de bajo peso para la edad gestacional (BPEG). CIR asimétrico con PRN: 2.186g(-2.7 ZS). TRN: 45.5cm(-1.3 ZS). PC: 33.3 cm(0.12 ZS). Fenotipo peculiar con frente amplia y desproporción craneofacial. Filtrum largo. Genitales externos femeninos normoconfigurados. Hipoglucemia sintomática de 20 mg/dl a las 3 horas de vida, persistiendo hipoglucemias esporádicas. En el estudio endocrino-metabólico se objetivó insuficiencia hipofisaria múltiple y en la RMN hipoplasia de adenohipófisis y tallo hipofisario con neurohipófisis ectópica (Tabla 1). Al mes de vida se inició

Tabla 1. Pruebas complementarias en el primer mes de vida:

	Caso 1	Caso 2
<b>Eje tiroideo:</b> Valores normales: -TSH 1.7±0.9 µIU/mL -T4 libre 1.8±0.34ng/dl -T3 libre 1.47±0.33pg/ml	-TSH 7.7 µIU/mL -T4 libre 0.79 ng/dl -T3 libre 2.38 pg/ml	-TSH 6.3 µIU/mL -T4 libre 1.1 ng/dl -T3 libre 3.31 pg/ml -Test de TRH: -TSH 4.36; 6.14; 5.97; 4.11µIU/mL (tiempos 0', 30', 60', 180') -T4 libre 0.83; 0.76; 0.83; 0.97ng/dl (tiempos 0', 30', 60', 180') -T3 libre 3.39; 3.86 pg/ml (tiempos 30' y 60')
<b>Eje ACTH-SR:</b> (glucemias venosas: 24 y 29 mg/dl) Valores normales: -ACTH basal 9.0 - 55.0pg/ml -Cortisol >18 µg/dL	-ACTH basal 9.65 pg/ml -Cortisol 0.60 µg/dL	-ACTH basal 9.72 pg/ml -Cortisol 3.7 µg/dL
<b>Eje GH-RH-GH-IGF1:</b> (glucemias venosas: 24 y 29 mg/dl) Valores normales: -GH >10ng/ml -IGFBP3 1.5±0.3 ug/ml -IGF-1 (Somatomedina-C): 66±22 ng/ml	-GH 0.27 ng/ml -IGFBP3 1 ug/ml -IGF-1 (Somatomedina-C) <25ng/ml	-GH 0.11 ng/ml -IGFBP3 1 ug/ml
<b>Pruebas de imagen:</b> <b>RMN craneo:</b>	Aplasia/ hipoplasia hipofisaria y del tallo hipofisario con aplastamiento de la silla turca y neurohipófisis ectópica.	Ectopia de la neurohipófisis de localización en el tuber cinereum con hipoplasia de la adenohipófisis y del tallo hipofisario. Aplastamiento significativo de la silla turca.

tratamiento con Hidrocortisona (6-8mg/m2) y con Levotiroxina (6mcg/Kg/día), cediendo las hipoglucemias. A los 2 meses de vida se objetivan nuevas hipoglucemias, por lo que se inicia tratamiento con GHr (0.10mg). Estudio genético de ambos casos pendiente.

#### Consideraciones:

La necesidad de tratamiento precoz con GHr en el hipopituitarismo neonatal es infrecuente y plantea dificultades de ajuste y dosificación, precisando un estrecho seguimiento.

#### P1/d2d3-170

#### DUPLICIDAD HIPOFISARIA ASOCIADA A OTRAS MALFORMACIONES DE LA LÍNEA MEDIA

L. Garzón Lorenzo <sup>1</sup>, J. Agirregoitia Fernández <sup>2</sup>, J. Cruz Rojo <sup>1</sup>, G. Cañar Parra <sup>1</sup>, M.E. Gallego Gómez <sup>1</sup>, J. Sánchez del Pozo <sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Doce de Octubre, Madrid. <sup>(2)</sup> Hospital Universitario de Burgos, Burgos

#### Introducción:

La duplicación hipofisaria es una entidad extremadamente infrecuente, con solo unos 50 casos descritos en el mundo, aunque probablemente esté infradiagnosticada. Se acompaña de un patrón de anomalías del desarrollo craneo-facial, del sistema nervioso central y vertebrales. Se cree que es secundaria a una división temprana de la notocorda durante la blastogénesis.

#### Caso clínico:

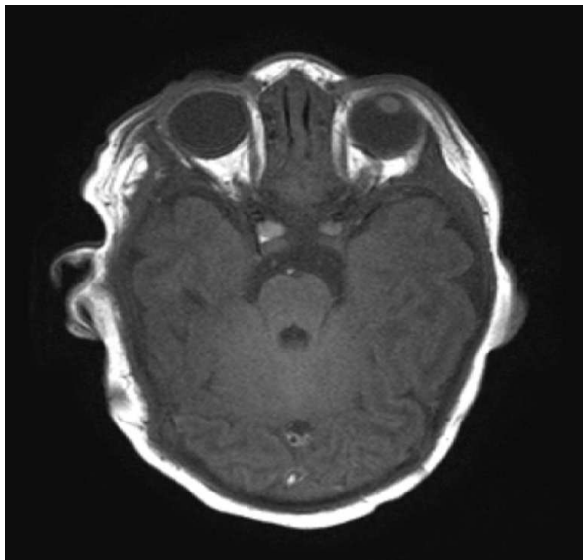
Neonato varón que ingresa a las 48 horas de vida por dificultad respiratoria intermitente, sugerente de obstrucción nasal por cornaje llamativo. Fenotipo peculiar con braquicefalia, raíz nasal ancha, *telecantus*, paladar alto y cuello corto. Radiografía de cráneo y tórax, ecocardiograma y ecografía cerebral normales. La nasofibroendoscopia y el TAC craneal evidencian una masa polipoidea limitada al *cavum* nasofaríngeo. No atresia de coanas. Se realiza RMN cerebral que muestra una escisión del cuerpo del esfenoides en línea media, dos nódulos sugerentes de glándulas hipofisarias a ambos lados de la silla turca ensanchada, en la parte posterior de una de ellas se identifica la neurohipófisis, siendo ectópica en el otro lado, un hamartoma hipotalámico e hipoplasia del *septum pelucidum*. No se identifican los bulbos olfatorios. A las tres semanas de vida se practica una resección transnasal de la tumoración nasofaríngea y el resultado de la anatomía patológica reportó un granuloma. Cariotipo 46XY. El estudio de MLPA no detectó reordenamientos subteloméricos. En la evolución presenta un retraso psicomotor severo con hipotonía axial y llanto inconsolable. No alteraciones hormonales.

### Discusión:

La duplicación hipofisaria se ha visto asociada a anomalías de la línea media, siguiendo un patrón repetitivo aunque de espectro variable, conocido como Síndrome de Duplicación de la Glándula Pituitaria (DPG)-Plus. Se describen alteraciones craneales (hamartoma hipotalámico, agenesia del cuerpo caloso, ausencia de bulbos olfatorios, defectos del esfenoideas, encefalocele), anomalías craneofaciales (hipertelorismo, paladar hendido, punta nasal bifida, lengua bifida), malformaciones vertebrales (fusiones o hendiduras en la columna cervical, meningocele), masas nasales u orofaríngeas, alteraciones endocrinológicas (pubertad precoz, hiperprolactinemia con o sin adenoma, hipopituitarismo) y otras malformaciones.

### Conclusiones:

Ante el hallazgo de una duplicación hipofisaria es necesario descartar otras anomalías de la línea media asociadas, así como alteraciones endocrinológicas que pueden aparecer a lo largo de la evolución.



### P1/d2d3-171 INCIDENTALOMAS HIPOFISARIOS Y PATOLOGÍA ENDOCRINOLÓGICA EN PEDIATRÍA

MJ. Rivero Martín, M.J. Alcázar Villar, C. Navarro Moreno, P. Pérez Segura

Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid

### Introducción:

La frecuencia de adenomas hipofisarios en Pediatría es muy baja, representan un 2-3% de los tumores supratentoriales pediátricos, y un 3-6% de todos los adenomas hipofisarios tratados quirúrgicamente a cualquier edad. Hablamos de incidentalomas hipofisarios en el caso de adenomas no funcionantes, asintomáticos, puestos en evidencia al realizar

una prueba de imagen (generalmente RNM), en la que no esperábamos encontrar dicho hallazgo. La incidencia de incidentalomas en población adulta puede ascender hasta un 10-25%, según estudios obtenidos de autopsias y datos de RNM. Estos incidentalomas, en la mayoría de los casos, son < 1 cm de diámetro y se corresponderían con microadenomas.

### Material y Métodos:

Revisamos las historias clínicas de los pacientes atendidos en una consulta de Endocrinología Infantil con hallazgos morfológicos en RNM de hipófisis, compatibles con microadenoma. Se analizan características clínicas, radiológicas y evolutivas.

### Resultados:

Se recogen 9 pacientes mujeres con edades comprendidas entre 7 y 16 años de edad (edad media: 11.16, DE: 2.99). Los síntomas por los que consultaron fueron pubertad precoz o adelantada en 6 casos (66.7%), cefalea 1 caso (11.1%), galactorrea 1 caso (11.1%) e hirsutismo (11.1%). La niña cuyo síntoma de consulta fue la cefalea había presentado pubertad precoz, pero no consultó por este motivo. Sólo una paciente presentó elevación de prolactina (cifra máxima: 63.7 ng/ml al diagnóstico, disminuyendo posteriormente a valores dentro del rango de la normalidad). 3 niñas (33,3%) presentaban obesidad; 44.4% presentaba cefalea; ninguna tuvo alteraciones visuales. No hubo otras alteraciones hormonales del eje hipofisario.

El tamaño medio del microadenoma fue 5.5 mm (rango: 3-9 mm). En un caso se acompañó de un quiste pineal. El tiempo medio de seguimiento de las pacientes fue de 2.1 años (rango: 0.5-7 años). En el seguimiento de RNM, uno de los casos disminuyó espontáneamente y uno aumentó de tamaño sin llegar a superar 1 cm. En 2 pacientes había signos sugestivos de sangrado intralesional.

### Discusión-conclusiones:

Más del 75% de los casos de incidentalomas tenían sintomatología relacionada con pubertad adelantada o precoz. Dada la evolución de los casos, el control radiológico (RNM) podría ser anual y posteriormente bianual.

### P1/d2d3-172 QUISTE DE LA GLÁNDULA PINEAL Y PUBERTAD PRECOZ CENTRAL: ¿ASOCIACIÓN CAUSAL O CASUAL?

C. Navarro Moreno<sup>1</sup>, M.J. Alcázar Villar<sup>2</sup>, M.J. Rivero Martín<sup>2</sup>, P. Pérez Segura<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>) Hospital Universitario de Fuenlabrada, Pediatría, Fuenlabrada, Madrid. (<sup>2</sup>) Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid

### Introducción:

Los quistes de la glándula pineal (QP) se detectan de forma casual hasta en el 23-26% de las RM de alta resolución. Su historia natural es permanecer estables y asintomáticos en la mayoría de los casos. Se ha descrito una posible asociación con la pubertad precoz central (PPC), sin embargo, existen pocos casos comunicados y esta relación es aún controvertida. Presentamos 2 casos en los que coexisten PPC y QP.

### Casos clínicos:

- Niña de 6 años y 5 meses con telarquia desde siempre, que ha progresado. Presenta desarrollo puberal Tanner III (S3, P2, A1), y talla 129 cm (+1.98 SDS). La edad ósea es de 8 años y 4 meses. En la ecografía el útero presenta una longitud de 32 mm y volumen de 3.3 ml; el volumen del ovario derecho es de 3.8 ml y el del izquierdo de 4.2 ml. Se realiza analítica hormonal basal: LH <0.1 UI/mL, estradiol 57 pg/ml. En la RM presenta un QP de 5 mm. Los marcadores tumorales son negativos. Se inicia tratamiento con triptorelina. En la RM de control (10 años y 9 meses) el QP se encuentra estable.
- Niña de 7 años y 8 meses con telarquia desde los 6 años y 2 meses. Presenta estadio puberal Tanner II (S2, P1, A1), y mide 127.5 cm (+0.18 SDS). La edad ósea es de 10 años. En la ecografía el útero presenta una longitud de 28 mm y volumen de 1.1 ml; el volumen del ovario derecho es de 4.7 ml y el del izquierdo de 6 ml. Se realiza test de LHRH: LH pico 24.8 UI/L. La RM muestra un QP de 4 mm. Los marcadores tumorales son negativos. Se decide con los padres no iniciar tratamiento. En la última RM (10 años y 1 mes) el QP se encuentra estable.

### Conclusiones:

Existen distintas hipótesis que intentan justificar la asociación QP-PPC: efecto masa; secreción alterada de melatonina; secreción de gonadotropinas o sustancias similares. Serían necesarios estudios con un mayor número de casos y multicéntricos para aclarar si dicha relación es de tipo casual o causal.

### P1/d2d3-173

#### HAMARTOMAS HIPOTALÁMICOS: TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

E. González Ruís de León, R. Hidalgo Cebrián, M. Sanz Fernández, M.C. Miranda Herrero, A. Rodríguez Sánchez, M. D. Rodríguez Arnao

H.G.U. Gregorio Marañón. Madrid

### Introducción:

Los hamartomas hipotalámicos (HH) son tumores benignos compuestos por tejido ectópico neuronal y glial. La prevalencia estimada es 1-2 casos/100.000 habitantes. Pueden ser pedunculados,

habitualmente asociados a pubertad precoz central por la presencia en el hamartoma de neuronas liberadoras de GnRH; o sésiles, relacionados desde la primera infancia con crisis gelásticas de difícil control farmacológico. Pueden asociar trastornos de conducta y encefalopatía epiléptica. El 30-40% de los HH con crisis gelásticas producen además pubertad precoz.

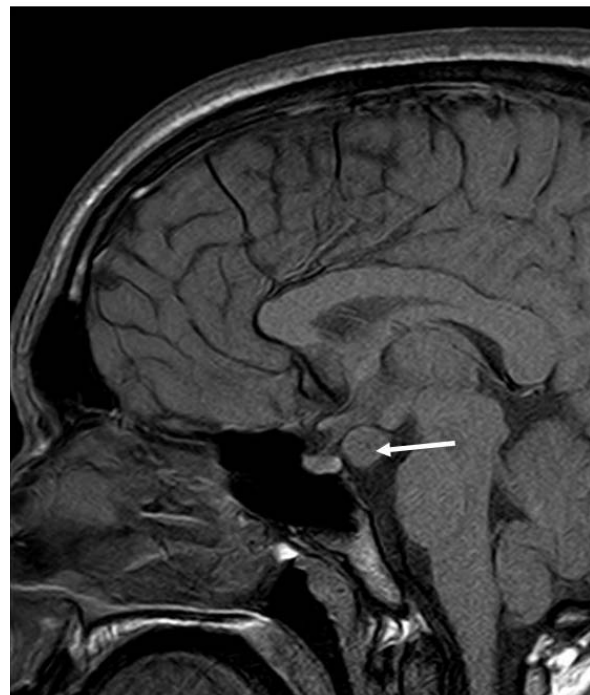
### Casos clínicos:

Se revisan cuatro pacientes diagnosticados de HH en nuestro centro.

Paciente 1: Niño de 3 años y 10 meses con pubarquia grado 2 de Tanner, testes de 5cc y crecimiento y edad ósea acelerados. Estudio hormonal: pico LH 13 mUI/ml tras LHRH iv, testosterona 1.6 ng/ml. RNM: HH pedunculado de 17mm. Inició tratamiento con análogos de GnRH (AnGnRH), con mejoría clínica y bioquímica. Se suspendió a los 12 años de edad ósea, reiniciando pubertad y alcanzando talla 160 cm a los 14 años. El tamaño del HH ha disminuido.

Paciente 2: Niña de 4 años con telarquia desde los 3, talla en +2,3 DS (talla diana -0.57 DS), edad ósea acelerada. Útero de 50 mm y ovarios de 2.5 cc. Pico LH 29 mUI/ml tras LHRH iv. RNM: HH pedunculado de 11mm. Se trató con AnGnRH hasta edad ósea de 12 años. Actualmente: 13 años, estadio Tanner 2 y talla 148,5cm.

Paciente 3: Niña de 2 años con telarquia y crecimiento acelerado. Estradiol 31 ng/L, LH y FSH prepuberales. Edad ósea: 4 años. Útero 52 mm, ovarios normales. RNM: HH pedunculado de 8mm.



Inició tratamiento con AnGnRH que mantiene. Actualmente: 10 años, edad ósea 8 años, Tanner 1 y talla 134.7 cm.

Paciente 4: Niño de 6 años derivado de Neurología por TDAH y crisis gelásticas con mal control farmacológico, secundarios a HH sésil de 13 mm. Presenta estadio Tanner 1, edad ósea coincidente con cronológica y estudio hormonal prepuberal. Puede precisar tratamiento quirúrgico.

#### *Conclusiones:*

Los HH son causa infrecuente de pubertad precoz central. El tratamiento con AnGnRH es altamente eficaz. Los síntomas neurológicos refractarios son la única indicación de tratamiento quirúrgico.

#### **P1/d2d3-174**

#### **DIABETES INSÍPIDA CENTRAL. DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN INICIAL**

*N. Rodríguez Zaragoza, M. Escolà Llop, M.A. Cardona Barberan, A. Sorní Hubretch, P. Genaró Jornet, J. Mercè Gratacós*

*Hospital de Tortosa Verge de la Cinta, Servicio Pediatría. Tortosa.*

#### *Introducción:*

La proporción de agua de nuestro cuerpo se mantiene estable mediante un equilibrio entre mecanismos que concentran/diluyen la orina. Intervienen la hormona antidiurética (ADH), el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el péptido natriurético atrial. El más importante es la ADH, sintetizada en el hipotálamo y acumulada en la neurohipófisis hasta su secreción. Actúa a nivel renal favoreciendo la reabsorción de agua. La diabetes insípida es una enfermedad infrecuente producida por un déficit parcial o total de secreción o acción de ADH.

#### *Caso:*

Niño de 6 años sin antecedentes de interés, consulta por polidipsia y poliúria de 1,5 meses de evolución. Exploración: normal. Peso 24.8 kg, Talla 122 cm, FC 76 bpm, TA 115/58 mmHg. Glicemia capilar 76 mg/dl. Análítica sanguínea: Na 146 mmol/l, Calcio 9.4 mg/dl, Osmolalidad 300 mOsm/kg. Bioquímica orina: Na 26 mmo/l. Ingresa para estudio. Confirmamos polidipsia de 5,2 litros/24horas y poliúria 5,8 litros/24horas. Realizamos test de restricción hídrica con monitorización de Na, osmolalidad plasmática y osmolalidad urinaria horaria y vigilancia estricta de pérdida de peso, TA, FC, T<sup>a</sup> y signos de deshidratación. Inicialmente en plasma Na 139mmol/l, Osmolalidad 292 mOsm/kg y osmolalidad urinaria 61mOsm/kg. Presenta aumento progresivo de natremia y osmolalidad, llegando a las 6 horas de test con valores de Na 148mmol/l, osmolalidad plasmática 308mOsm/kg y urinaria

de 138mOsm/kg. Seguidamente administramos 0.1mcg/kg desmopresina sc, controlándose el volumen y osmolalidad urinaria cada media hora durante 2 horas, obteniéndose un aumento de osmolalidad urinaria hasta 656 mOsm/kg. Ante estos resultados orientamos como diabetes insípida central (DIC). Se complementa con RMN craneal que muestra ausencia de hiperseñal en la neurohipófisis y estudio de hormonas hipofisarias que es normal. Iniciamos desmopresina sublingual 120 mcg/8-12 horas, mejorando clínicamente.

#### *Discusión:*

La poliúria-polidipsia es motivo de consulta muy frecuente. Descartada la diabetes mellitus tipo 1, debe considerarse la potomania y la DIC o nefrogénica. Inicialmente debe objetivarse un balance hídrico alterado y posteriormente realizarse el test de deprivación hídrica para el diagnóstico etiológico. La causa más frecuente de DIC es la idiopática (50%), en estos casos deben realizarse pruebas de imagen durante 2-3 años. La dosis de desmopresina necesaria es muy variable, en función de la vía de administración y de la respuesta clínica de cada paciente.

#### **P1/d2d3-175**

#### **AFECTACIÓN ENDOCRINOLÓGICA EN NIÑOS CON TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: UN ESTUDIO RETROSPECTIVO**

*BM. Martín Tejedor, A. B. Ariza Jiménez, I. Leiva Gea, O. Escobosa Sánchez, M. J. Martínez-Aedo Ollero, J. P. López Sigüero*

*Hospital Materno Infantil (Hospital Regional Universitario), Málaga*

#### *Introducción:*

Las neoplasias del SNC son las segundas más frecuentes en niños, tras las hematológicas. Su supervivencia ha aumentado en los últimos 25 años desde 55% a 70%, con el consiguiente aumento de las secuelas a largo plazo, como las endocrinológicas, que llegan hasta 65% según diferentes series.

#### *Materiales y Métodos:*

Estudio descriptivo retrospectivo que incluye pacientes de 0 a 14 años diagnosticados de tumor del SNC entre Enero de 2008 y Diciembre de 2012, analizando características tumorales, tratamientos y afectación endocrinológica.

#### *Resultados:*

Se incluyeron 91 pacientes, con edad media al diagnóstico 6,7+/-3,7 años y seguimiento 2,9+/-1,7 años, con 17 *exitus* y 5 traslados a otros centros. Los tumores más frecuentes fueron gliomas (55%) y embrionarios (17,6%), localizados preferentemente en fosa posterior (50%) y diencéfalo (40%).



Los tratamientos más frecuentes fueron cirugía exclusiva (37,4%) y cirugía con quimioterapia y radioterapia (18,7%). De los 32 pacientes que recibieron radioterapia, 53% fue craneal localizada y 31,4% en neuroeje, con dosis de 50-60 Gy, salvo un germinoma que recibió 27 Gy.

Se derivaron a consulta de endocrinología 26 pacientes (28,6%), hallando endocrinopatía en 16 (61,5%). Se constató déficit de GH (50%), ACTH (43,7%), diabetes insípida (43,7%), hipotiroidismo central (37,5%), hipotiroidismo primario (25%), pubertad precoz (25%) y pubertad retrasada (18,7%). En 5 pacientes, la alteración ocurrió antes del diagnóstico oncológico: 2 tallas bajas, 1 diabetes insípida, 1 pubertad precoz y 1 obesidad.

La localización diencefálica se relacionó con afectación endocrinológica con una Odds Ratio (OR) 3,1 (1,03–9,61 con 95% confianza). El 60% de los embrionarios tuvieron endocrinopatía. La radioterapia obtuvo una OR 2,9 (0,97–8,76 con 95% confianza); la QT una OR 2,5 (0,82–7,60 con 95% confianza); la cirugía una OR 1,9 (0,49–7,37 con 95% confianza).

#### Conclusiones:

- El 61,5% de los pacientes derivados a nuestra consulta tuvieron alteración endocrinológica.
- La más frecuente fue la deficiencia de GH, seguida por el hipocorticismismo central.
- El riesgo mayor de endocrinopatía se asoció a localización diencefálica e histología embrionaria.
- Los pacientes que recibieron radioterapia tuvieron casi 3 veces más posibilidades de tener endocrinopatía con una significación límite por el pequeño tamaño muestral.

#### P1/d2d3-176

### POLIDIPSIA PRIMARIA Y DIABETES INSÍPIDA CENTRAL PARCIAL: DOS ENTIDADES NO EXCLUYENTES

ME. Rueda Valencia, A. Llanaez Martín, O. Pérez Rodríguez, D. López de Lara

Hospital Clínico San Carlos. Servicio de Pediatría, Madrid

#### Caso clínico:

Varón sano, de siete años acude a endocrinología pediátrica por poliuria y polidipsia de diez meses de evolución. Presenta nicturia con escapes ocasionales asociados a astenia y ganancia ponderal progresiva los meses previos. Tras descartar diabetes mellitus y alteraciones en el sedimento urinario, se realiza prueba de deprivación hídrica.

Se inicia partiendo de sodio de 140mmol/L, osmolalidad plasmática de 286 mOsm/kg y osmolalidad urinaria de 85mOsm/kg. Se realizan determinacio-

nes horarias, alcanzando a las siete horas valores de natremia de 148 mmol/l, con osmolalidad plasmática de 312 mOsm/kg y urinaria de 389 mOsm/kg durante la fase de restricción hídrica. Tras once horas de restricción se comienza la segunda fase por presentar pérdida de peso superior al 5% respecto al inicio de la prueba, administrándose 20µg de desmopresina intranasal e iniciándose ingesta hídrica proporcional a la diuresis.

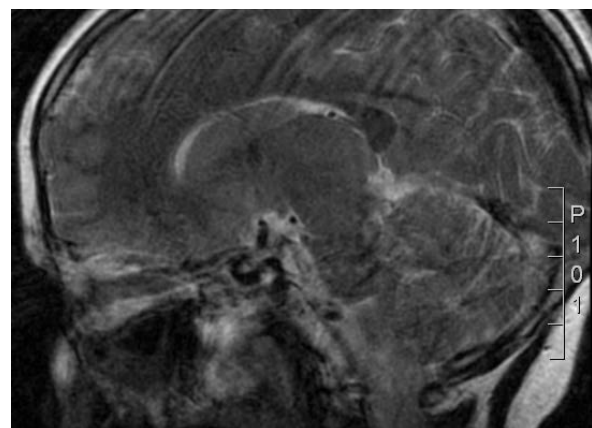
Durante esta fase la osmolalidad urinaria aumentó hasta 605mOsm/kg, con natremia de 143 mmol/L y osmolalidad plasmática de 297mOsm/kg, diagnosticándose de diabetes insípida central parcial.

Tras esta prueba se realizó RM cerebral, donde no se identificó la neurohipófisis. La adenohipófisis y el tallo hipofisario no mostraban alteraciones, ni tampoco la región supraselar.

Al no ser concluyentes los resultados iniciales del test, se estableció ingesta máxima diaria de líquidos de 2.5 litros y se deriva a psiquiatría infantojuvenil. Se instaura tratamiento con desmopresina intranasal, aportando en controles posteriores balances de ingesta y diuresis de 1,5 litros diarios, cediendo la nicturia aunque persistiendo el comportamiento impulsivo. Tras varias semanas de tratamiento se pudo comprobar cómo la osmolalidad en suero y orina eran normales.

#### Conclusiones:

La polidipsia primaria y las formas parciales de diabetes insípida no necesariamente son excluyentes. Ante una prueba de restricción no concluyente, en la que se se mantiene la osmolalidad plasmática por encima de 300 mOsm/kg y la de la orina en el rango bajo de la normalidad, no podemos descartar la asociación de ambas entidades, confirmándose al aumentar en un 50% la osmolalidad urinaria tras administrar vasopresina. Es esencial la realización de RM para llegar a un diagnóstico etiológico, así como el tratamiento multidisciplinar de la causa psicógena y orgánica.



P1/d2d3-177

**OBESIDAD INFANTIL: NO SIEMPRE ES LO QUE PARECE. A PROPÓSITO DE UN CASO DE MACROPROLACTINOMA INFILTRATIVO**

*D. Mazagatos Angulo, C. Bezanilla Lopez*

*Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid*

Varón 13 años y 9 meses derivado desde Atención primaria por obesidad severa y progresiva desde los 4 años. No otros antecedentes de interés. Objetivada además ginecomastia de un año de evolución sin sintomatología asociada. No cefalea ni alteraciones visuales.

Exploración física: Peso: 93.3 kg (3.18 DE). Talla: 163.2 cm (0.03 DE). IMC: 35.5% (3.92 DS) TA: 121/59. Obesidad generalizada, adipomastia, acantosis severa y estrías vinosas en abdomen. Tanner: G1 P3 A+ Testes simétricos de consistencia normal. Ginecomastia bilateral (S4). Areolas no hiperpigmentadas sin retracción. No adenopatías locorreionales.

Realizada analítica por obesidad severa y ginecomastia patológica (niño prepuberal): prolactina 2222.9 ng/ml (4367 ng/ml una semana después), insulina 56.44 uUI/ml, LH < 0.07 mUI/ml FSH 0.48 mUI/ml testosterona 0.28 ng/ml. Resto de parámetros (incluidos cariotipo y marcadores tumorales) normales. Solicitada RMN se confirma la presencia de una tumoración hipofisaria con extensión supraselar, infiltración del seno esfenoidal y cavernoso derecho y con desplazamiento del tallo. Resto de hormonas hipofisarias normales. Campimetría con cuadrantanopsia superior izquierda con hemianopsia temporal derecha.

Ante sospecha de prolactinoma como primer diagnóstico, se inicia tratamiento con agonista dopaminérgico. Al mes prolactina 292 ng/ml (32 ng/ml a los tres meses), normalización campimétrica e importante reducción tumoral.

*Conclusión:*

Ante el hallazgo de una ginecomastia patológica se debe descartar la existencia de hiperprolactinemia. Las causas más frecuentes de ésta, son las fisiológicas (*stress*) y las farmacológicas, pero ante cifras > 150 ng/ml es obligado descartar una tumoración hipofisaria que puede corresponder bien a un tumor productor de prolactina (prolactinoma), bien a un tumor de otra estirpe que eleva la prolactina al desplazar el tallo hipofisario, interrumpiéndose el estímulo inhibitorio dopaminérgico desde el hipotálamo.

Los prolactinomas presentan valores hormonales mucho más altos que los tumores hipofisarios que

desplazan el tallo y además sus valores se correlacionan con el tamaño tumoral, debiéndose dudar del diagnóstico de prolactinoma ante lesiones visibles en RMN con cifras no elevadas de la prolactina.

El tratamiento de elección son los agonistas dopaminérgicos con los que se obtiene excelente respuesta (reducción hormonal y tumoral), debiéndose replantear el diagnóstico en caso de no producirse esta.

P1/d2d3-178

**GIGANTISMO: UNA ENDOCRINOPATÍA INFRECUENTE**

*M. López González, P. Sánchez Moreno, M. Melón Pardo, C. Martínez Andaluz, M.D. Moreno Mejias, M.D. Moreno Mejias*

*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

*Introducción:*

Los adenomas productores de GH (Hormona de crecimiento) en población pediátrica representan un 5-15% de los tumores hipofisarios. La clínica principal viene dada por excesivo crecimiento longitudinal de los huesos, sobretodo de regiones acras. El tratamiento es la cirugía transesfenoidal, asociando previamente análogos de la somatostatina para disminuir tamaño tumoral.

*Resumen del caso:*

Niño de 12 años que presenta astenia de meses de evolución e incremento de talla y región distal de extremidades en los últimos tres años (calzando un 47 a los 9 años y actualmente un 49).

Antecedentes familiares: Talla paterna 169 cm (percentil 12), talla materna 168 cm (percentil 73), talla diana 175 cm (percentil 36). No patología endocrinológica. Antecedentes personales sin interés.

Antropometría: Peso 80,7 kg Talla 187 cm (+4,56 DE). Aspecto acromegálico. Proporciones corporales normales. No signos cutáneos de Mc Albright ni de Corney.

*Se solicitan:*

- Hormona de crecimiento (GH) 37 ng/ml, Factor de crecimiento asociado a la insulina (IGF-1) 999 ng/ml, IGFBP3 9650 ng/ml, resto de hormonas en rango normal

- Resonancia magnética nuclear cerebral: adenoma hipofisario de dimensiones 12 x 13x 23 mm.

Se inicia tratamiento con octeótrido y cabergolina, sin presentar cambios significativos en las cifras de GH, IGF, IGFBP3. A los tres meses del diagnóstico se somete a cirugía mediante abordaje endonasal endoscópico expandido a la región selar sin incidencias.

En RMN craneal postquirúrgica, resección aparentemente completa de macroadenoma hipofisario. Tras 3 meses de la cirugía, sobrecarga oral de glucosa normal (GH basal 0,36 ng/ml y tras 2 horas 0.19 ng/ml) e IGFs normalizadas implicando así remisión completa del adenoma.

*Conclusiones / Comentarios:*

1. Sospechar adenoma productor de GH en niños con tallas muy superiores a la talla diana, y rasgos peculiares
2. Buen pronóstico con tratamiento quirúrgico, que sigue siendo el de primera elección en manos de equipos quirúrgicos con experiencia

**P1/d2d3-179**

**PUBERTAD PRECOZ CENTRAL COMO MANIFESTACIÓN INICIAL DE UN ASTROCITOMA PILOCÍTICO CON DISEMINACIÓN LEPTOMENINGEA QUE SIMULA DISGERMINOMA HIPOTALÁMICO**

B.L. Galo <sup>1</sup>, D. Yeste Fernandez <sup>1</sup>, A. Campos Martorell <sup>1</sup>, M. Clemente León <sup>1</sup>, A. Llorca Sales <sup>2</sup>, A. Carrascosa Lezcano <sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Departamento de Endocrinología Pediátrica, Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>(2)</sup> Departamento de Oncología Pediátrica Vall d'Hebron, Barcelona

*Introducción:*

El Astrocitoma Pilocítico (AP) es el tipo más común de astrocitoma del SNC en la edad pediátrica. Sus manifestaciones clínicas dependen de su localización y tamaño siendo habitual que los síntomas iniciales estén en relación a déficits neurológicos o signos y síntomas de hipertensión endocraneal. Es excepcional la afectación del área hipotálamica y del infundíbulo hipofisario y su diseminación leptomenígea. Presentamos un paciente afecto de pubertad precoz central en el que el estudio de neuroimagen inicial orienta el diagnóstico de disgerminoma con metástasis menígeas. La biopsia aracnoidea de la lesión nodular es diagnóstica de diseminación leptomenígea de un astrocitoma pilocítico.

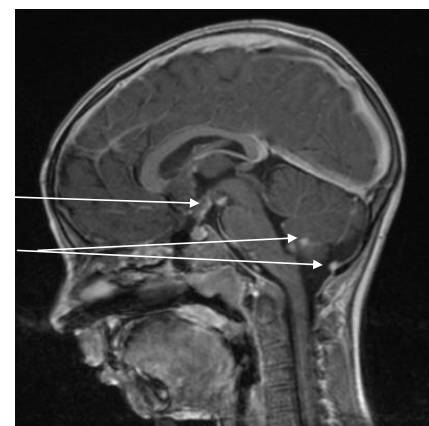
*Caso Clínico:*

Paciente varón de 4 años de edad remitido para estudio de pilosidad pubiana de 3 meses de evolución sin otra sintomatología acompañante. Antecedentes familiares y personales sin interés. Exploración física: peso: 17.5 Kg (-0,7 DE), talla: 116.8 cm. (+2,4 DE), Tanner: G1P2, volumen testicular: 4-5 cc, edad ósea: 4 años y 6 meses. Estudio hormonal basal: andrógenos suprarrenales y hormonas tiroideas normales. Test LHRH: LH basal: 1.4 UI/L; pico máximo LH: 23.0 UI/L y FSH basal: 2.3 UI/L, pico máximo 4.4 UI/L, testosterona: 65.9 ng/dl, prolactina: 6.0 ng/ml, IGF-1: 139.2 ng/ml, ACTH: 52.4

pg/ml, cortisol basal: 15.0 mcg/dl y osmolaridad en orina tras cena seca de 875 mOsm/Kg. Estudio de marcadores tumorales séricos (Subunidad beta hCG y alfafetoproteína): negativos. RM cerebral: engrosamiento hipotalámico de predominio izquierdo coherente con tumor germinal. Imágenes nodulares de diseminación leptomenígea supra e infratentorial. Punción lumbar: citoquímica normal, citología acelular y marcadores tumorales LCR (subunidad beta hCG, ACE y alfafetoproteína): negativos. Biopsia de aracnoides: tejido leptomenígeo que presenta un nódulo con células tumorales que expresan GFAP y p16. Ki67 inferior al 3 %. Marcadores epiteliales negativos. Diagnóstico AP: diseminación leptomenígea para astrocitoma pilocítico.

*Conclusiones:*

La afectación hipotálamica e infundibular del astrocitoma pilocítico y su asociación a pubertad precoz central es excepcional. Debe considerarse esta entidad en el diagnóstico diferencial de los procesos infiltrativos del área hipotalámica y del infundíbulo hipofisario.



**P1/d2d3-180**

**COMPLICACIONES ENDOCRINOLÓGICAS EN LOS NIÑOS CON GLIOMAS DEL QUIASMA ÓPTICO**

V. Hernando Jiménez, M.M. Melón Pardo, M. López González, M. Andrades Toledo, C. Sánchez González, E García García

Hospital Virgen del Rocío, Sevilla

*Introducción:*

Los gliomas del quiasma óptico pueden producir alteraciones hipofisarias por vecindad. Nuestros objetivos son describir la presencia de endocrinopatías en el momento de presentación y a lo largo de la evolución en estos tumores y analizar los factores relacionados.

*Sujetos y Métodos:*

Estudio retrospectivo de los pacientes menores de 14 años remitidos por glioma del quiasma óptico

durante un periodo de 10 años. Se recogieron las variables sexo, edad al diagnóstico, antecedente de neurofibromatosis (NF), síntomas y signos de presentación clínica, tratamiento primario del tumor, presencia de endocrinopatías al diagnóstico y al final del seguimiento. Las variables cuantitativas se expresaron con sus medias  $\pm$  desviación típica y se compararon mediante la prueba de Wilcoxon. Las cualitativas como proporciones mediante la prueba de Fisher.

#### Resultados:

Se incluyen 14 pacientes (6 mujeres) con un rango de edad al diagnóstico de 6 meses a 7 años (media  $2,97 \pm 2,32$  años) y un tiempo de seguimiento de  $8,64 \pm 3,30$  años (rango 4,0-14,0 años). 6 padecían NF. El motivo de consulta fueron síntomas o signos neurológicos y visuales en 8 casos y hormonales en 3 (pubertad precoz en los tres). Se diagnosticaron de forma subclínica por neuroimagen otros 3. Solamente en 8 niños el glioma fue tratado de forma quirúrgica u oncológica. La necesidad de tratamiento primario de la neoplasia fue significativamente más frecuente en NF ( $p=0,02$ ). La proporción de pacientes con alguna alteración hormonal ascendía a 12/14 al final del seguimiento: 8 niños con pubertad precoz y 5 con déficits. La aparición de déficits hormonales se relacionó con la clínica neurooftalmológica antes de los cinco años de edad ( $p=0,02$ ) y con el requerimiento de tratamiento primario para la lesión ( $p=0,03$ ), mientras que la pubertad precoz no se relacionó con ninguna de las variables estudiadas.

#### Conclusiones:

Los niños con gliomas del quiasma óptico pueden presentar endocrinopatías desde el diagnóstico del tumor y sobre todo a lo largo de su evolución. La más frecuente es la pubertad precoz. Los déficits hipofisarios se presentan en los tumores más agresivos (aquellos que debutan con clínica neurooftalmológica antes de los cinco años de edad y que requieren tratamiento primario).

### P1/d2d3-181 ENGROSAMIENTO DE TALLO HIPOFISARIO E HISTIOCITOSIS X

I. Tarjuelo García <sup>1</sup>, J. Guerrero Fernández <sup>2</sup>, L. Salamanca Fresno <sup>2</sup>, P. Rubio Aparicio <sup>3</sup>, F. Carceller Benito <sup>4</sup>, I. González Casado <sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Infantil La Paz, Madrid. <sup>(2)</sup>Endocrinología Hospital La Paz, Madrid. <sup>(3)</sup>Oncología Hospital La Paz Madrid. <sup>(4)</sup>Neurocirugía Hospital La Paz Madrid

Ante una diabetes insípida hay que buscar una lesión en la zona hipotálamo-hipofisaria. Sus causas fundamentales son inflamatorias, neoplásicas y

congénitas. Presentamos dos casos de histiocitosis X con engrosamiento de tallo.

#### Caso 1:

Niña de 6 años derivada de hemato-oncología por poliuria y polidipsia de aparición brusca.

Antecedente de Histiocitosis de células de Langerhans diagnosticada a los 6 meses de edad por lesiones dérmicas sugestivas. Seguida por hemato-oncología. Nunca requirió tratamiento.

Exploración física Tanner I, peso + 0.04 DE, talla +0.68DE, mácula hiperocrómica en muslo derecho y resto normal.

Exploraciones complementarias:

- Sistemático de sangre y orina normal.
- Test de restricción hídrica que confirma diabetes insípida.
- Niveles de somatomedinas y cortisol en límite bajo de la normalidad y patrón hormonal de hipotiroidismo central.
- RM cerebral: engrosamiento de tallo hipofisario de 1.2cmx1cm que asciende a hipotálamo y base quiasmática.

Se comenta con oncólogos y neurocirujanos y se decide realizar biopsia de la lesión para diagnóstico. La anatomía patológica confirma histiocitosis X y se inicia tratamiento.

Actualmente está con tratamiento hormonal sustitutivo tiroideo y corticoideo. Se encuentra en 4º ciclo de quimioterapia y en última resonancia se evidencia disminución de la lesión.

#### Caso 2:

Niña de 10 años sin antecedentes de interés que consulta por poliuria, polidipsia y nicturia brusca. Exploración física : tanner II, peso + 0.1 DE y talla +0.91 DE y mancha café con leche en hipocondrio derecho de 0,6 cm, otra en hipocondrio izquierdo de 0,1 cm y nevus hipocromo circular en cara interna muslo izquierdo.

- Sistemático de sangre normal.
- Test de restricción hídrica compatible con diabetes insípida.
- RM: engrosamiento tallo hipofisario de 4 mm.

Se decide seguimiento clínico y radiológico. Progresivamente aparecen déficits hormonales estancamiento estatural y de la pubertad, cefalea intensa y aumento del tamaño de la lesión hasta 16x8x17mm. Aparición de cuadro de fiebre y dispepsia de larga evolución sin signos infecciosos que finalmente precisa endoscopia y biopsia gástrica. En dicha biopsia se confirma Histiocitosis X y se inicia tratamiento. Actualmente se encuentra con tratamiento sustitutivo y asintomática. Disminución de la lesión en última prueba de imagen.



**P1/d2d3-182**  
**HEMORRAGIA HIPOFISARIA**

L. Garzón Lorenzo<sup>1</sup>, C. Martínez del Pozo<sup>1</sup>, J. Cruz Rojo<sup>1</sup>, J. Agirregoitia Fernández<sup>2</sup>, M.E. Gallego Gómez<sup>1</sup>, J. Sánchez del Pozo<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Doce de Octubre, Madrid. <sup>(2)</sup> Hospital Universitario de Burgos, Burgos

**Introducción:**

Los adenomas hipofisarios son una patología poco frecuente en la edad pediátrica. El prolactinoma es el más frecuente de ellos, siendo más prevalente en mujeres, sobre todo en la adolescencia. Puede producir síntomas por exceso de prolactina como retraso puberal, amenorrea, galactorrea o ginecomastia y síntomas neurológicos por efecto de masa intracraneal, sobre todo en varones, en los que son más frecuentes los macroadenomas. El sangrado hipofisario aparece únicamente en el 2 al 7% de los adenomas. Son factores de riesgo el tamaño del adenoma, cambios del mismo o el inicio o retirada del tratamiento con agonistas dopaminérgicos, entre otros. En la mayoría de casos se comporta de manera silente, pero puede producir apoplejía hipofisaria con los subsiguientes déficits hormonales hipofisarios y la morbilidad que conllevan.

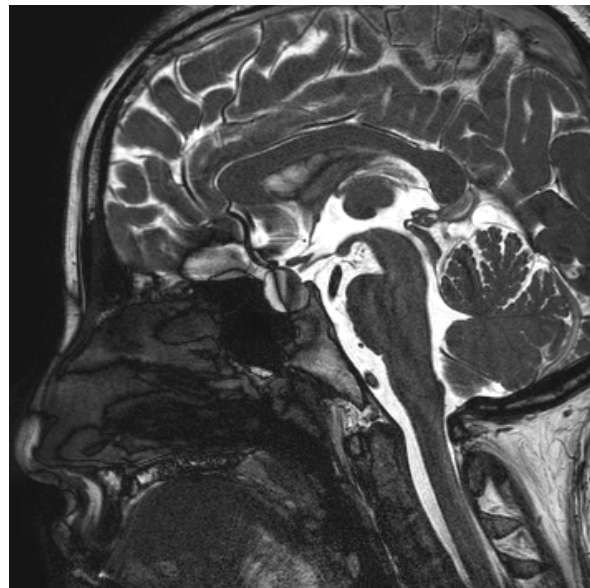
**Caso clínico:**

Niña de 14 años que consulta por telorrea bilateral desde el inicio de tratamiento con Isoniacida y Rifampicina por Tuberculosis pulmonar. Menarquia 10 años. Menstruaciones regulares. No pérdida de agudeza visual. Cefalea sin características de organicidad al inicio del cuadro. Análítica inicial: Prolactina 51.16 ng/ml. TSH 3.7mcU/ml, T4 libre 0.9ng/ml. Resto de estudio hormonal hipofisario normal. Se comprueba hiperprolactinemia tras reposo: 82.5ng/ml. RMN cerebral: tumoración en región anterior de la silla turca de 10x13mm con tres componentes bien delimitados. No capta contraste. Probable microadenoma con sangrado. Inicia tratamiento con Cabergolina a dosis crecientes hasta 1mg lunes y 0.5mg jueves. Presenta progresivo descenso de los valores de prolactina hasta 5ng/ml en 3 meses y desaparición de la galactorrea. No asocia déficits hormonales hipofisarios. RMN de control: cambios en la intensidad de señal, en relación con cambios evolutivos del contenido hemático.

**Conclusion:**

La hemorragia asociada a un adenoma hipofisario es un hallazgo muy infrecuente, especialmente en pediatría donde los adenomas hipofisarios suponen menos del 4% de los tumores intracraneales. Se deben tener en cuenta los factores de riesgo para su aparición como macroprolactinoma, inicio o retirada del tratamiento con agonistas dopaminérgicos o cambios en el tamaño del adenoma. Es imprescindible evaluar la función hipofisaria ya que pue-

den producir apoplejía hipofisaria. La resolución completa de la hemorragia se suele alcanzar a los 2 años.



**P1/d2d3-183**  
**TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE LHRH EN LA PUBERTAD PRECOZ CENTRAL: RESULTADOS A LARGO PLAZO**

M. López Úbeda<sup>1</sup>, M. Gemeli Cano<sup>2</sup>, A. De Arriba Muñoz<sup>2</sup>, M.A. Monroy Cárdenas<sup>3</sup>, M. Ferrer Lozano<sup>2</sup>, J.I. Labarta Aizpún<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. <sup>(2)</sup> Hospital Universitario Miguel Servet, Servicio de Pediatría, Zaragoza. <sup>(3)</sup> Universidad de Medicina La Sabana. Bogotá, Colombia

**Introducción:**

El tratamiento con análogos de LHRH en la pubertad precoz central (PPC) tiene como principal objetivo mejorar la talla adulta (TA), pero se discute su

	TRATAMIENTO aLHRH (n=28)	VARONES (n=5)	MUJERES (n=23)	p
		Media±DE	Media±DE	
DIAGNÓSTICO	Pronóstico de crecimiento (PC) (cm)	165,9±12,1	154,8±7,5	
	Pronóstico de crecimiento (DE)	-1,72±1,99	-1,42±1,2	
	Talla genética (TH) (cm)	164,4±6,1	160,1±5,7	
	Talla genética (DE)	-1,02±0,8	-0,67±0,9	
	Talla (cm)	139,4±5,7	128,2±7,4	
	Talla (DE)	0,54±1,0	0,32±1,2	
	Peso (DE)	0,15±1,03	0,23±1	
	IMC (DE)	-0,06±1	0,12±0,85	ns
	Testosterona/Estradiol (pg/mL)	2,4±2,3	24,4±23	
	LH basal (mUI/mL)	1,1±0,7	2,6±5,8	
	LH pico (mUI/mL)	14,7±5,1	14,8±11,9	
	FSH basal (mUI/mL)	2,1±1,0	4,4±2,7	
	FSH pico (mUI/mL)	4,1±1,93	12,1±5,3	
ÚLTIMA EXPLORACIÓN*	Edad menarquia (años)		11,8±0,9	
	Talla (cm)	165,4±4,8	153,5±6,6	
	Talla (DE)	-0,97±0,6	-1,3±0,9	
	Peso (DE)	0,18±0,55	0,18±0,89	
	IMC (DE)	0,42±0,74	0,46±0,82	ns
	Talla última exploración - PC (cm)	-0,4±10,7	-1,3±4,2	ns
Talla última exploración - TH (cm)	1,3±11,3	-4,6±3,4	ns	
IMC última exploración - IMC inicial (DE)	0,1±0,8	0,34±0,8	ns	

\* Edad ósea > 14 años en mujeres y >15,5 años en varones.  
 ns: No significativo.

indicación y el impacto que tiene en la composición corporal (IMC).

**Objetivo:**

Evaluar la respuesta a largo plazo de una serie de pacientes con PPC seguidos hasta la edad adulta.

**Material y Métodos:**

Estudio retrospectivo de 28 pacientes (23 mujeres y 5 varones) con PPC controladas en nuestra Unidad hasta la edad adulta. Variables estudiadas: peso, talla, IMC, edad ósea, pronóstico de crecimiento, talla genética, talla adulta (última talla con EO>14 años en mujeres y 15.5 años en varones), ganancia de talla y seguimiento hormonal (estradiol, testosterona, LH y FSH). Se expresan los resultados en desviaciones estándar (DE).

**Resultados:**

Los resultados se muestran en la Tabla 1. La edad media de inicio de tratamiento fue de 9.3±0.4 años en varones vs 7.7±0.8 años en mujeres. Tras el tratamiento se observa una talla próxima a la adulta acorde con el pronóstico de talla inicial y de la talla genética en ambos sexos, siendo más importante en los varones. En nuestra serie no observamos un importante aumento del IMC tras el tratamiento en ninguno de los grupos (0.48 ±0.3 en varones vs 0.34±0.03 en mujeres).

**Conclusiones:**

Nuestro grupo mujeres afectas con PPC, el tratamiento con análogos de LHRH no consigue alcanzar la talla genética pero sí el pronóstico de crecimiento inicial. El tratamiento no se asocia con una modificación del IMC.

**P1/d2d3-184  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANALÍTICAS Y RADIOLÓGICAS DE 136 PACIENTES AFECTOS DE PUBERTAD PRECOZ CENTRAL**

M. López Úbeda <sup>1</sup>, M. Cemeli Cano <sup>2</sup>, A. de Arriba Muñoz <sup>2</sup>, J.M. Martínez de Zabarte Fernández <sup>2</sup>, M. Ferrer Lozano <sup>2</sup>, J.I. Labarta Aizpún <sup>2</sup>

(<sup>1</sup>) Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.  
(<sup>2</sup>) Hospital Universitario Miguel Servet, Servicio de Pediatría, Zaragoza

**Introducción:**

La pubertad precoz central (PPC) se define como el inicio de la pubertad antes de -2 desviaciones estándar para los estándares poblacionales y se trata de una patología frecuente en las consultas de Endocrinología Pediátrica.

**Objetivo:**

Describir los antecedentes familiares y personales, y las características clínicas, analíticas y radiológi-

cas al diagnóstico de pacientes con PPC controlados en nuestra Unidad.

**Material y Métodos:**

Estudio descriptivo retrospectivo mediante revisión de historias clínicas de 136 pacientes (13 varones (9,6%) y 123 mujeres (90,4%) controlados en nuestra consulta durante los últimos 10 años con diagnóstico de PPC.

**Resultados:**

La edad media al diagnóstico fue de 9.1 ± 0.89 en los varones y 7.7 ± 1,22 en las mujeres con un adelanto de la edad ósea de 2.06 años y 2.08 respectivamente.

El 25% de los pacientes eran adoptados (47.1% de la India, 8.8% de China). El 35.30% de los pacientes presentaban antecedentes familiares de pubertad precoz, y 10.6% presentaban alguna patología neurológica asociada.

Las características clínicas y los resultados analíticos en función del sexo y estadio puberal se reflejan en la Tabla 1. En las mujeres existen diferencias significativas entre los niveles de estradiol, LH basal y LH pico en función del estadio puberal.

Se realizó RM en 62,5% de los pacientes objetivándose alteraciones en un 16.5% de los casos en los que se realizó resonancia magnética. La edad media de realización de RM fue de 9,1±0.9 en el caso de los varones y de 7,4±1,3 en las mujeres. En el 83,8% de los pacientes se inició tratamiento con análogos de la GnRH.

**Conclusiones:**

En la PPC es frecuente el antecedente familiar y/o de adopción internacional. En la mayoría de los casos se trata de PPC idiopáticas que no se asocian con alteraciones en la neuroimagen. En nuestro medio los pacientes son remitidos en los estadios iniciales de la pubertad, lo que denota la existencia de una buena coordinación entre Atención Primaria y Especializada.

ESTUDIO DESCRIPTIVO	VARONES			MUJERES				p
	N total (13)	Volumen testes 4-8cc (1)	Volumen testes 9-12cc (2)	N Total (123)	Telarquia II (70)	Telarquia III (46)	Telarquia IV (7)	
	Media±DE	Media±DE	Media±DE	Media±DE	Media±DE	Media±DE	Media±DE	
Edad cronológica(años)	9.1±0.89	9.16±0.68	9.25±0.21	7.7±1.22	7.8±1.03	7.7±1.33	8.8±1.54	
Edad ósea (años)	11.16±1.61	11.31±1.38	10.3±3.25	9.78±1.72	9.27±1.51	10.23±1.69	11.88±1.29	
Pronóstico de crecimiento (cm)	167.36±10.5	167.67±11.53	166.25±2.05	156.88±6.9	157.83±6.7	156.47±7.29	155.75±6.32	
Edad de crecimiento (años)	-1.47±1.7	-1.43±1.89	-1.65±0.33	-1.29±0.9	-1.18±0.68	-1.65±0.97	-2.09±0.45	
Talla genética (cm)	168.8±6.5	168±7.4	172.6±2.3	150.3±5.2	159.7±5.5	160.5±4.8	151.4±4.7	
Talla genética (DE)	-0.7±0.61	-0.9±0.7	-0.7±0.3	-0.6±0.8	-0.7±0.9	-0.5±0.8	-0.4±0.7	
Testosterona / Estradiol (pg/mL)	2.25±0.58	2.19±0.67	2.5±1.39	27.59±2.88	20.41±1.94	34.48±5.84	57.06±14.66	0.001
LH basal (mU/mL)	1.5±0.28	1.4±0.32	2.09±0.6	1.9±0.37	0.95±0.11	3.17±0.94	3.37±0.71	0.011
LH pico (mU/mL)	16.78±1.89	16.7±2.16	17.26±4.63	14.76±1.1	12.32±1.15	18.66±2.25	23.67±3.63	0.009
FSH basal (mU/mL)	2.49±0.49	2.46±0.56	2.64±1.15	4.36±0.22	3.95±0.26	4.91±0.41	5.2±0.91	ns
FSH pico (mU/mL)	8.13±0.98	8.25±1.01	4.4±2.28	13.47±0.73	13.46±0.87	14.12±1.45	8.1±1.39	ns
Edad media RM realizada (años)	9.1±0.9	9.1±1	9.2±0.2	7.4±1.3	7.3±1.2	7.4±1.3	8.7±1.9	
Edad media RM no realizada (años)	9.1±1	9.1±1		8.1±0.7	7.9±0.5	8.6±0.6	9.2±0.5	

ns: no significativo

## Gónadas

### P1/d2d3-185

#### UTILIDAD DEL TEST DE ESTIMULACIÓN CON LEUPROLIDE COMO MÉTODO DE DIAGNÓSTICO EN LA PUBERTAD PRECOZ CENTRAL IDIOPÁTICA EN NIÑAS

M. Murillo Vallés<sup>1</sup>, F. Carretto<sup>2</sup>, J. Bel Comós<sup>3</sup>, M. Martínez Barahona<sup>3</sup>, M. Granada Ybern<sup>4</sup>, I. Salinas Vert<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Servicio de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Barcelona. <sup>(2)</sup> Beca Fundación L. Messi, Servicio de Endocrinología, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona. <sup>(3)</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona. <sup>(4)</sup> Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona

#### Introducción:

El diagnóstico de la Pubertad Precoz central (PPC) se basa en criterios clínicos, pero en fases iniciales éste puede ser difícil por lo que la confirmación analítica es crucial.

#### Objetivos:

Evaluar la utilidad del test de estimulación gonadal con leuprolide como método de diagnóstico de la PPC idiopática.

#### Método:

Se evaluaron retrospectivamente 61 niñas (edad entre 5 y 8 años) que consultaban por telarquia precoz. Se dividieron en dos grupos según la evolución clínica a los 6 meses, pubertad progresiva (n = 28) y pubertad no-progresiva (n = 33). En la primera visita se realiza determinación de FSH, LH y estradiol (E) basal y determinación de FSH y LH a las 3 horas y E a las 24 horas tras la administración de 0,5mg de leuprolide sc.

Para seleccionar el mejor punto de corte que pudiera predecir la progresividad de la pubertad, se utilizaron las curvas ROC (*Receiver operating characteristic*). En ambos grupos se evaluó la sensibilidad y especificidad del test para predecir la evolución de la pubertad.

#### Resultados:

Definimos respuesta hormonal puberal con alguno de los siguientes valores: LH basal: > 0,1mUI/L, FSH basal: > 2,3mUI/L, pico de LH: > 5,5mU /L, E basal > 12pg/ml, pico de E: >79.67pg/mL, cociente LH/FSH basal > 0,23 o estimulado > 0,24.

Los valores de LH basal y estimulado, E basal y estimulado y cociente LH/FSH basal y estimulado fueron significativamente mayores en las niñas con pubertad progresiva con respecto a las niñas con

pubertad no-progresiva. El cociente LH/FSH estimulado tuvo un 100% de sensibilidad y un 94,3% de especificidad para clasificar la pubertad como progresiva basado en la curva ROC (área bajo la curva de 0,992).

#### Conclusiones:

A pesar de que la medición de las gonadotropinas basales podría permitir la discriminación entre valores puberales o prepuberales ante una sospecha de PPC, la medición de los valores estimulados (LH/FSH, E y LH) puede ser muy útil en fases iniciales; sin embargo el criterio clínico y seguimiento evolutivo sigue siendo de gran importancia.

### P1/d2d3-186

#### TEST-LHRH EN EL DIAGNÓSTICO DE LA PUBERTAD PRECOZ CENTRAL: SIMPLIFICANDO

C. Fernández Ramos<sup>1</sup>, F.J. Aguayo Gredilla<sup>2</sup>, M. Arrieta Elorza<sup>2</sup>, A. Zurutuza Bengoa<sup>3</sup>, M. Pavía Lafuente<sup>3</sup>, F.J. Nuñez Rodríguez<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario Basurto, Endocrinología Pediátrica, Bilbao. <sup>(2)</sup> Laboratorio Central, HUB, Bilbao. <sup>(3)</sup> Servicio Pediatría, HUB, Bilbao

#### Introducción:

El test de estimulación de LHRH (Test-LHRH) es la prueba analítica *gold standard* en el diagnóstico diferencial de la pubertad precoz. En la última década los métodos analíticos para gonadotropinas han mejorado mucho. Por ello nos planteamos si debemos seguir realizando el Test-LHRH con el esquema clásico.

#### Objetivo:

Estudiar la eficiencia del Test-LHRH, evaluando los diferentes tiempos y determinando el punto de corte (*cut-off*) de mayor rentabilidad diagnóstica.

#### Material y Método:

Estudio retrospectivo de todos los Test-LHRH realizados entre 2004-2013(n: 64) en niñas < 9 años cuyo motivo de consulta fue la telarquia iniciada antes de los 8 años con edad ósea avanzada, velocidad de crecimiento compatible con estirón puberal y progresión del cuadro de al menos 4 meses. El diagnóstico de PPC estaba establecido en 34 de estas niñas. Test-LHRH: determinación de LH y FSH tras administración 100 mcg/m<sup>2</sup> gonadorelina iv. Análisis: electroquimioluminiscencia en un autoanalizador E.170 (Roche). Estadística: curvas ROC para el cálculo del área bajo la curva (ABC) y el *cut-off* para cada tiempo mediante el programa SPSS-21

#### Resultados:

En la Tabla se muestran todos los resultados. Se observa como el mejor dato es la LH-30min con las

mejores ABC (0,991), VPP (100%) e I. Youden (0,96). La LH-Basal tiene un VPP=93,3% la sensibilidad fue baja (82,3%) por lo que hubiéramos dejado de diagnosticar a 6 pacientes si no hubiéramos hecho el Test-LHRH. Los resultados de FSH y cocientes LH/FSH tuvieron ABC y sensibilidad notablemente inferior, sin que aportaran datos adicionales.

#### Conclusiones:

- Un valor de LH basal > 0,35 tiene un alto VPP, por lo que con frecuencia esto sería suficiente para diagnosticar al paciente aunando clínica, analítica y progresión.
- El test-LHRH aporta valor en los casos que exista discrepancia entre datos clínicos y LH
- La LH-30 min >6,05 es el mejor punto de corte de los estudiados, sin que los datos posteriores aporten mayor rentabilidad diagnóstica.
- La determinación de FSH y por tanto del ratio LH/FSH tampoco aporta más información que la que da la LH exclusivamente.

	ABC (95% IC)	Cut-Off	Sensibilidad	Especificidad	I.Youden	VPP
LH basal	0,907(0,830-0,98)	0,35	0,82	0,93	0,75	93,3
LH 30 min	0,991 (0,970-1)	6,05	0,961	1	0,96	100
LH 60 min	0,987(0,969-1)	4,9	0,97	0,92	0,89	94,2
LH 90 min	0,981(0,953-1)	5,65	0,86	1	0,86	100
FSH basal	0,865(0,77-0,95)	2,65	0,73	0,86	0,59	86,2
FSH 30min	0,747(0,607-0,888)	6,45	0,88	0,52	0,40	69,7
LH/FSH basal	0,815(0,707-0,924)	0,238	0,765	0,833	0,60	86,7
LH/FSH 30 min	0,786(0,660-0,91)	0,89	0,647	1	0,65	100

#### P1/d2d3-187

### PUBERTAD PRECOZ CENTRAL EN DOS HERMANAS CON MALFORMACIÓN DE ARNOLD-CHIARI TIPO I

JM. Donate Legaz <sup>1</sup>, S. De Murcia Lemauviel <sup>2</sup>, A.P. Nso Roca <sup>3</sup>, A. Lorente Nicolas <sup>2</sup>, M. Sorli Garcia <sup>2</sup>, F. Martinez Esparza <sup>2</sup>

(<sup>1</sup>) Hospital General Universitario Santa Lucía, Pediatría, Cartagena. (<sup>2</sup>) Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena. (<sup>3</sup>) Hospital San Juan, Alicante

#### Introducción:

La pubertad precoz central (PPC) en la mujer se presenta con organicidad tan solo en un 25% de los casos. Hasta el momento solo se han publicado 3 casos de PPC asociada a malformación de Arnold-Chiari tipo I (MAC-I) y en nuestro caso además son hermanas.

#### Casos Clínicos

##### Caso 1

Niña adoptada de origen africano que consulta a los 4 años 9 meses por telarquia aislada. Peso: 19 (0.16 DE) Talla: 108 (- 0.06 DE) IMC: 16.3 (0.3 DE) Tanner: M2-3P1A1  
Estradiol: 29.6 pg/ml DHEA: 14 µg/dl  
Test de Leuprorelina: LH: 3.6 / 43 U/L FSH: 4.9 / 26 U/L  
Ecografía genital: Útero de 40 mm de longitud. Volumen ovárico de 3.4 y 2.3 ml.

Edad ósea (EO) inicial igual a edad cronológica (EC) que un año después fue 3 años superior.

RMN: MAC-I con discreto aumento de los ventrículos laterales.

Tras 4 años de tratamiento con triptorelina EO solo 1.5 años superior a EC e involución clínica, analítica y ecográfica.

##### Caso 2

Niña hermana 2 años menor del caso 1 que consulta con 6 años 6 meses por telarquia aislada.

Peso: 31 kg (1.58 DE) Talla: 132.8 (2.58 DE) IMC: 17.5 (0.42 DE) Tanner: M2P1A1

Estradiol: 27 pg/ml Test de Leuprorelina: LH: 0.4 / 6.9 U/L FSH: 4.6 / 31 U/L

Ecografía genital: Útero de 34 mms tubular sin línea endometrial. Volumen ovárico de 3.4 y 2.3 ml.

EO inicial 3.5 años superior a EC.

RMN: MAC-I sin hidrocefalia.

Tras 1 año de tratamiento EO estabilizada e involución clínica y analítica.

#### Discusión:

La MAC-I consiste en un desplazamiento > 3-5 mm de las amígdalas cerebelosas a través del agujero magno hacia el canal medular. Su aparición es generalmente esporádica aunque puede tener asociación familiar entre un 3 -12% según las series. La coincidencia en dos hermanas que desarrollan PPC apoya la relación de causalidad.

La detección precoz de la MAC-1 puede evitar el retraso diagnóstico y prevenir complicaciones por lo que apoyaría las tesis que abogan por la realización de RMN cerebral en toda paciente con PPC menor de 8 años.

#### P1/d2d3-188

### ESTUDIO DE PACIENTES REMITIDOS A CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA POR SOSPECHA DE APARICIÓN PRECOZ DE CARACTERES SEXUALES SECUNDARIOS

P. Sevilla Ramos, M.J. Alija Merillas, N. López Andrés, A. Andrés Bartolomé, A. Losada Pajares

Hospital Universitario de Guadalajara

#### Introducción:

La pubertad es un fenómeno biológico complejo a través del cual se desarrollan los caracteres sexuales secundarios y se obtiene la maduración sexual completa. Estudios recientes muestran un adelanto secular del momento de inicio de la pubertad, esto se traduce en una mayor preocupación familiar y un aumento de solicitud de consultas.

#### Material y Métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes remitidos por sospecha de inicio precoz de caracteres



sexuales secundarios a consulta de endocrinología pediátrica entre 1-1-2009 y 31-12-2011. Variables recogidas: sexo, edad, motivo de consulta, exploración física, diagnóstico final y tratamiento administrado. Objetivo: Describir las características clínicas, diagnósticos asociados y diagnósticos finales de estos pacientes.

#### Resultados:

En el periodo de estudio fueron remitidos a consulta de endocrinología pediátrica por sospecha de aparición precoz de caracteres sexuales secundarios 149 pacientes (91.3% Mujeres/8.7% Varones). La edad media en el momento de primera consulta fue de 7.03 años (+/-2.5DE). Los motivos de consulta por orden de frecuencia fueron: pubarquia 42.3% (n=63), telarquia 35.6% (n=53), sospecha de pubertad precoz 16.1% (n=24) y menarquia 6% (n=9). A la exploración por orden de frecuencia encontramos los siguientes hallazgos: Pubarquia precoz/adelantada 42.9%, telarquia precoz/adelantada 41.7%, pubertad precoz/adelantada 5.1%, sobrepeso/obesidad 4.5%, normalidad 3.8%, otros 1.8%. Los diagnósticos finales fueron: Adrenarquia prematura 42.3% (n=63), telarquia prematura 28.9% (n=43), pubertad adelantada 11.4% (n=17), pubertad precoz central idiopática (PPCI) 9.4% (n=14,) menarquia precoz aislada 5.4% (n=8) e Hiperplasia Suprarrenal Congénita forma no clásica (HSCNC) 2.7% (n=4). Del total de pacientes valorados un 6% requirió tratamiento: 7 pacientes con diagnóstico de PPCI recibieron tratamiento con Triptorelina (4,7% del total) y 2 pacientes con HSCNC recibieron tratamiento con Hidrocortisona (1.3% del total).

#### Conclusiones:

El desarrollo de caracteres sexuales secundarios en un motivo de consulta muy frecuente en endocrinología pediátrica. En nuestro estudio, el 87.9% de los pacientes valorados presentaron variantes normales de la pubertad. La elaboración de protocolos conjuntos con atención primaria con criterios claros de derivación podría ser de utilidad para seleccionar y remitir a consulta de endocrinología pediátrica sólo aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar patología.

DIAGNÓSTICOS FINALES	Varón	% Varón	Mujer	% Mujer	Total	% Total	Signif. Estadíst.
Pubertad precoz central idiopática	1	7.1%	13	92.9%	14	9.4%	P<0.001
Pubertad adelantada	3	17.6%	14	82.4%	17	11.4%	P<0.001
Adrenarquia prematura	6	9.5%	57	90.5%	63	42.3%	P<0.001
Telarquia prematura	--	--	43	100%	43	28.9%	---
Menarquia prematura aislada	--	--	8	100%	8	5.4%	---
H.S.C. no Clásica	3	75%	1	25%	4	2.7%	NS
<b>TOTAL</b>	13	8.7%	136	91.3%	149	100%	

#### P1/d2d3-189

#### CAUSA INFRECUENTE DE SANGRADO VAGINAL PREPUBERAL: GRANULOMA PIÓGENO

A. Barasoain Millán <sup>1</sup>, F. Rodríguez Contreras <sup>2</sup>, J. Guerrero Fernandez <sup>2</sup>, A.C. Barreda Bonis <sup>2</sup>, M. Beato Merino <sup>2</sup>, I. Gonzalez Casado <sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón. <sup>(2)</sup> Hospital La Paz, Madrid.

#### Introducción:

La aparición de sangrado vaginal en una paciente prepupal supone simultáneamente un motivo de alarma familiar y un reto diagnóstico para el médico especialista. Esto es debido a las múltiples patologías que la originan y a las dificultades generadas por la limitación anatómica y psicológica. Relatamos el caso de una paciente con sangrado vaginal recidivante cuya etiología y manifestaciones no se han descrito en edad pediátrica previamente en la literatura médica.

#### Caso:

Niña de 7 años adoptada de origen chino, referida a consulta por sangrado vaginal moderado e intermitente de 10 días de evolución sin presentar dolor pélvico, ni síntomas miccionales. Los padres niegan la aparición de otros caracteres sexuales compatibles con inicio puberal. Ausencia de síndrome constitucional, ni otros hallazgos de discrasia sanguínea. La paciente no relata traumatismos, ni inserción de cuerpo extraño. El ambiente familiar y social hacen improbable el abuso sexual.

La analítica sanguínea inicial descarta el desarrollo de anemia o trastornos de la coagulación. Sus niveles tiroideos, gonatróficos (FSH: 2.63 mUI/ml, LH 0.08 mUI/ml), y Estradiol <10 pg/ml no sugieren disrupción hormonal. No se manifiesta activación hipofiso-gonadal tras LHRH (100 mcg/m2): LH/FSH: <0.5, LH max: 3.2mU/ml.

La edad ósea corresponde a una niña de 6 años y 10 meses. El estudio ecográfico no objetiva tumores o masas uterinas o anexiales. Tras 20 días la persistencia del sangrado se realiza RNM sin objetivarse hallazgos destacables. Dada la negatividad de las pruebas complementarias, se procede a vaginoscopia con fibra óptica bajo sedación. En receso posterior vaginal, se identifica una estructura polipoidea, friable y de aspecto vascular de 1x1 cm. El estudio anatomopatológico releva un endotelio vascular prominente y mitótico con tinción CD31+ y CD34+ compatible con granuloma piógeno. Tras la resección, no se evidencia nuevos sangrados, si bien la paciente evidencia signos de pubertad adelantada.

#### Conclusiones:

El sangrado vaginal prepupal siempre debe se-

guirse de un amplio estudio que descarte patología genital u hormonal grave. Los métodos de imagen no invasivos son inferiores a la vaginoscopia directa en esta patología. El granuloma piógeno aunque infrecuente puede localizarse en mucosa genital y manifestarse por sangrado intermitente.

### **P1/d2d3-190** **TUMOR TESTICULAR COMO CAUSA DE PUBERTAD PRECOZ EN UN VARÓN**

*M. Medina Navarro, L. Zamorano Bonilla, R. Hoyos Gurrea, M.J. Ortega Acosta, I. Medina Martínez, J.L. Barrionuevo Porras*

*Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada*

#### *Introducción:*

La etiología más frecuente de la pubertad precoz en varones, a diferencia de las mujeres, tiene origen orgánico.

Aquellas que son además periféricas se deben a un exceso de esteroides sexuales de origen suprarrenal o gonadal (tumores testiculares).

Los tumores testiculares son muy infrecuentes (0.5-2 casos/100.000 <18 años)

#### *Caso clínico:*

Varón de 8 años y 10 meses de edad derivado por presentar desde hace un mes signos puberales y crecimiento acelerado.

#### *Antecedentes personales:*

Ginecomastia derecha autolimitada de 4 meses de evolución a los 6 años.

#### *Antecedentes familiares:*

-Madre: cáncer epidermoide de CAE izquierdo y menarquia con 11 años.

-Tío y abuelo materno: fallecimiento con 35 y 60 años por carcinoma renal.

-Abuela paterna: fallecida con 32 años por tumor hepático.

#### *Exploración:*

Peso 33,2 Kg (2 SDS); talla 140.5 cm (2.5 SDS). Tanner G3P2, pene de 7 cm de longitud, volumen testicular mayor 10 cc, con marcada asimetría (teste derecho 6 cc), palpándose masa no dolorosa bien delimitada a nivel del izquierdo. Pronóstico de talla genético: 166.5 +/- 5cm (-1.71SDS)

#### *Pruebas complementarias:*

Hemograma y bioquímica normal.

Perfil gonadal basal: estradiol 25,80 pg/ml; FSH: 0,30 mUI/ml; LH: 1,65 mUI/ml; testosterona libre: 1,05 ng/ml; 17OH-P: 3,30 ng/ml (VN 0.5-1.7); DHEAS: 1750 ng/ml (VN 100-800); Alfetoproteína: 2ng/ml,  $\beta$ -hCG: 0mUI/ml, CEA: 0.5 ng/ml (negativos) Ecografía abdomino-testicular: teste izquierdo, le-

sión ovoidea hipoecogénica, bien delimitada, ligeramente inhomogénea (16x15x15mm) muy vascularizada. Edad ósea: 13,5 años (Greulich & Pyle).

#### *Evolución y tratamiento:*

Se inicia Triptorelina depot y se realiza orquiectomía izquierda con exéresis de adenopatías inguinales. Los resultados de anatomía patológica confirman el diagnóstico de adenoma de células de Leydig (no malignidad). Buena evolución posterior sin terapia coadyuvante, sin progresión de signos puberales y velocidad de crecimiento disminuida suspendiéndose tratamiento a los 9 años y 11 meses.

#### *Conclusiones:*

Ante el hallazgo de signos puberales precoces en un varón es obligatorio investigar la causa exhaustivamente, dado el alto porcentaje de organicidad subyacente.

Los tumores de células de Leydig suelen producir andrógenos aunque también pueden secretar estrógenos. La traducción clínica sería la de una pseudopubertad precoz isosexual.

### **P1/d2d3-191** **HIPERANDROGENISMO POR EXPOSICIÓN A TESTOSTERONA TÓPICA: PRESENTACIÓN DE DOS CASOS**

*M. Andrades Toledo, A. Cárdeno Morales, C. Sánchez Gonzalez, E. García García*

*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Toledo*

#### *Introducción:*

La pubertad precoz (PP) se define como la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas y de los 9 años en niños. Cuando la pubertad se inicia en la edad límite, se denomina pubertad adelantada y la actitud terapéutica es la misma si existe repercusión negativa para la talla fina.

La pubertad central tiene su origen en la activación hipotalámico-hipofisaria gonadal, con la consiguiente secreción de hormonas sexuales y la maduración sexual progresiva.

La exposición a testosterona puede producir hiperandrogenismo en los niños y en ocasiones desencadenar el inicio de una pubertad central.

#### *Caso 1:*

Varón de 2 años que consulta por continuas erecciones, crecimiento del pene, pubarquia e hipercrecimiento en los últimos meses. Exploración: talla +3.04 sds para su edad, cuerpo musculado, pubarquia 2, axilarquia 1, con testes de 3 cc y pene de 70x26 mm con escroto rugoso y pigmentado. Análisis

tica testosterona total de 3.3 nmol/l con LH y FSH suprimidas. La edad ósea estaba adelantada 3 años. Padre orquidectomía hace 6 años por seminoma en tratamiento sustitutivo con gel de testosterona.

#### Caso 2:

Paciente en seguimiento en consulta de Endocrinología por talla baja con un retraso de 1,5 en la edad ósea. Con 10 años tratamiento con testosterona tópica durante 2 meses prescrita por cirugía previa a nueva intervención de hipospadias. A los 4 meses de finalizar dicho tratamiento presenta una velocidad de crecimiento puberal con pubarquia completa y axilarquia incipiente, presentando un pene grueso y teste derecho de 4 cc. La edad ósea se había igualado a la cronológica. Analítica aumento de la testosterona y de la FSH y LH, por lo que se diagnostica de PP central secundaria a la administración tópica de testosterona.

#### Conclusiones:

1. El hiperandrogenismo requiere un diagnóstico temprano porque el retraso de su tratamiento puede tener consecuencias negativas en la talla final.
2. Cada vez son más frecuentes los casos por testosterona exógena.
3. Esta exposición puede desencadenar una pubertad central, por lo que hay que seguir vigilando a estos niños tras su cese.

#### P1/d2d3-192

### DESARROLLO PUBERAL ESPONTÁNEO/MENARQUIA Y PATOLOGÍA ASOCIADA EL SÍNDROME DE TURNER. IMPORTANCIA DEL SCREENING DE COMPLICACIONES

A. Rodríguez Estévez <sup>1</sup>, A. Vela De Sojo <sup>1</sup>, I. Díez López <sup>2</sup>, E. Artola Aizalde <sup>3</sup>, G. Grau Bolado <sup>1</sup>, L. Martínez Indart <sup>4</sup>

(<sup>1</sup>) Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Vizcaya. (<sup>2</sup>) Hospital Universitario de Alava, Vitoria. (<sup>3</sup>) Hospital Universitario de Donostia, San Sebastián. (<sup>4</sup>) Hospital Universitario de Cruces, Epidemiología Clínica, Barakaldo, Vizcaya

#### Introducción:

El síndrome de Turner (ST) afecta a 1/2.500 RN mujeres. Asocia talla baja, disgenesia gonadal, anomalías cardíacas y renales; y enfermedades autoinmunes.

#### Objetivo:

Valoración de menarquía espontánea y enfermedades asociadas al ST. Comparación con los datos publicados

#### Pacientes y Métodos:

20 ST que finalizaron el crecimiento en los últimos 8 años, controladas en 4 hospitales de nuestra Comunidad. Cariotipo: 45,X0 (n=5); mosaicos (n=8),

2/8 con 47,XXX; y alteraciones estructurales (n=7), 2/7 con cromosoma X en anillo (Xr). Se registraron datos de los protocolos del Comité de GH y se contactó con los médicos responsables para completarlos. Variables categóricas descritas mediante porcentajes y tablas de frecuencias. Comparación entre obesos y no obesos mediante prueba estadística chi-cuadrado o su correspondiente corrección de Fisher. SPSS vs 21.0.

#### Resultados:

La patología asociada más frecuente fue la Enfermedad Tiroidea Autoinmune 45%, seguida de Retraso Psicomotor 25%, Hiperlipemia 20%, Anomalías Congénitas Cardiovasculares 10%, Celiaquía 5%, Nefropatía 5% y Alteraciones del Metabolismo Hidrocarbonado 5%. Presentan obesidad (IMC 2 DE) previo al inicio de GH el 10%; y al final del crecimiento 21%. De las no obesas presentan dislipemia el 13.3% frente al 50% de las obesas, aunque no hay diferencias significativas (p=0.178). Únicamente presentaban cardiopatía las pacientes con 45,X0 (2/5). El retraso psicomotor en el grupo con Alteraciones Estructurales fue 42.9% versus mosaico 12.5% y 45,X 20% (p=0.449). Una paciente Xr presentaba retraso mental. La obesidad fue más frecuente en las que presentaban retraso psicomotor -60%- frente a las que no lo presentaban -7.1%- (p=0.037)

#### Conclusiones:

1.-Nuestros datos son comparables a los publicados excepto en la frecuencia de anomalías cardiovasculares y renales. 2.-Debemos realizar un *screening* regular y programado de estas patologías dada su importante morbimortalidad.

	Men Esp* (45,X)	Men Esp* (mos/estruc)	Enf Tiroidea Autoimm	Anomalías CardioVasc	Anomalías Renales	Retraso Psicomotor
Pacientes	20%	60%	45%	10%	5%	25%
Publicación	11% <sup>1</sup>	35-84% <sup>2</sup>	45-58% <sup>2</sup>	50% <sup>3</sup>	30-40% <sup>4</sup>	10% (33% en Xr) <sup>5</sup>

MenEsp\*: Menarquía Espontánea. 1 Sybert VP 2002; 2 Montersen KH 2009; 3 Ho VB 2004; 4Bilge I 2000; 5 Christopoulos P 2008

#### P1/d2d3-193

### SÍNDROME DE KLINEFELTER (SK): DIAGNÓSTICO EN LA EDAD PEDIÁTRICA

B. Huidobro Fernández <sup>1</sup>, A.C. Rodríguez Dehli <sup>1</sup>, A.I. Fernández Castro <sup>1</sup>, D. Pérez Solís <sup>1</sup>, J. Fernández Toral <sup>2</sup>, I. Riaño Galán <sup>3</sup>

(<sup>1</sup>) Hospital V. Álvarez-Buylla, Servicio de Pediatría, Mieres, Asturias. (<sup>2</sup>) Servicio de Genética, Hospital Universitario Central de Asturias, Universidad de Oviedo, Oviedo. (<sup>3</sup>) Servicio de Pediatría Hospital San Agustín, Avilés

#### Introducción:

El SK es una patología infradiagnosticada. Sólo una minoría se diagnostican antes de la pubertad debido a las diferentes formas de presentación.

#### Caso 1 (47, XXY):

Se trata de un diagnóstico prenatal (amniocentesis por edad materna). A los 15 meses se encuentra asintomático, excepto por un escroto poco desarrollado.

#### Casos 2 y 3 (47, XXY):

El motivo de consulta fue obesidad abdominal asociada a dificultades escolares con 11 y 10 años, respectivamente. El caso 2 (152/12 años) presenta perímetro abdominal >P99 con IMC 25 kg/m<sup>2</sup>, testes de 6 cc y ginecomastia leve. Ha desarrollado un hipogonadismo hipergonadotropo (Tabla). El caso 3 (175/12 años), presenta obesidad (IMC 42 con perímetro abdominal >P99), ginecomastia y testes de 2 cc, con testosterona biodisponible disminuida (tabla). En ambos casos se inició tratamiento con testosterona precoz (126/12 y 13 años de edad ósea). La evolución de los problemas de aprendizaje fue favorable en el caso 2. En el caso 3 los problemas neurocognitivos persistieron y ha desarrollado HTA y diabetes tipo 2 (síndrome metabólico).

#### Caso 4 (47, XXY):

El diagnóstico se realizó durante el primer año, en el estudio de una microcefalia. Posteriormente presentó dificultades para el aprendizaje. A los 71/12 años presenta testículos en ascensor (1 cc) y obesidad (IMC 20.9 kg/m<sup>2</sup>, +1.82 SDS).

#### Caso 5 (48, XXYY):

El diagnóstico se realizó de forma tardía, en el estudio de TDAH con trastorno de conducta negativista-desafiante, a los 15 años. Desde los 4 años presentaba problemas conductuales, dificultades para el aprendizaje, temblor distal y debilidad de EESS. En la exploración destacaba un hábito leptosomático, IMC 25.4 kg/m<sup>2</sup> (+0.97 SDS) y testículos de 5 cc.

#### Comentarios:

El diagnóstico precoz del SK es fundamental para optimizar el tratamiento, principalmente en los primeros años mediante apoyo escolar y psicológico individualizado, promoviendo hábitos de vida salu-

dable y posteriormente con el inicio precoz del tratamiento con testosterona. Para ello es necesaria una alta sospecha clínica, especialmente en niños con retraso del lenguaje, dificultades del aprendizaje y trastornos psicoconductuales, sobre todo si asocian obesidad abdominal y/o testes pequeños o criptorquidia.

#### P1/d2d3-194

#### ESTUDIO DE MORBILIDAD ASOCIADA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE KLINEFELTER

AP. Nso Roca, F. Carratalá Marco, P. Andreo Lillo, J.L. Mestre Ricote, M. Juste Ruiz

Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante

El síndrome de Klinefelter es la alteración cromosómica más frecuente en varones. Su incidencia es de 0,1-0,2% de los recién nacidos varones. El fenotipo físico y cognitivo es muy variable. Estos pacientes tienen asociada una morbilidad mayor que los varones con cariotipo normal, incluido mayor riesgo de diabetes tipo 2, ginecomastia y alteraciones neurológicas, entre otras.

Presentamos una revisión de todos los casos de síndrome de Klinefelter seguidos en la consulta de Endocrinología Infantil del Hospital Universitario San Juan de Alicante en los últimos 15 años (enero 1998 - diciembre 2013).

Se incluyeron un total de 9 pacientes, 8 de ellos con cariotipo 47XXY y otro con cariotipo 48XXXY (incidencia: 0,1% de los recién nacidos varones). Tres casos (33%) fueron de diagnóstico prenatal en la amniocentesis. El resto (67%), se diagnosticaron con una media de edad de 6 años y 7 meses. El motivo más frecuente de realización del cariotipo fue el retraso mental. En cuanto a la comorbilidad, las principales alteraciones asociadas fueron retraso mental (67%), problemas de atención (33%), trastornos de conducta (33%), ginecomastia (22%), criptorquidia (22%) y epilepsia (22%). Como antecedente neurológico precoz más frecuente que presentaron estos pacientes destaca el retraso en la adquisición del lenguaje (7 de los 9 pacientes). El síndrome de Klinefelter presenta una amplia variabilidad fenotípica y es importante conocer la diversidad de alteraciones que puede asociar. Un signo clínico precoz que puede hacer sospechar el diagnóstico es el retraso del lenguaje. El mejor conocimiento de la morbilidad asociada de estos pacientes es fundamental para un manejo precoz de las complicaciones.

	CASO 2	CASO 3	CASO 5
<b>FSH (U/L)</b>	16,2 (VN 1,5-12,4)	7,3 (VN 1,5-12,4)	12,2 (VN 1,5-12,4)
<b>LH (U/L)</b>	14,3 (VN 1,7 - 8,6)	6,9 (VN 1,7 - 8,6)	9,5 (VN 1,7-8,6)
<b>Testosterona total (ng/ml)</b>	1,94 (VN 0,28 - 11,1)	1,06 (VN 0,28 - 11,1)	1,95 (VN 2,18-9,06)
<b>Testosterona biodisponible (nmol/l)</b>	4,52 (VN 4,16 - 13,18)	2,10 (VN 4,16 - 13,18)	4,36 (VN 3,68-15,3)
<b>SHBG (nmol/L)</b>	14,7 (VN 14,1 - 69)	20,4 (VN 14,1 - 69)	15,1 nmol/L (VN 15,4-63,8)
<b>Glucosa basal (mg/dl)</b>	103	106	106
<b>Insulina basal (μU/ml)</b>	24,9 (VN 2,6-24,9)	46,6 (VN 2,6-24,9)	56,8 (VN 2,6-24,9)



## P1/d2d3-195

### MICROPENE: SEGUIMIENTO DE UN PRIMER DIAGNÓSTICO DESDE LAS DIFERENTES ETAPAS DE LA VIDA

G. Martí Arumí, S. Burgaya Subirana, L. Bilbao Gasó, J. Dorca Vila, C. Gibert Masriera, M. Garriga Badiá

Hospital Sant Joan de Déu de Manresa, Xarxa Hospitalària i Universitària de Manresa, Althaia, Manresa

#### Introducción:

Definimos micropene al falo de configuración normal con una longitud < -2,5 desviaciones estándar (DE) para edad y etnia. La mayoría formas idiopáticas. Un planteamiento diagnóstico inicial correcto es esencial para descartar anomalías asociadas.

#### Objetivos:

Revisión de los casos remitidos a Consulta de Endocrinología Pediátrica con diagnóstico de micropene, los últimos 9 años. Evaluación desde su detección, diagnóstico y evolución. Alertar sobre signos clínicos objetivables, causa de angustia familiar, que debemos saber valorar y manejar.

#### Material y Métodos:

Se revisan 13 casos de varones entre 0 y 8 años, remitidos a la consulta de Endocrinología Pediátrica por sospecha de micropene.

#### Resultados:

2 casos se diagnosticaron por ecografía prenatal (28 semanas de gestación), 3 en la primera exploración realizada tras el nacimiento y el resto en la consulta de su Pediatra.

La media de DE de la longitud del pene al diagnóstico fue de -4,1 DE con estadio Tanner I y genitales externos normoconfigurados.

En todos los casos se realizó estudio hormonal inicial (normal para la edad). Para confirmar buen funcionamiento del eje gonadal se realizó test  $\beta$ -HCG y/o test LHRH. En 4 casos la realización del test  $\beta$ -HCG fue diagnóstico- terapéutico con una mejora del tamaño del pene de entre 0,2 y 2 DE.

Los cariotipos realizados fueron 46XY(83%), y en dos casos 46 XY, inv(2)p25123 y 46 XY der (14). 3 de los niños presentaban testes en ascensor y 1 criptorquídea. En un caso se detectó hipertirotroniemia transitoria y dos requirieron tratamiento con hormona de crecimiento (GH) con diagnóstico de déficit parcial de GH.

Todos se diagnosticaron de micropene aislado idiopático excepto uno, diagnosticado de hipogonadismo hipogonadotropo (solamente éste realizó tratamiento con testosterona a los 12 años).

#### Conclusión:

Las derivaciones al especialista fueron correctas. Detectar intraútero un micropene permite una valoración del caso más temprana.

Una vez realizado el diagnóstico ha sido el seguimiento clínico el que nos ha hecho optar por un tratamiento no intervencionista. Ninguna familia insistió en iniciar tratamiento con testosterona.

Es importante seguir una pauta de estudio con el fin de descartar otras patologías y rebajar la angustia familiar.

Caso	Edad Dx	Pene Cm (DE)	Peso Kg (DE)	Talla cm (DE)	IMC Kg/m <sup>2</sup> (DE)	LHRH	$\beta$ -HCG	Tt ng /mL	LH/FSH (mIU/ml)	HAM (mcg/L)	Inhibina B (pg/mL)	Pene Cm (DE)	Edad actual
1	2 a + 9 m	3 (-2,3)	17,5 (-2,3)	93 (-0,54)	20,2 (0,26)		+	0	0,1/0,4		143	4 (-1,6)	4 a
2	Nacimiento	2 (-3,75)	2,920 (-0,84)	49,5 (-0,29)	11,9 (-1,06)		+	1,2	2/1,8			2,5 (-1,75)	1a i 2m
3	Prenatal 28 sg	2 (-2,3)	3,250 (-0,95)	52 (0,16)	12,0 (-1,39)	+	+	1,3	0/0,2	>22	-	2,5 (-1,75)	1a
4	Prenatal	0,5 (-7,5)	2,970 (-0,73)	47 (-1,66)	13,4 (0,23)								2m
5	21 m	1 (-4,6)	10,6 (-1,4)	79 (0,85)	17,1 (0,04)			0	0,7/0,3	-	74,2	1 (-4,5)	4a
6	Nacimiento	1,2 (-3,3)	5,125					1,8	4/5,3	>22	206,5		1a
7	8a + 2m	2 (-4,3)	28,5 (-0,23)	134,5 (0,8)	15,75 (-0,66)	+	+	< 0,2	-	-	-	6 (-4,5)	12a
8	13m	0,8 (-4,87)	8,550 (-1,75)	74 (-1,22)	15,61 (-1,42)			0	0,4/1,6	-	-	3,5 (-2,5)	5a
9	2a	1,5 (-3,3)	12,34 (-0,55)	87 (-0,7)	16,3 (0,18)	+		0	0,3/1	>20	132		2a i 6m
10	Nacimiento	1,5 (-5)	2,910 (-1,0)	49 (-0,74)	12,12 (-0,9)			0,9	3,3/1,9	69,9	111	3 (-1,3)	8m
11	7a	3 (-3,5)	14,7 (-2,1)	104 (-3,59)	13,59 (-1,3)			0	0/1,6	-	80,6	2 (-4,3)	8a
12	6 a + 6m	1,5 (-5,1)	15,5 (-1,9)	107,2 (-2,5)	13,49 (-1,96)	-	-	1,0	0,15/0,27	-	11,2	4 (-5,8)	16a
13	8a + 11 m	1 (-5,3)	53,1 (+2,7)	139 (+0,9)	27,4 (+2,7)			0,1	0,4/0,8		40,3	2,5 (-3,8)	12a

## P1/d2d3-196

### MICROPENE, HIDROCELE BILATERAL Y FENOTIPO PECULIAR: VARÓN XX

I. Tarjuelo García<sup>1</sup>, A. Belinchón Martínez<sup>2</sup>, C. Sevilla Arias<sup>1</sup>, E. Jaureguizar Monereo<sup>3</sup>, K. Heath<sup>2</sup>, I. González Casado<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>) Endocrinología Infantil Hospital La Paz, Madrid.

(<sup>2</sup>) INGEMM Hospital La Paz, Madrid. (<sup>3</sup>) Urología Infantil Hospital La Paz, Madrid

#### Motivo de consulta:

Paciente de 8 meses de edad que llega a nuestra consulta derivado de cirugía pediátrica por hidrocele, micropene y fenotipo peculiar.

Antecedentes personales: Embarazo controlado: intestino hiperecogénico. Cesárea a término: PRN: 3270 gr (p61, 0. 29DE) LRN: 51 cm (p81, 0.91DE). Desarrollo ponderoestatural en percentiles altos.

Psicomotor normal. Seguido en oftalmología por iris discrómico; cirugía por hidrocele desde el nacimiento; traumatología por pies en rotación externa.

Antecedentes familiares: Madre sana talla 162 cm y menarquia a los 11 años. G2 AOV3 Padre sano talla 170 cm y desarrollo puberal normal. Dos hermanas de 2 años, sanas. No enfermedades en la familia.

Exploración física a los 8 meses de edad: Talla: 71.5 cm (p45, - 0.15DE) Peso: 10.6kg (p90, +1.3DE) IMC: 20.73 ( p94,+1.61DE) ACP normal. Abdomen normal, hígado a 2 cm de reborde costal. Fenotipo peculiar: hipertelorismo, raíz nasal ancha, macroglosia, orejas bajas, heterocromia del iris, labios gruesos. Genitales: pene enterrado de tamaño normal 3 cm (-1,6DE,) hidrocele bilateral, testes de 2 cc, ano anterior. Manchas hiperocrómicas lineales en miembros inferiores y superiores. Deformidad de los pies en rotación externa.

Pruebas complementarias:

- Sistemático de sangre y orina normal. IGF1 < 25 ng/mL, BP3 2.07 mcg/mL (p 76) Perfil tiroideo normal. FSH 0.15 mUI/mL, LH < 0.1mUI/mL, testosterona 0.04 ng/mL MIF > 200 ng/mL.

- Pruebas de imagen: Ecografía abdominal: normal, no se observan restos müllerianos. Ecografía de caderas: no displasia, caderas normales. Ecografía cerebral: normal.

- Genética: Cariotipo 46 XX, FISH para región SRY :negativo. PCR para SRY: positiva.

Evolución: a los 10 meses se inicia tratamiento con testovirón con buena respuesta clínica. Pendiente de cirugía de hidrocele.

*Diagnóstico:*

Ante los resultados obtenidos se establece el diagnóstico de varón XX SRY positivo.

*Discusión:*

Esta entidad no suele diagnosticarse en la infancia pues la mayoría son fenotípicamente normales y realizan la virilización en la pubertad de manera completa salvo por un tamaño testicular inferior a lo normal, y posible ginecomastia puberal.

El motivo de consulta más frecuente es la infertilidad y es en ese momento donde se realiza el cariotipo y con él el diagnóstico.

**P1/d2d3-197**

**DISGENESIA GONADAL TESTICULAR, XX. A PROPÓSITO DE UN CASO EN UN LACTANTE**

MM. Romero Pérez<sup>1</sup>, M. Moreno Balsera<sup>2</sup>, O. López Moreira<sup>2</sup>, J.A. Bermúdez de la Vega<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Virgen Macarena, Pediatría, Sevilla.

<sup>(2)</sup> Hospital Virgen Macarena, Sevilla

*Introducción:*

El síndrome del varón XX se incluye en las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XX y se caracteriza por una discordancia entre fenotipo (masculino) y genotipo (femenino). La mayoría de los casos presentan fenotipo masculino normal. Los casos descritos en la bibliografía se han diagnosticado en la edad puberal-adulta, pues es en ésta en la que aparecen sus manifestaciones más evidentes (ginecomastia, hipogonadismo, esterilidad). El estudio hormonal pone de manifiesto un hipogonadismo hipergonadotropo ya que se trata de testículos disgenéticos aunque producen suficiente testosterona para producir la virilización. En un 10-15% de los casos se describen hipospadias, criptorquidia e incluso genitales ambiguos. Se conoce que el gen SRY es necesario y suficiente para la determinación del sexo masculino. En el 80% de los varones XX se detecta una traslocación entre el cromosoma Y y el brazo corto de uno de los cromosomas X, pero en el 20% de los casos restantes no se detecta el gen SRY.

*Caso clínico:*

Lactante de 3 meses de edad que presenta hipospadias, agenesia de primer dedo y segundo dedo supernumerario en ambas manos. Sin antecedentes personales ni familiares de interés. Resto de la exploración normal con testes en bolsas escrotales de 2cc y pene de 2,9 cm. Se solicita cariotipo: 46, XX y mediante FISH no se detecta gen SRY en cromosomas X. Determinaciones hormonales (FSH, LH, AMH, Dihidrotestosterona y 17-Hidroxipregnenolona) normales. Ecografía y RNM pélvica sin hallazgos, no identificándose genitales internos femeninos.

*Conclusiones:*

El síndrome del varón XX es una anomalía de la diferenciación sexual muy poco frecuente (1/20.000 varones) y sólo un 20% de los casos presentan ausencia del gen SRY. Se trata de un diagnóstico temprano debido a la asociación de hipospadias y otras malformaciones menores, ya que las manifestaciones clínicas aparecen en la edad puberal o adulta. Con este caso clínico queremos destacar la importancia de pensar en el diagnóstico de anomalías de la diferenciación sexual ante criptorquidia o hipospadias en el lactante. El tratamiento está dirigido a suplir las deficiencias hormonales. También pueden ser necesarias correcciones quirúrgicas y apoyo psicológico.

**P1/d2d3-198**

**ADS 46 XX TESTICULAR A PROPÓSITO DE DOS HERMANOS**

S. Cerdán Oncala, R. Ruiz Cano, M. Doyle Sanchez, M.L. Gonzalez Castillo, L. García Villaescusa, A. Saez Sanchez

Hospital General de Albacete (CHUAB), Albacete

### Introducción:

La disgenesia gonadal 46XX, o síndrome de Chappelle, se caracteriza por una discordancia fenotipo-genotipo. Fenotípicamente podemos distinguir dos grupos: el primero que muestra un fenotipo maculino normal, y el segundo con presencia de tejido testicular y ovárico en las gónadas, por separado o de forma conjunta. En el primer grupo, el fenotipo varía desde un desarrollo completo normal masculino, siendo esto lo más habitual, a un desarrollo incompleto, como micropene, hipospadias y criptorquidia. Presentamos el caso de dos hermanos varones de 4 y 8 años, con cariotipo 46XX.

### Caso clínico 1:

Primer hermano. Varón de 3 meses remitido a nuestra consulta por discordancia genotipo-fenotipo. Antecedentes personales: Embarazo controlado con aumento de translucencia nucal en ecografía de primer trimestre, por lo que se realiza cariotipo tras amniocentesis, siendo éste 46XX. Parto normal. No antecedentes de interés. Olfato normal. Antecedentes familiares: Padre y madre sanos, desarrollo puberal normal. Somatometría: normal. Genitales masculinos, pene normal y escroto bien formado con ambos testículos en bolsas de 1 cc. Resto normal. Cariotipo 46XX con SRY positivo. Ecografía abdomino-pélvica: normal. Ecografía testicular: testículos de ecogenicidad homogénea y simétrica.

### Caso clínico 2:

Segundo hermano. Se solicita cariotipo a los 13 meses de edad por antecedente familiar presentando misma alteración genética que su hermano. Antecedentes personales: sin interés. Olfato normal. Exploración física: Somatometría; normal. Genitales maculinos, con pene normal y escroto bien formado. Testículos de 1 cc en bolsas. Resto normal. Ecografía abdomino-pelvíca normal. Controles anuales con crecimiento y desarrollo normal.

### Discusión:

Aunque la mayoría de las personas afectadas tienen una virilización de los genitales externos normal, en el 15% de los casos existe hipospadias, genitales ambiguos o criptorquidia. En el 90% de los casos se puede detectar material genético del cromosoma Y en el brazo corto del cromosoma X incluyendo el gen SRY. La frecuencia estimada es de 1 caso por cada 20.000 RNV y su diagnóstico suele realizarse en la adolescencia o en la edad adulta en las consultas de esterilidad. Como la mayoría de los casos se producen por traslocación de material genético *de novo*, la aparición en miembros de la misma familia es excepcional.

### P1/d2d3-199

### IDENTIFICACIÓN DE UNA NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN AR EN DOS HERMANAS CON CARIOTIPO 46,XY

A. Belinchón Martínez<sup>1</sup>, M.L. de Torres<sup>1</sup>, F. Santos Simarro<sup>1</sup>, C. de la Torre<sup>1</sup>, R. Rodríguez González<sup>2</sup>, A. López<sup>3</sup>, K.E. Heath<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, UAM, IdiPAZ, CIBERER, ISCIII, Madrid. <sup>(2)</sup> Servicio de Fisiopatología Fetal, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(3)</sup> Servicio de Ginecología Funcional, Hospital Universitario La Paz, Madrid

### Introducción:

El síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA o AIS en inglés) o feminización testicular es uno de los trastornos del desarrollo sexual (DSD) que se da cuando un individuo presenta algunos o todos los rasgos físicos de una mujer pero tiene un cariotipo 46,XY y es resistente a los andrógenos. El SIA se puede dividir en dos categorías: completo ("CAIS"), en el que el individuo tiene una apariencia femenina, y parcial ("PAIS"), en el que puede presentar características masculinas y el grado de ambigüedad sexual varía según cada individuo. La incidencia de SIA es de 1 caso cada 20.000 individuos.

### Casos:

Se presenta el caso de dos hermanas de 16 años (caso 1) y 17 años (caso 2), que acuden a la consulta de ginecología con amenorrea primaria. Ambas presentan agenesia de útero y los 2/3 superiores de la vagina, posible presencia de tejido gonadal en pelvis y escaso vello púbico y axilar. Los perfiles hormonales fueron: Caso 1: FSH: 5,21mUI/mL – LH: 18,10mUI/mL – Testosterona: 12,17ng/mL – Estradiol: 46pg/mL. Caso 2: FSH: 8,51mUI/mL – LH: 28,09mUI/mL – Testosterona: 4,22ng/mL – Estradiol: 38pg/mL. Se realizó un cariotipo y ambas presentaron 46,XY. Posteriormente, estudiando la historia familiar, conocemos que la tía materna está también afectada de SIA (Fig 1).

El objetivo del estudio fue la identificación del defecto molecular de estos casos de 46,XY DSD. Se procedió al estudio del gen del receptor de andrógenos (AR) y de la enzima esteroide 5-alfa-reductasa-2 (SRD5A2) mediante secuenciación.

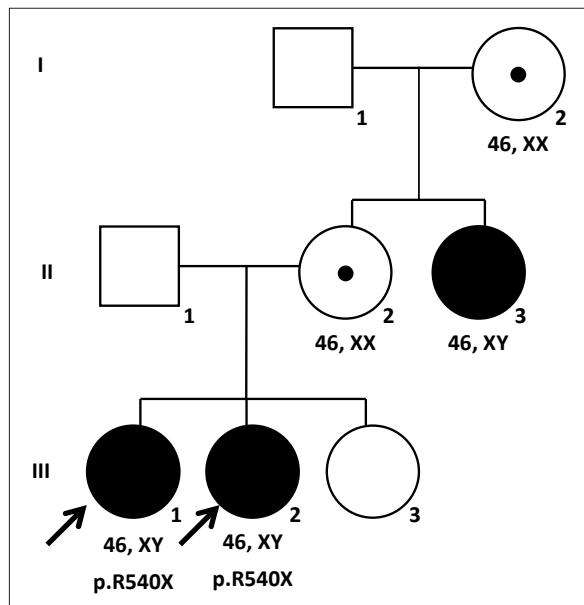
### Resultados:

En ambas hermanas se detectó la mutación c.2257C>T (p.R540X) en hemicegosis, localizada en el exón 5 del gen AR. No se identificó ninguna mutación en el gen SRD5A2.

### Conclusiones:

La mutación p.R540X es responsable del fenotipo de insensibilidad completa a los andrógenos que

presentan ambas hermanas. Teniendo en cuenta que el gen AR se localiza en el cromosoma X, asumimos que la madre ha de ser portadora, al igual que la abuela materna (Fig.1). Esperamos poder realizar el estudio molecular en la rama materna de la familia, con el fin de poder proporcionar un mejor consejo genético.



#### P1/d2d3-200

### ESTADOS INTERSEXUALES: REVISIÓN DEL MANEJO DE UNA SERIE DE CASOS EN NUESTRO MEDIO

MT. Rodas Gallego<sup>1</sup>, A. Nóvoa Illanes<sup>2</sup>, C. Melcón Crespo<sup>2</sup>, L. Rey Cordo<sup>2</sup>, J. Chamorro Martín<sup>2</sup>, D. González Lestón<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>) Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Pediatría, Vigo. (<sup>2</sup>) Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo

#### Introducción:

Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) son entidades poco frecuentes, consistentes en alteraciones genéticas variables que derivan en una composición sexual alterada.

Dada la ausencia grandes series, el manejo se basa en recomendaciones generales, por lo que es dificultoso.

#### Serie de casos:

1. Recién nacido con genitales externos femeninos y cariotipo por amniocentesis 46XY. Se asigna sexo femenino al nacimiento, y a los 2 años se extirpan estructuras abdominales compatibles con ovotestes, observándose en la RM abdominal útero y vagina hipoplásicos. Rechazan técnicas de diagnóstico genético. Actualmente: rol femenino, recibe terapia hormonal sustitutiva combinada.

2. Recién nacido con genitales externos femeninos con gónadas palpables en labios mayores, confirmado por ecografía abdominal. Se realiza cariotipo: 46XY, y se asigna sexo femenino. Posteriormente se realiza secuenciación del gen SRD5A2: mutación Gln126Asp (Q126R) en homocigosis, compatible con déficit de 5-alfa-reductasa. Actualmente: rol psicosexual masculino, a tratamiento con testosterona, programada cirugía correctora.

3. Recién nacido con genitales externos femeninos y cariotipo por amniocentesis 46XY. Se asigna sexo femenino al nacimiento. Se realiza RM abdominal: útero retrovesical y testis en canales inguinales, y se decide secuenciación del gen AR: mutación Arg779Trp (R779W), compatible con insensibilidad completa a andrógenos. Actualmente: rol femenino, prevista inducción de pubertad femenina con posterior extirpación de gónadas.

4. Paciente con diagnóstico prenatal de hipospadias y cariotipo por amniocentesis 46XY. Al nacimiento se observa trasposición peno-escrotal completa con gónadas palpables e hipospadias interescretal-perineal. Se asigna sexo masculino. En ecografía y RM abdominales se ven testículos en bolsa escrotal con ausencia de estructuras femeninas. Inicialmente se sospecha déficit de 17-hidroxilasa sin detectarse mutaciones en el gen CYP17, pendiente de ampliación del estudio genético. Actualmente a tratamiento con testosterona, programada cirugía correctora.

#### Conclusiones:

Las ADS engloban numerosas etiologías y entidades clínicas, por lo que el manejo será individualizado para cada caso concreto y su entorno. El diagnóstico genético es fundamental, puesto que dará la clave etiológica, ayudará a la elección del tratamiento y permitirá realizar consejo genético a la familia.

Es importante evitar decisiones irreversibles antes de que el paciente pueda expresar su opinión, y ofrecerle apoyo en este sentido.

### Suprarrenales

#### P1/d2d3-201

### CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, BIOQUÍMICA Y MOLECULAR DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA FORMA NO CLÁSICA EN DOS HOSPITALES DE SEGUNDO NIVEL DE LA COMUNIDAD DE MADRID

C. Bezanilla López<sup>1</sup>, L. Sentchordi Montane<sup>2</sup>, I. Martínez Badás<sup>3</sup>, A. Repeto Rodríguez<sup>2</sup>



(<sup>1</sup>) Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid. (<sup>2</sup>) Hospital Infanta Leonor, Madrid. (<sup>3</sup>) Hospital Puerta de Hierro, Madrid

#### Introducción:

La forma no clásica de HSC es una de las enfermedades autosómicas recesivas más frecuentes. Su prevalencia es 1:100-1000 según grupo étnico. El tratamiento con hidrocortisona es controvertido.

#### Objetivo:

Describir las características clínicas, bioquímicas y moleculares de los pacientes diagnosticados de forma no clásica de HSC.

#### Material y Métodos:

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con forma no clásica de HSC de dos hospitales de segundo nivel de similares características entre 2009-2013.

#### Resultados:

Se diagnosticaron 10 pacientes (60% mujeres-40% varones). El 90% fueron diagnosticados en edad prepuberal, con una edad media de 7.6 años (3.29 DS). El motivo de consulta fue pubarquia precoz en el 70% de los casos, el 80% presentaban talla normal y el 20% talla alta. Un 40% presentaba obesidad. El 88% de los pacientes prepuberales presentaba una pubarquia de grado 2, 40% acné leve y 20% vello axilar. La edad ósea estaba adelantada en el 90% de ellos, con una diferencia con respecto a la edad cronológica de 2.27 años (1.34 DS). Durante el seguimiento un paciente desarrolló pubertad adelantada y otro pubertad precoz. El 100% presentó valores de 17OHP basal >2 ng/ml y el 90% >5 ng/ml. Se realizó test de Synacthen en el 80% de los pacientes. En uno de ellos el pico fue de 9.7 ng/ml, siendo coincidente con forma críptica y 17OHP basal < 5 ng/ml. Tanto el cortisol basal como los andrógenos fueron normales. Se realizó estudio molecular en todos los casos; todos presentaron la mutación Val 282Leu, 80% en homocigosis y 20% en heterocigosis con mutación severa. Recibieron tratamiento 7 pacientes por aceleración de la edad ósea. La edad de inicio fue de 7.9 años (0.63DS), el fármaco de elección hidrocortisona y la dosis media 8.7 mg/m<sup>2</sup>/día.

#### Conclusiones:

- 1) Encontramos una población homogénea con características clínicas, bioquímicas y genéticas acordes a lo descrito en la literatura.
- 2) El grado de pubarquia no orienta el diagnóstico; la combinación edad ósea adelantada y 17 OHP basal elevada son las herramientas principales de diagnóstico.
- 3) Se necesitan datos auxológicos a largo plazo para valorar la idoneidad del tratamiento.

#### P1/d2d3-202

### FORMAS NO CLÁSICAS DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA POR DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA: EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL TERCIARIO

F.J. Rodríguez Contreras <sup>1</sup>, A.C. Barreda Bonis <sup>1</sup>, J. Guerrero Fernández <sup>1</sup>, M.C. Guerrero López <sup>1</sup>, B. Ezquieta Zubicaray <sup>2</sup>, I. González Casado <sup>1</sup>

(<sup>1</sup>) Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. (<sup>2</sup>) Hospital Gregorio Marañón, Madrid

#### Introducción:

Para aumentar los datos disponibles sobre evolución clínica de las formas no clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC-NC) por alteración de 21-hidroxilasa, presentamos la serie de pacientes seguidos en nuestro centro entre los años 1999-2013.

#### Pacientes/Métodos:

Se incluyeron pacientes con 17OH-progesterona basal o pico >11,95ng/ml. Revisión retrospectiva de la historia clínica, evaluando auxología, edad ósea, niveles de 17OH-progesterona basal y post-ACTH, genética, administración de tratamiento corticoideo, momento de inicio puberal, clínica de hiperandrogenismo y parámetros de hiperinsulinismo.

#### Resultados:

58 pacientes fueron incluidos (38 mujeres, 20 varones). Edad de primera consulta: 8±2,6 años (media±ds). El principal motivo de consulta fue pubarquia precoz (53,4%) seguido del familiar afecto (17,2%). La edad de presentación del síntoma inicial fue 6,7±1,8 años. Al diagnóstico, la talla media se situaba en +0,6 DS con adelanto de edad ósea de 1,7±1,3 años. IMC medio en +0,43 DS.

Valores de 17OH-progesterona basal y post-ACTH muy variables, con mediana basal de 9,55ng/ml y mediana pico de 40ng/ml. El alelo mutado más frecuente fue Val281Leu.

55 pacientes recibieron tratamiento con hidrocortisona, con duración de 5,7±3,5 años y dosis media de 8±2,9 mg/m<sup>2</sup>.

Tiempo de seguimiento: 6,6±2,9 años. En los 36 que alcanzaron talla adulta (mujeres 161,2±8,4cm, varones 173,3±5,6cm), todos tratados con hidrocortisona, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con la talla diana (mujeres 161±5,9cm, varones 176,8±6,7cm). Presentaron menor talla adulta respecto a su talla diana los pacientes con mayor pico de 17OH-progesterona. El inicio puberal fue precoz en el 8,2% y adelantado en el 26,5%. La ganancia puberal de talla fue de 16±4,9 cm (mujeres) y 25,2±4,6 cm (varones). Evo-

lutivamente, el 48,3 % desarrolló clínica de hiperandrogenismo independientemente de la pubarquia precoz, lo más frecuente hirsutismo y acné. Presentaron hiperinsulinismo 20 de los 24 pacientes en los que se analizó. IMC medio final en +0,26 DS.

#### Conclusiones:

En nuestra serie de HSC-NC existe un predominio de mujeres (1.9/1), siendo pubarquia precoz el principal síntoma de presentación, a edad media de 6,7 años. No se encontraron diferencias significativas entre talla adulta y talla genética, habiendo recibido tratamiento. A pesar del tratamiento con hidrocortisona, fueron frecuentes el hiperandrogenismo e hiperinsulinismo.

#### P1/d2d3-203

### MADRE TRATADA CON DEXAMETASONA DURANTE LA GESTACIÓN, EVITA LA VIRILIZACIÓN DE SU HIJA AFECTA POR HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA (HSC)

M. Sanz Fernández, R. Hidalgo Cebrián, E. Dulín Íñiguez, B. Ezquieta Zubicaray, M.D. Rodríguez Arnao, A. Rodríguez Sánchez

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

#### Introducción:

En las formas clásicas de HSC, la sobreexposición a los andrógenos fetales produce virilización de los genitales externos en las niñas afectas. Si existe un caso índice, se podría evitar mediante el tratamiento a la madre con dexametasona, antes de la semana 9. Esto supondría tratar innecesariamente a 7 de cada 8 fetos, hasta confirmación mediante estudio molecular del ADN fetal.

#### Caso clínico:

Familia cuyo caso índice es un hijo varón diagnosticado, mediante el Programa de Detección Precoz, de HSC forma clásica con pérdida salina por déficit de 21hidroxilasa (alelo paterno: mutación 655G del intrón 2 y delección de 8 pares de bases del exón 3, alelo materno: "conversión grande" del gen). Ambos padres son portadores de mutaciones que conllevan un grado severo de virilización. Tras confirmación de un segundo embarazo, la madre inicia tratamiento con dexametasona (23µg/kg/día) en la semana 4+5. La biopsia corial, confirma feto mujer afecto por la misma mutación, por lo que continúa tratamiento hasta final de gestación.

A las 31 semanas, nace una niña mediante parto prematuro por rotura de membranas. Antropometría al nacimiento: peso 950g (-2.06DE) y longitud 35,5cm (-0.47DE). Presenta genitales femeninos con clítoris normal y labios menores protruyentes, acordes a su prematuridad. A los 16 días de vida,

comienza con poliuria, hiponatremia (133mmol/l), potasio 3,2mmol/l y 17OHP máxima 163,9µg/L. Se trata con hidrocortisona, 9αfludrocortisona y CINA. Dada de alta a los 70 días de vida, con peso 2060g. Los efectos secundarios en la madre fueron: ganancia de 16 kg, acné facial y estrías abdominales. Al igual que en su primer embarazo, presentó diabetes gestacional. La insuficiencia suprarrenal secundaria se recuperó a los 3 meses del parto. No se detectaron síntomas depresivos.

#### Conclusiones:

El tratamiento prenatal con dexametasona, frena la producción de andrógenos suprarrenales fetales, evitándose la virilización genital del feto mujer afecto. Este tratamiento se plantearía cuando existe riesgo documentado de tener un hijo afecto de una forma severa virilizante. La prematuridad y el bajo peso al nacer, podrían ser efectos secundarios del mismo. La relación riesgo/beneficio parece ser positiva, pero se aconseja un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinar

#### P1/d2d3-204

### CONTROVERSIAS EN EL TRATAMIENTO PRENATAL DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA. NO TRATAR UN FETO FEMENINO AFECTO

B. Ezquieta Zubicaray<sup>1</sup>, J. Suarez<sup>2</sup>, A. Rodríguez<sup>2</sup>, J. P. Lopez-Siguero<sup>3</sup>, A. Acedo<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Laboratorio Diagnóstico Molecular, S. Bioquímica, Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Madrid. <sup>(2)</sup> Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Madrid. <sup>(3)</sup> Hospital Carlos Haya, Málaga

La reciente descripción de efectos no deseados en adulto/as que habían recibido tratamiento prenatal con dexametasona de forma temporal (porque no eran afectos de HSC) ha planteado la interrupción de este tipo de abordaje. La imposibilidad de establecer un diagnóstico prenatal que permita limitar el tratamiento a los fetos femeninos afectados de HSC hace que la dexametasona se administre a fetos no afectados de HSC. El tratamiento para ser efectivo debe instaurarse entre la 6ª y 8ª semanas y la única muestra fetal que permite la detección de ambos alelos fetales es la vellosidad coriónica.

La determinación de de sexo fetal en DNA de suero materno no evita el tratamiento parcial de las niñas sanas y portadoras y sólo puede minimizar el tiempo de tratamiento de varones (la sensibilidad alcanza el 100% en 10ª semana).

El genotipado directo de CYP21A2 no puede resolver el problema ya que la limitada cantidad de DNA fetal hace que la técnica deba estar precedida de una amplificación genómica generalizada, no apta para locus con pseudogenes.

El análisis indirecto de microsatélites solo permitiría, de ser optimizado en este tipo de muestras, retirar el tratamiento en niñas que presentaran el alelo paterno sano pero no evitaría el tratamiento de las portadoras ya que la presencia de DNA materno en estas muestras es ineludible.

En las últimas semanas hemos tenido ocasión de analizar en nuestro laboratorio dos muestras prenatales de casos HSC que han resultado ser niñas afectas. En una, ya nacida, se había optado por tratar y se ha prevenido la masculinización; en la segunda, que acaba de ser diagnosticada, se había optado por no tratar.

Deben establecerse de forma concluyente los efectos de tipo conductual descritos para definir la viabilidad asistencial de este abordaje terapéutico y para ello eben evaluarse casos tratados por períodos comparables a los actualmente manejados.

Entretanto solo podría ser planteado en centros de referencia con información/ consentimiento completos y garantía de seguimiento a largo plazo. Debe perseguirse minimizar el tiempo de tratamiento no solo en varones, también en niñas.

Debería firmarse también el consentimiento cuando la opción es no tratar.

#### P1/d2d3-205

### TALLA FINAL EN NIÑAS CON ADRENARQUIA PRECOZ: ¿EXISTE ALGUNA REPERCUSIÓN DE UN PERFIL HORMONAL COMPATIBLE CON DÉFICIT DE 3 BETA DESHIDROGENASA?

E. Lizarralde Atristain, N. Bárcena Rouse, G. Grau Bolado, A. Rodríguez Estévez, A. Vela Desojo, I. Rica Etxebarria

Hospital Universitario de Cruces-UPV/EHU, CIBERER, Barakaldo, Bizkaia

#### Introducción:

Los criterios para establecer un diagnóstico de déficit de 3 beta-deshidrogenasa (D3 $\beta$ DH) no están claramente definidos. Las formas no clásicas son clínicamente indistinguibles de otras causas de adrenaquia precoz siendo dudosa su repercusión en la talla final (TF).

#### Objetivos:

1. Conocer la TF de una muestra de niñas con adrenaquia precoz y valorar diferencias en función a su patrón hormonal.
2. Estudiar si las niñas con peor TF tuvieron características basales diferenciales.

#### Material y Métodos:

Se incluyeron 13 niñas con TF de una muestra de

18 prepuberales controladas por adrenaquia precoz clínicamente relevante en las que se excluyó un déficit de 21 hidroxilasa. Se establecieron dos grupos de estudio:

- Grupo 1: Sospecha hormonal de D3 $\beta$ DH: 17OH-pregnenolona  $\geq$  doble del límite normal. Estudio genético negativo.

- Grupo 2: Hiperandrogenismo suprarrenal idiopático.

#### Resultados:

La TF mejoraba la parental sin diferencias entre grupos\*:

	Grupo 1 N=5		Grupo 2 N=8	
	Mediana	Rango	Mediana	Rango
17OHPregnenolona basal (ng/ml)	6,5	2,1 - 14,9	2,4	0,0 - 4,2
17OHPregnenolona tras ACTH (ng/ml)	21,5	10,0 - 23,3	4,2	1,3 - 5,8
Edad diagnóstico (años)	8,5	8,0 - 9,0	8,7	7,0 - 9,5
EO-EC al diagnóstico (años)	2,0	1,0 - 3,0	1,7	0,0 - 2,5
Talla inicio (SDS)	1,7	0,1 - 2,3	1,6	-1,0 - 2,1
Talla inicial ajustada a parental (SDS)	1,3	-0,3 - 2,0	1,2	-1,0 - 2,7
Edad menarquia (años)	12,3	12,0 - 12,7	11,5	10,9 - 13,5
Edad de talla final (años)	14,0	13,3 - 14,5	13,0	11,5 - 14,9
TF (cm)	167,0	154,9 - 170,0	159,6	149,1 - 167,1
TF-TD (cm)	3,8	-11,3 - 6,0	-1,2	-6,0 - 5,8

\*U de MannWhitney

-Sólo en dos niñas (una por grupo) la TF no alcanzó su talla diana.

#### Comentarios:

1. En esta muestra de niñas prepuberales con adrenaquia precoz la TF es normal y adecuada a su talla diana. Sólo dos niñas tuvieron una TF inferior a la esperada sin tener ninguna característica modificable diferencial al diagnóstico.

2. Un perfil hormonal sospechoso de D3 $\beta$ DH sin confirmación genética no determina peor TF y por lo tanto no supone una indicación de tratamiento.

#### P1/d2d3-206

### DÉFICIT DE 17 ALFA HIDROXILASA: ¿EL CARIOTIPO DETERMINA CAMBIOS EN EL TRATAMIENTO?

MM. Melón Pardo <sup>1</sup>, M. Fernández Cancio <sup>2</sup>, A. Ardanuy Pizarro <sup>1</sup>, A. Cardeno Morales <sup>1</sup>, E. García García <sup>1</sup>, L. Audi <sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>(2)</sup>Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

#### Introducción:

El déficit de 17-alfa-hidroxilasa es una forma muy rara de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). Se caracteriza por déficit de glucocorticoides, hipogonadismo hipergonadotropo (subvirilización en varones, amenorrea primaria en mujeres y falta de desarrollo puberal en ambos sexos) e hipertensión arterial hipopotasémica. Representa aproximadamente el 1% de todos los casos de HSC. La prevalencia es, por tanto, de alrededor de 1/1.000.000. A continuación se presentan dos hermanas:

#### Caso 1:

Mujer de 17 años que consulta por amenorrea pri-

maria. Hipertensión arterial como único antecedente, en tratamiento con espirinolactona y diltiacem. A la exploración presenta fenotipo androide, Tanner 1, sin axilarquia ni pubarquia. Peso: 82 kg, talla: 182 cm. Vulva infantil.

Laboratorio: hemograma normal. Sodio 141 mEq/l, potasio 2.7 mEq/l. Testosterona 0.1 nmol/l, L.H. 17.3 UI/l, F.S.H. 56.3 UI/l, Progesterona 5.7 nmol/l, 17-Beta-Estradiol 34.3 pmol/l, DEAH-S: 0,00, ACTH: 133, delta 4 androstendiona: 0, Cortisol: 69.

Edad ósea: 13.5 años (G y P)

Ecografía vaginal y RMN pélvica: no se visualizan útero ni anejos.

Cariotipo: 46 XY.

#### Caso 2:

Mujer de 15 años traída a la consulta por su hermana mientras se realiza el estudio de ésta. Hipertensión ocular como antecedente. Exploración física presenta: Tanner 1, genitales externos infantiles, sin axilarquia. TA normal. Fenotipo ginecoide. Peso: 47 kg, talla: 153 cm.

Laboratorio: hemograma normal. Bioquímica normal. Testosterona 0.1 nmol/l, L.H. 27.9, F.S.H. 117.1, Dehidroepiandrosterona-S 0.0, Hormona Adrenocorticotropa 97 pg/ml, Delta 4 Androstendiona 0.67, 17; OH-Progesterona 0.42 nmol/L, 17-Beta-Estradiol 81.2, Cortisol 95 nmol/l.

Ecografía vaginal: no se visualizan útero ni anejos.

Cariotipo: 46 XX.

#### Conclusiones:

La deficiencia de 17  $\alpha$ hidroxilasa debe ser sospechada en pacientes con retardo o ausencia en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, que asocien déficit de glucocorticoides y exceso de mineralcorticoides.

La presentación clínica del exceso de mineralcorticoides puede ser tardía. Aunque el cariotipo sea XY, si hay un déficit total de virilización, se tratan con estrógenos y gonadectomía.

#### P1/d2d3-207

### INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA CRÓNICA, COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE UN CASO DE ADRENOLEUCODISTROFIA

J. Posadilla Andrés, I. Ruíz Abadía, J. Lázaro Ramos, M. P. Prieto Matos, Martín Alonso

Hospital Clínico de Salamanca, Salamanca

El diagnóstico de insuficiencia suprarrenal no siempre es fácil, se debe buscar siempre la etiología responsable. El uso de corticoides exógenos es la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal. Una vez descartada su ingesta, hay que realizar un abordaje diagnóstico lo más exhaustivo posible para el comienzo de una terapia precoz y adecuada que mejore el pronóstico.

#### Caso Clínico:

Paciente varón de 8.7 años derivado a nuestro servicio por su pediatra por presentar hipertirotropinemia con astenia e hiperpigmentación. Desde hace dos años presenta períodos intermitentes de abdominalgia infraumbilical, astenia y afectación del estado general, asociando el comienzo de los síntomas con episodio de fiebre y vómitos de cuatro días de duración. En analítica realizada dos meses previos a acudir a consulta, destaca TSH: 7,7, T4 libre normal, hiperpotasemia e hiponatremia y acidosis metabólica compensada. A la exploración presenta, hipotensión: 83 (-1,5DS) / 50 (-0,8DS), hábito leptosómico, bradipsiquia, hiperpigmentación de piel y de mucosas que se exacerba con episodios de abdominalgia, además de regular rendimiento escolar. Se solicita Mantoux: negativo, y test de ACTH para cortisol patológico. Ante la clínica de insuficiencia suprarrenal se inicia tratamiento con fludrocortisona (0,1mg/día) e hidrocortisona (15mg/m<sup>2</sup> /día). Se solicitan también anticuerpos anti-corteza suprarrenal: negativos y ácidos grasos de cadena muy larga: aumento del C26:0; RM cerebral: normal, TAC abdominopélvico con contraste: glándulas suprarrenales de tamaño milimétrico. Estudio genético: c.1849C>T en el gen ABCD1. Se diagnostica de adrenoleucodistrofia ligada a x, con controles de RMN semestrales como posible candidato a TMO.

#### Conclusiones:

La adrenoleucodistrofia es una enfermedad muy poco frecuente, consistente en la desmielinización nerviosa e incapacidad de degradación de los ácidos grasos saturados de cadena muy larga que se acumulan en los tejidos y fluidos del organismo. Dentro del estudio de insuficiencia suprarrenal hay que tener presente esta enfermedad por las implicaciones que presenta a corto y largo plazo. La peculiaridad de nuestro caso, radica en la ausencia de sintomatología neurológica.

#### P1/d2d3-208

### EL DIABÉTICO QUE CONSULTA POR MIALGIAS

P. Sánchez Ruíz, E. Martin Campagne, C.M. López López, M.E. Gourdet, M.J. Ballester Herrera, E. Palomo Atance

Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real

#### Introducción:

La insuficiencia suprarrenal primaria (ISP) es infrecuente en la edad pediátrica. Es preciso un alto índice de sospecha, especialmente en el paciente con diabetes mellitus 1 (DM 1), ya que los síntomas pueden ser muy sutiles.

#### Caso clínico:

Niño de 9 años, con DM 1 desde los 3 años, con



dolor y pérdida de fuerza en miembros inferiores desde hace 72 horas. Rirronea. Afebril. No abdominalgia. No vómitos. Los últimos días presenta importante tendencia a la hipoglucemia, sin causa aparente. Hijo de padres consanguíneos de origen árabe. Madre DM 1 y celiaca. A la exploración se constata buen estado general, signos leves de deshidratación y dolor a la palpación de masas musculares gemelares. Destaca hiperpigmentación de mucosa oral, encías, pezones, codos, rodillas y dorso de dedos. En la analítica presenta leve acidosis metabólica (pH 7,3, bicarbonato 19,7 mmol/l, EB -6,3), CPK 1043 UI/L (con normalización en controles posteriores), Na 120 mEq/l y K 6,8 mEq/l. A pesar de una adecuada reposición hidroelectrolítica, a las 72 horas persiste hiponatremia e hiperpotasemia. Estudio hormonal: cortisol basal 39,7 nmol/l (1,4 mcg/dl), ACTH basal > 1250 pg/ml, aldosterona basal < 6 pg/ml y actividad de renina plasmática elevada (16,3 ng/ml/h), que confirma el diagnóstico de ISP. Anticuerpos anti-21 hidroxilasa positivos. Dada la estabilidad del paciente, se inicia tratamiento con hidrocortisona oral (10 mg/m<sup>2</sup>/día) y fludrocortisona (0,1 mg/día). Se normalizan alteraciones iónicas, sin necesidad de fluidoterapia. Precisa duplicar dosis de insulina previa, con desaparición de las hipoglucemias.

#### Conclusiones:

- La deshidratación con hiponatremia e hiperpotasemia, las hipoglucemias frecuentes con disminución de los requerimientos de insulina y la hiperpigmentación cutánea, nos han de hacer sospechar una ISP.
- La asociación de DM 1 y enfermedad de Addison constituyen un síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 (SPA 2). Es importante hacer cribado de otras patologías autoinmunes que puedan aparecer evolutivamente.
- El diagnóstico de SPA 2 en la infancia es muy infrecuente, ya que normalmente no se manifiesta hasta la 3ª o 4ª década de la vida.

#### P1/d2d3-209 SÍNDROME PLURIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO II

JM. Donate Legaz<sup>1</sup>, S. De Murcia Lemauviel<sup>1</sup>, A.P. Nso Roca<sup>2</sup>, E.Q. Ingles Torres<sup>1</sup>, M. Sorli Garcia<sup>1</sup>, F. Martinez Esparza<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital General Universitario Santa Lucia, Cartagena. <sup>(2)</sup>Hospital San Juan, Alicante

#### Introducción:

Se presenta la asociación de dos enfermedades de carácter autoinmune dentro de las denominadas insuficiencias pluriglandulares, que ante la afectación adrenal y tiroidea se corresponde con el síndrome de Schmidt.

#### Caso clínico:

Niña de 5 años que en el contexto del estudio de crisis convulsivas febriles típicas se diagnostica de tiroiditis de Hashimoto ante hipotiroidismo subclínico con TSH de 35 µUI/ml, ACs antihiperoxidasa 1011 UI/ml y ACs antitiroglobulina negativos. Se inició tratamiento con levotiroxina a 3.5 mcg/kg/día consiguiendo normalizar la función tiroidea. A los 7 años 6 meses acudió a Urgencias por cuadro de dolor abdominal y vómitos de 4 días de duración, sintomatología que refería presentaba de manera intermitente en menor intensidad desde hacia 40 días. En analítica se constató hiponatremia 128 mEq/L, hiperpotasemia 6.2 mEq/l, acidosis metabólica con pH: 7.19 pCO<sub>2</sub>: 27 HCO<sub>3</sub>: 10.2, glucemia 72 mg/dl con natriuria de 89 mEq/L. Ante la sospecha de insuficiencia suprarrenal se inició tratamiento con hidrocortisona a 18 mg/m<sup>2</sup>/día y posteriormente fludrocortisona 100 mcg/día con buena evolución y constatándose en estudio hormonal cortisol 1.5 µg/dl, ACTH 1126 pg/ml y DHEA < 0.1 µg/dl. Ecografía y RMN suprarrenal normal.

Serología VIH y CMV normal. Mantoux negativo. En estudio de autoinmunidad presentaba ACs antiadrenales y anticélulas parietales positivos mientras que ACs antiovario, ICA, anti IA2 y anti-GAD se mantenían negativos. HLA DR3, DR4, DQ2/DQ3. Niveles de ferritina y vitamina B12 normales.

#### Discusión:

La existencia de una enfermedad autoinmune nos debe poner en alerta para a través de *screening* periódicos o ante la presencia de nueva sintomatología pensar en el desarrollo de otras enfermedades autoinmunes para tratarlas precozmente y prevenir futuras complicaciones.

#### P1/d2d3-210

#### ENFERMEDAD DE ADDISON Y DIABETES TIPO 1. IMPORTANCIA DE LA AUTOINMUNIDAD

C. Martínez del Pozo<sup>1</sup>, J. Cruz Rojo<sup>1</sup>, J. Agirregoitia Fernandez<sup>2</sup>, L. Garzón Lorenzo<sup>1</sup>, M.E. Gallego Gómez<sup>1</sup>, J. Sanchez del Pozo<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

<sup>(2)</sup>Hospital Universitario de Burgos, Burgos

#### Introducción:

El síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 asocia la enfermedad de Addison a una afectación tiroidea, a diabetes mellitus tipo 1 o a ambas.

#### Caso clínico:

Mujer de 17 años con los siguientes diagnósticos: Diabetes mellitus tipo 1 desde los 6 años de edad (debut en forma de cetoacidosis; HbA1C al diagnóstico 11%; autoinmunidad antipancreática positiva), tratada con múltiples dosis de insulina hasta

los 12 años cuando inicia tratamiento con microinfusora de insulina.

Enfermedad de Graves-Basedow: Diagnosticada a los 9 años, con valores de anticuerpos antiperoxidasa, antitiroglobulina y anti-receptor de TSH positivos (8,5U/L; Normal <2U). Recibió tratamiento con tiamazol hasta los 13 años y 6 meses, cuando se realizó tiroidectomía total.

Enfermedad de Addison: Autoinmunidad antiadrenal positiva desde los 15 años y 6 meses. Mantuvo valores de ACTH, cortisol basal y tras Synacthen normales hasta los 16 años y 10 meses, cuando presenta elevación de ACTH (304pg/ml), y de actividad de renina plasmática (34ng/ml/hora; VN 3-16ng/ml/hora); junto con disminución de aldosterona (59pg/ml; VN 100-300pg/ml). Desde entonces recibe tratamiento con hidrocortisona oral (9mg/m2/día) con normalización analítica.

Enfermedad Gástrica Autoinmune: Objetivados en *screening* de autoinmunidad anticuerpos anti célula parietal y anti-factor intrínseco.

Asociada a la evolución de su patología autoinmune ha presentado una interesante variación en las necesidades de insulina a lo largo de su seguimiento, que ha sido monitorizada de forma precisa en la descarga de datos de la microinfusora de insulina. Así, durante el período de hipertiroidismo precisó dosis de hasta 2,5U/kg/día, disminuyendo a 1,5U/kg/día tras la tiroidectomía. Desde la instauración de la enfermedad de Addison se ha comprobado un descenso de las necesidades de insulina hasta 1U/kg/día. Antecedentes familiares: padre enfermedad de Graves-Basedow. Tía-abuela paterna DM-1.

#### *Conclusiones:*

Presentamos este caso de síndrome poliglandular autoinmune tipo2 por la excepcionalidad de la enfermedad de Addison en la edad pediátrica, y por lo representativo de la afectación del metabolismo hidrogenado y de las necesidades de insulina según la alteración hormonal asociada. Ante un paciente con diabetes mellitus tipo1 en el que se objetive una variación repentina de las necesidades de insulina, es necesario descartar la existencia de una alteración hormonal asociada.

#### **P1/d2d3-211**

#### **EMERGENCIA HIPERTENSIVA DE CAUSA HORMONAL**

*M. Sanz Fernández, M. García Morín, A. Rodríguez Sánchez, M.D. Rodríguez Arnao, A.B. Martínez López, A. Luque De Pablos*

*Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid*

#### *Introducción:*

El hiperaldosteronismo primario (HP) es un trastorno que se produce como consecuencia de un exceso de secreción de aldosterona, en la zona glomerular de la corteza suprarrenal, que escapa a los mecanismos de regulación habituales. Las causas más frecuentes son el aldosteronoma (Síndrome de Conn) y la hiperplasia suprarrenal idiopática. Supone menos del 1% de los pacientes con HTA.

#### *Caso clínico:*

Niña de 10 años, con varios familiares por rama materna afectos de hipertensión arterial, que acude a Urgencias por haber presentado episodio de hipertonía generalizada con cefalea, mareo, dolor abdominal y de miembros inferiores. Refiere pérdida de 5kg en un mes. Destaca TA 210/160 mmHg y FC: 110lpm. Antropometría: peso: 27 Kg (p10), talla: 133 (p7). En las analíticas realizadas, llama la atención la presencia de alcalosis metabólica, hipopotasemia (K<sup>+</sup> plasmático: 2,6 mEq/l, urinario: 55.3 mmol/l) y actividad de renina plasmática suprimida [en decúbito: 1,7 µg/l/h (VN 0,15-2,4) y en ortostatismo: 1,8 µg/l/h (VN 1,3-4)] con elevación de aldosterona [en decúbito: 315 ng/l (VN 10-150) y en ortostatismo: 926ng/l (VN 35-300)], índice aldosterona/renina: 51,4 (VN <20). Cortisol plasmático y catecolaminas en orina: normales. En la angioRM suprarrenal se identificó hiperplasia suprarrenal bilateral, sin evidencia de adenomas suprarrenales. Se realizó un test hormonal y una gammagrafía suprarrenal tras supresión con dexametasona, que descartó un hiperaldosteronismo suprimible con corticoides. La hipertensión arterial fue inicialmente de difícil control, precisando perfusión de labetalol y hasta 5 fármacos hipotensores.

Finalmente se consiguió la normalización de la TA con espironolactona, nifedipino y labetalol. Se observó la presencia de reperfusión orgánica, con hipertrofia del ventrículo izquierdo y proteinuria. El fondo de ojo fue normal.

#### *Comentarios:*

1. La presentación clínica clásica del HP implica HTA, hipokalemia y alcalosis metabólica.

2. Una vez hecho el diagnóstico, se ha de determinar el subtipo de HP, especialmente diferenciar el aldosteronoma y la hiperplasia suprarrenal, ya que el tratamiento de estas entidades es completamente distinto.

3. El HP ha de sospecharse en pacientes con HTA severa resistente a tratamiento farmacológico convencional, HTA con hipokalemia, o en niños con historia familiar de HTA o ACVA a edades tempranas.

## P1/d2d3-212

### ERROR DE LABORATORIO: PSEUDOHIPOTALDOSTERONISMO O HIPOALDOSTERONISMO

N. Sivó Díaz <sup>1</sup>, C. Castaño Vicente <sup>2</sup>, D. Espadas Maciá, J. Sánchez Zahonero, M.J. López García

<sup>(1)</sup> Hospital Clínico Universitario de Valencia, Unidad de Endocrinología, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Valencia. Unidad de Endocrinología, Servicio de Pediatría Valencia. <sup>(2)</sup> Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia

#### Introducción:

Las alteraciones en el eje renina-angiotensina-aldosterona son poco frecuentes en la edad pediátrica pero pueden ocasionar graves alteraciones hidroelectrolíticas y descompensaciones con cuadros comunes como fiebre, vómitos, diarrea, ejercicio.

Para diagnosticar estos trastornos se precisa, además de la sospecha clínica, la confirmación a través de los valores de laboratorio. Un fallo en alguno de estos resultados puede modificar totalmente el diagnóstico y el abordaje terapéutico del cuadro clínico.

#### Caso clínico:

Neonato niña de 21 días de vida que consulta en otro hospital por estancamiento ponderal. Sin antecedentes perinatales ni familiares de interés. Alimentación correcta con lactancia artificial. Constantes normales y exploración normal. Exploraciones complementarias: Na 122 mmol/L, Cl 100 mmol/L, K 5,6 mmol/L, acidosis metabólica leve (pH 7,31, pCO<sub>2</sub> 38,8 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 19,2 mmol/L, GAP normal). Ante estos hallazgos se realiza estudio para fibrosis quística, metabolopatías e hiperplasia suprarrenal que resultan negativos.

Ingresa con fluidoterapia iv con mejoría parcial de los parámetros analíticos. Se reciben resultados de actividad renina plasmática (ARP) de 25,9 ng/mL/h y aldosterona 2,5 pg/mL; por lo que se diagnostica de hipoaldosteronismo primario, tratamiento con fluorhidrocortisona (0,1mg/día) y aumento de aportes de NaCl (7,5 mEq/kg/día)

Acude a nuestro hospital a los 40 día de vida, se detecta hipertensión (PA 98 (p>95) /58 mmHg (p90-95) con la niña tranquila y el manguito adecuado, además de poliuria, a pesar del tratamiento correcto. Ingresa en observación para suspender tratamiento. De nuevo se analizan parámetros analíticos, recibiendo: ARP 49 ng/ml/h y aldosterona 1668 pg/mL. Finalmente se diagnostica de pseudohipoaldosteronismo tipo I forma renal y comienza tratamiento con aumento de aportes de NaCl, buena evolución.

#### Conclusiones:

La hiponatremia mantenida en el recién nacido requiere un estudio inicial y evolutivo, especialmente del eje suprarrenal, para llegar a un diagnóstico correcto.

Los hallazgos clínicos iniciales y de seguimiento se deben correlacionar con el resultado de las pruebas complementarias. En el caso de discrepancia deben prevalecer los hallazgos clínicos y repetir las pruebas de laboratorio para confirmar la sospecha clínica.

## P1/d2d3-213

### NO ES QUE MI NIÑA SEA MUY NERVIOSA

JL. Castellano Pérez, M. Antón Martín, E. Fresán Ruiz, C. Ontoria Betancort, R. López Almaraz, J. P. González Díaz

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

#### Caso clínico:

Niña 10 años. 5 meses de diaforesis nocturna, estancamiento ponderal, polifagia; poliuria y nicturia. Analítica y perfil tiroideo normal. Hace dos meses, parálisis facial periférica derecha con corticoterapia 19 días. Un año de alteraciones visuales y enrojecimiento de miembros, diario y espontáneo. Negaba cefalea, mareo, vértigo y palpitations. Sin AP. AF: HTA, parkinson, tiroidopatía. EF: FC: 146 lpm, TA 189/141 mmHg (P>99, +11SD), peso P7, talla P13, IMC P7. Pálida, ojerosa, enrojecimiento cutáneo en manos y pies. PC: EKG: Taquicardia sinusal, Rx tórax: normal, ecografía cardiaca: hipertrofia ventricular izquierda con FEVI normal, ecografía abdominal: masa suprarrenal izquierda, OFT: retinopatía hipertensiva 2<sup>a</sup>, catecolaminas y metabolitos en orina: noradrenalina y ácido vanilmandélico aumentadas x4 veces, resto normal. RM abdominal: masa suprarrenal izquierda de 5x4cm, RM craneal: áreas de gliosis por isquemia, Gammagrafía con MIBG-123: tumor cromafin de médula suprarrenal.

#### Tratamiento:

Exéresis laparoscópica tras alfa y beta bloqueo. Confirmación anatomopatológica de feocromocitoma. Genética: VHL 2B: mutación patogénica (c.488 T>A en el gen VHL (p.L163H), hermana normal, padres pendientes.

#### Discusión:

Los feocromocitomas son tumores neuroendocrinos provenientes del sistema nervioso simpático. Un 10-20% son diagnosticados en la infancia (media 11 años), algo más en niños. Sintetizan y secretan catecolaminas y sus metabolitos. El síntoma inicial suele relacionarse con descarga adrenérgica o efecto masa. Cada vez más, se llega al diagnóstico antes de dicha sintomatología por saberse asocia-

dos a otras entidades: neoplasia endocrina múltiple 2 (MEN-2) y Von Hippel Lindau mayoritariamente y menos frecuentemente neurofibromatosis 1, MEN-1, síndrome paraganglioma familiar y esclerosis tuberosa. Un 70% por debajo de dicha edad, tienen causa genética, siendo imperativo dicho estudio siempre guiado individualmente. En pediatría buscaremos VHL, RET, SDHB y SDHD. Un 12% pueden comportarse con malignidad. El manejo supone exéresis y tratamiento sustitutivo posterior.

#### Conclusión:

. Feocromocitoma, neoplasia endocrina que, aunque rara en la infancia, deberemos incluir en el estudio de la HTA.

. Ante el hallazgo diagnóstico, se precisa valoración cardiológica dada la posibilidad de complicaciones.

. Hay necesidad de estudio de extensión y genético dada su relación con otras importantes entidades, principalmente la enfermedad de Von Hippel Lindau y neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

## Genética

### P1/d2d3-214

#### TRISOMÍA 2P EN NIÑA CON TALLA BAJA

I. Mulero Collantes, L. Crespo Valderrában, B. Salamanca Zarzuela, J.C. Hernando Mayor

Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid

#### Introducción:

La trisomía parcial 2p es un raro desorden autosómico caracterizado por la duplicación de la región distal del brazo corto de uno de los cromosomas 2. Incluye un amplio espectro de malformaciones congénitas en función de la región duplicada, siendo característico el retraso en el crecimiento y en la edad ósea.

#### Caso clínico:

Mujer de 24 meses remitida a consulta por talla baja. Antecedentes personales: 1ª/1. Embarazo normal. 38 SEG. PRN 2310g (-1.79DS), TRN 46cm (-1.6DS), Pcefálico 32cm (-2.17DS). Apgar 7/9. Hiperdosificación de vitamina D3. Deambulación a los 20 meses. Antecedentes familiares: Talla materna 153 cm, talla paterna 176.5 cm. Talla diana: 158.2 cm (-0.96DS). Exploración física: peso 10kg (-1.73DS), talla 79cm (-2.47DS), Pcefálico 50cm (+1.4DS). Fontanela anterior amplia (4x5cm), hipertelorismo, frente amplia, estrabismo convergente derecho, presencia de tres incisivos inferiores, hipercefosis dorsal 40°-50°, pequeña hernia umbilical. Torpeza motora, manejo de monosílabos. Exploraciones complementarias: hemograma, bioquímica incluyendo metabolismo fosfo-cálcico, enzimas

musculares, hormonas tiroideas, Ac antitransglutaminasa, IGF-1, IGFBP-3 normales. Radiografía EO: 18 meses (EC 24meses). Interconsulta a oftalmología: Hipermetropía y astigmatismo. Cariotipo: 46XX, dup(2)p21p23 (ECEMC confirma la presencia de una duplicación intersticial del brazo corto del cromosoma 2, *de novo*, al no presentarla ninguno de los progenitores). Se completa estudio con EEG, ecografía cerebral y abdominal, ecocardiografía, serie ósea y RMN cerebral: normales.

Se prosiguió a atender las esferas afectadas: estimulación temprana, rehabilitación, lentes por astigmatismo e hipermetropía, adenoamigdalectomía a los 3 años herniorrafia a los 7 años; y seguimiento ponderoestatural por si fuera susceptible de tratamiento por uso compasivo. Actualmente tiene 9 años 4 meses y presenta un peso de 24.6kg (-1.2DS) y una talla de 126 cm (-1.6DS), estadio Tanner 1 y Rx EO de 7 años 10 meses.

#### Discusión:

La trisomía 2p es una rara entidad. Existen varios casos documentados en un intento de correlacionar los hallazgos clínicos con la región cromosómica duplicada (Tabla1). La mayoría resulta de translocaciones desbalanceadas de uno de los progenitores, si bien, hay casos *de novo*. La región 2p21-2p23 es la más frecuentemente implicada; y la 2p24-25 la que se asocia a defectos del tubo neural.

Hallazgos clínicos en individuos con trisomía parcial 2p	Nuestro caso	Monteleone et al (1981) p13-pter	Say et al (1980)p21-p25	Yunis et al (1979) p14-p23	Megarbané (1997) p21-p24.1	Wakita et al (1985) p25.1-p25.3	Heathcote et al (1991) p21-p25
Sexo	F	F	F	M	F	F	F
Frente prominente	+	+	-	+	+	-	+
Hipertelorismo	+	+	+	+	+	+	+
Estrabismo	+						
Ptosis	-						
Miopía severa	-						
Hipoplasia nervio óptico	-						
Raiz nasal ancha	+	+	+	+	+	-	+
Implantación baja de orejas	+	+	+	+	+	+	+
Fontanelas amplias	+			+	+		+
Hipoplasia maxilar	-	+	-	-	+	-	-
Protusión lengua	-				bífida		
Cuello corto	-	+					
Pectus excavatum	-	+			+		
Diástasis de rectos	+	-	-	-	-	-	-
Dedos largos	-						
Anomalías genitales	-	-	-	+	-	-	-
Anomalías cardíacas	-	+	+		-	-	-
Convulsiones	-	+	+	-	-	-	-
Hipotonía	-	+	+	-	+	-	-
Retraso psicomotor	+				+	-	
Infecciones repetidas	-	+		+	+		
Hernia diafragmática	-						+
Hipoplasia pulmonar	-	+	+	-	-	-	+
Retraso edad ósea	+	+	+	-	-	-	+

Tabla 1. Características clínicas de casos de trisomía parcial 2p.

### P1/d2d3-215

#### ALTERACIÓN EN SHOC2 EN PACIENTES CON SOSPECHA DE SÍNDROME DE COSTELLO. PLANTEAMIENTO DEL TRATAMIENTO CON GH

B. Ezquieta Zubizaray<sup>1</sup>, A. Acedo<sup>2</sup>, A. Carcavilla<sup>3</sup>, J. Sanchez del Pozo<sup>4</sup>, S. Garcia-Miñaur<sup>5</sup>, J. Suarez<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>) Laboratorio Diagnóstico Molecular, Bioquímica, Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Ma-



drid. <sup>(2)</sup> Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Madrid. <sup>(3)</sup> Hospital Virgen de la Salud, Toledo. <sup>(4)</sup> Hospital 12 de Octubre, Madrid. <sup>(5)</sup> Hospital La Paz, Madrid

#### Introducción:

El Síndrome de Costello (SC, OMIM 218040) pertenece al grupo de los síndromes neurocardiofaciocutáneos o rasopatías. Es el más homogéneo en su base molecular, 85-90% de los pacientes presenta alteración recurrente de HRAS. También es el que asocia mayor incidencia (25%) de procesos tumorales, lo que hace controvertido el uso de hormona de crecimiento en estos pacientes. El síndrome de Noonan con pelo anágeno (OMIM 607721) se debe a una alteración del gen SHOC2. Recientemente se ha descrito una respuesta positiva a talla adulta en un grupo reducido de pacientes SHOC2 tratados con hormona de crecimiento.

#### Pacientes y Métodos:

Estudio de secuenciación bidireccional de las regiones recurrentes de los genes HRAS, PTPN11, SOS1, BRAF, MAP2K1, KRAS en 21 pacientes con sospecha de SC.

#### Resultados:

Hemos tenido ocasión de analizar 5 pacientes SC y 16, con sospecha de SC-cardiofaciocutáneo (CFC) o rasopatía. Solo uno de ellos resultó positivo para HRAS p.Gly12Cys.

Dos pacientes fueron finalmente diagnosticados de CFC y presentaban alteración de MAP2K1 p.Asp67Asn y p.Tyr130Cys. Tres pacientes que presentaban miocardiopatía hipertrófica, y fueron por ello analizados para RAF1 (n=15), mostraron la mutación p.Ser257Leu. En nueve pacientes se analizó BRAF, siendo todos negativos; y en 15 se estudió SOS1, detectando un positivo p.Met269Arg. KRAS completo se analizó en cuatro pacientes.

Tres pacientes resultaron positivos para la alteración recurrente descrita en las series internacionales como causante del Noonan con pelo anágeno, SHOC2 p.Ser2Gly.

#### Discusión:

El solapamiento fenotípico obliga al estudio multigénico en estos síndromes, incluso en el caso de entidades molecularmente homogéneas como el Costello.

Resulta recomendable, al menos en nuestro medio, que se investigue también el gen SHOC2 en las sospechas diagnósticas de Costello dado que cambiaría drásticamente, no solo el diagnóstico sino también, el potencial planteamiento terapéutico en el paciente.

#### P1/d2d3-216

### CARIOTIPO TURNER PERO... ¿SÍNDROME DE TURNER?

A. Rodríguez Sánchez, R. Hidalgo Cebrián, E. González Ruiz de León, M.D. Rodríguez Arnao, M. Sanz Fernández

H.G.U. Gregorio Marañón, Madrid

#### Introducción:

El síndrome de Turner (ST) se caracteriza por la pérdida total o parcial de uno de los cromosomas X en la mujer asociada a un conjunto de signos clínicos típicos. La ausencia de sintomatología dificulta el diagnóstico y se piensa que es más frecuente de lo estimado.

#### Casos clínicos:

Se revisan retrospectivamente 3 pacientes con cariotipos compatibles con ST.

Paciente 1: Niña de 11 meses de edad con cariotipo patológico en amniocentesis. No estigmas turnerianos, talla 71.5 cm (percentil 50). Útero y ovarios de características normales por ecografía. Cariotipo en sangre: mosaicismo 45X (42%), 47XXX (56%) y 46XX (2%). El fenotipo dependería de la distribución de las líneas celulares en los diferentes tejidos pero se interpretaba que sería similar al ST. Actualmente: 10 años y 4 meses, talla 140.7cm (percentil 75), estadio Tanner 1, estudio hormonal prepuberal, función tiroidea normal y buen rendimiento escolar.

Pacientes 2 y 3: Niña de 5 años de edad y su madre de 35 años. Ambas portadoras de la alteración 46X delXq25, revelada en estudio por abortos de repetición realizado en la madre (G5A2V3). En sus otras dos hermanas fue excluida la delección. Talla materna 159 cm, pubertad y embarazos espontáneos. Madre e hija con fenotipos normales. Hija actualmente: 15 años, talla 157 cm (talla diana 157,5 cm), desarrollo espontáneo iniciado a los 11 años de edad, menarquia a los 12 y menstruaciones regulares posteriormente, igual que su madre. El fenotipo esperado en ambas era de fallo ovárico precoz en ambas, 25% de gestaciones inviables (varones portadores de cromosoma X alterado), 66% de gestaciones viables cromosómicamente normales y 33% de éstas, mujeres portadoras de la delección del brazo largo de cromosoma X.

#### Conclusiones:

La correlación fenotipo-cariotipo en ST es pobre. Los mosaicismos pueden ser subclínicos, subestimándose su incidencia. Las alteraciones en el brazo largo del cromosoma X parecen relacionarse más con alteraciones gonadales que con talla baja o anomalías somáticas.

La presencia de cariotipo compatible con ST obliga al seguimiento clínico y a excluir patología asociada. No debe iniciarse ningún tratamiento específico, como por ejemplo hormona de crecimiento, sin evidencia de patología.

#### **P1/d2d3-217**

#### **SÍNDROME DE KLINEFELTER CON TALLA BAJA POR SÍNDROME DE NOONAN ASOCIADO**

*E. González Ruíz de León<sup>1</sup>, R. Hidalgo Cebrián<sup>1</sup>, V. Triviño Yannuzzi<sup>2</sup>, M. Sanz Fernández<sup>1</sup>, A. Rodríguez Sánchez<sup>1</sup>, M.D. Rodríguez Arnao<sup>1</sup>*

*(<sup>1</sup>) H.G.U. Gregorio Marañón, Madrid. (<sup>2</sup>) Complejo Universitario de A Coruña (CHUAC)*

#### *Introducción:*

El síndrome de Klinefelter tiene un espectro fenotípico amplio, pudiendo ser subclínico pero típicamente produce hipogonadismo hipergonadotropo, testes pequeños y retraso mental. El síndrome de Noonan cursa habitualmente con talla baja de inicio postnatal, retraso puberal y criptorquidia.

#### *Caso clínico:*

Paciente de 3 años que consulta por talla baja. Velocidad de crecimiento estable con talla baja desde lactante (Se realiza estudio por talla baja: analítica general y hormonal sin alteraciones, displasia epifisaria femoral de Meyer en la serie ósea. Estudio genético: gen SHOX sin alteración; gen RAF1: cambio p.Ser257Leu, en heterocigosis con el alelo normal en el, compatible con síndrome de Noonan. Evolución: Ha precisado reintervención de orquidopexia derecha a los 5 años. Actualmente tiene 12 años y mantiene talla en p3. Estudio hormonal con FHS y LH < 1 U/L.

#### *Conclusión:*

El síndrome de Klinefelter es una alteración frecuente, pero el espectro de manifestaciones clínicas es muy amplio, incluyendo pacientes asintomáticos. Por tanto, ante clínica que nos pueda sugerir el diagnóstico de otra patología endocrinológica que altere el crecimiento y/o pubertad se debe realizar un estudio completo para descartar otras patologías asociadas.

#### **P1/d2d3-218**

#### **MICRODELECIÓN DEL BRAZO LARGO DEL CROMOSOMA 4 ASOCIADA A HIPOGONADISMO Y TALLA BAJA**

*MRA. Vicente Gabás<sup>1</sup>, G. Herraiz Gastesi<sup>1</sup>, C. Baquero Montoya<sup>2</sup>, I. Bueno Martínez<sup>1</sup>, F. Ramos Fuentes<sup>1</sup>, G. Bueno Lozano<sup>1</sup>*

*(<sup>1</sup>) Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. (<sup>2</sup>) Departamento de*

*Pediatría, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia*

#### *Introducción:*

La cromosopatía por microdelección intersticial del brazo largo del cromosoma 4 (4q) es una entidad de la que no constan más de 100 casos y presenta una clínica variable según los genes afectados. El gen GNRHR que codifica el receptor de la hormona estimuladora de gonadotropinas puede estar incluido en la microdelección.

#### *Caso clínico:*

Niña de 13 años de edad en seguimiento desde los 10 años por retraso de crecimiento que se hace más evidente a partir de los 12 años por la ausencia de progresión puberal.

Antecedentes familiares: talla genética 160'95 ±5cm (P31, -0'52s.d.s.). Menarquia materna a los 13 años.

Antecedentes personales: gestación, parto y antropometría neonatal normales. Dismorfia. Discapacidad intelectual. Convulsiones. Déficit de atención. Autismo. No anosmia.

Exploración física: peso 25'8kg (P2, -2'3s.d.s.), talla 135'1cm (P<1, -3'62s.d.s.), perímetro cefálico 53cm (P9, a -1'39s.d.s.), velocidad de crecimiento 3'6cm/año (P32, -0'49s.d.s.) y pronóstico de talla (Bayley-Pinneau) de 147'2 ±5cm (P<1, -2'83s.d.s.). Telarquia 1. Pubarquia 2-3.

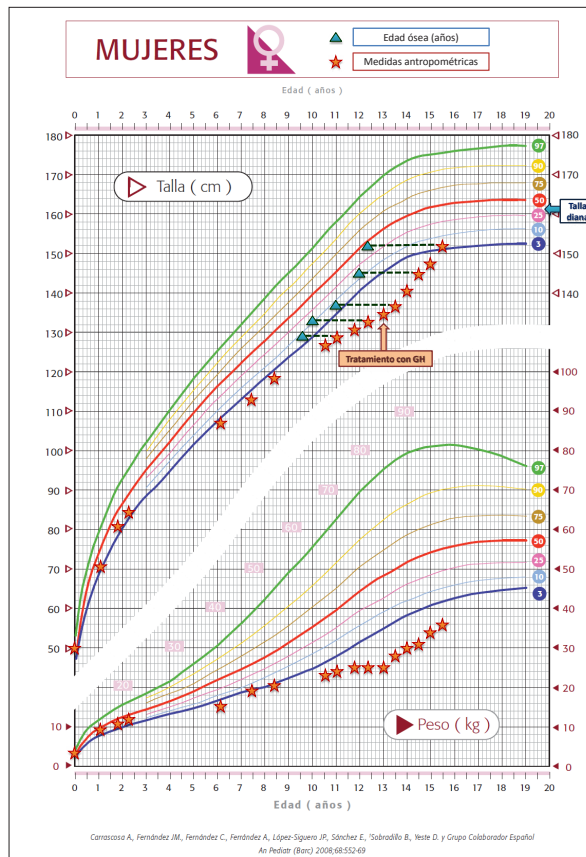
Pruebas complementarias: hemograma, bioquímica, anticuerpos digestivos y metabolismo férrico normales. Estudio tiroideo normal. IGF-1 155ng/ml (183-850) e IGFBP-3 normal. Ritmo nocturno de GH: media 2'4ng/ml/h. Test de clonidina: GH basal 0'12ng/ml; pico 4'7ng/ml. Gonadotropinas: LH<0'1mU/ml; FSH 1'08mU/ml; 17β-estradiol 27'4pg/ml. Test de estimulación con análogos de LHRH: pico LH 18'7mU/L; FSH 53'4mU/L; 17β-estradiol 37'8pg/ml. Edad ósea 11 años. Ecografía abdomino-pélvica: útero y ovarios prepuberales. Resonancia magnética cerebral normal. Densidad mineral ósea a -3'9Z-scores. Cariotipo de alta resolución: 46,XX normal. CGH-Arrays: deleción de novo de 7'7megabases del(4q13.2-q13.3) que incluye los genes GNRHR, MUC7, ENAM, SLC4A y GC.

#### *Evolución:*

A los 13 años se inicia tratamiento con GH recombinante (0'18mg/Kg/semana) con respuesta satisfactoria. En el momento actual y a la edad de 15 años presenta talla de 152'1cm (P6, -1'63s.d.s) sin evidenciar brote puberal (telarquia 1, pubarquia 4) por lo que se inicia estrogonización.

### Comentarios:

Se presenta un caso de déficit de GH asociado a delección 4q que incluye el receptor de la GNRH. La haploinsuficiencia de este gen puede ser responsable de la ausencia de desarrollo puberal, en contraste con la respuesta tras estímulo con análogos. Se necesitan más estudios para una precisa correlación fenotipo-genotipo.



### P1/d2d3-219 SÍNDROME DE LANGER GIEDION CON TRPS-1 INTACTO Y PUBARQUIA: UN HALLAZGO INUSUAL

P. Terrádez Marco <sup>1</sup>, I. Güemes Heras <sup>2</sup>, R. Fornés Vivas <sup>3</sup>, A. Cuñat Romero <sup>4</sup>, A. Pérez Aytés <sup>5</sup>, A. Plascencia Couchud <sup>6</sup>

(<sup>1</sup>) Clínica Virgen del Consuelo, Consulta endocrinología infantil, Valencia. (<sup>2</sup>) Servicio de Pediatría, Hospital Católico Universitario Casa de Salud, Valencia. (<sup>3</sup>) Servicio de Urgencias, Hospital Católico Universitario Casa de Salud, Valencia. (<sup>4</sup>) Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Católico Universitario Casa de Salud, Valencia. (<sup>5</sup>) Sección de Dismorfología y genética clínica, Hospital Universitari i Politecnic La Fe, Valencia. (<sup>6</sup>) Clínica Virgen del Consuelo, Consulta endocrinología infantil, Valencia

### Introducción:

El Síndrome de Langer Giedion (LGS, OMIM: 150230) es un síndrome de genes contiguos des-

crito en 1974, causado por una delección del Cr 8q 23.3-24.11. que afecta a los genes EXT-1 y TRPS-1.

La afectación del EXT-1 está presente en patologías que tienen como cuadro clínico común el desarrollo de exostosis. El defecto en el TRPS-1 es responsable de las alteraciones craneofaciales y esqueléticas del síndrome.

Presentamos una lactante afectada de LGS con pubarquia.

### Caso clínico:

Lactante mujer de tres meses de edad, remitida por vello púbico en el contexto de síndrome dismórfico en estudio.

Antecedentes personales; Embarazo sin patología, primera gestación de padres sanos no consanguíneos. Prematura de 34 semanas PEG III. Peso: 1300g (p<5). Talla 37 cm (p<5) y PCef: 27 cm (p<5). Apgar 6/7. Reanimación tipo I. Ingres por distres respiratorio y MBPN.

Exploración Física; Peso: 4250g (p<3) Talla 55cm (p<3) PCef 35 (p<3). Facies tosca: cejas grandes con sinofridia, nariz bulbosa con punta amplia y evertida, filtrum largo y amplio, labio superior fino, vermillon puntiagudo, orejas grandes de implantación baja. Vello púbico (Tanner II). Hipotonía axial con tendencia al opistótonos.

Exploraciones complementarias;

Analítica; IST 17 $\beta$ -17-OH-P 5,18 ng/ml (VN <3),SD-HEA 380,9 microg/dl (VN31,6-276). Resto no contributorio.

Edad ósea acorde a cronológica (Deformidad en radio izquierdo sugestiva de exostosis cartilaginosa), Serie ósea (ensanchamientos costales en borde inferior), Ecografía abdominal (sin hallazgos patológicos),

Cariotipo (46 XX con exceso de material genético en Cr14) y estudio genético (Microdelección de novo de 2.3Mb en 8q23.3-24.1 que afecta a la mayoría de los genes deleccionados en el LGS, excepto TRPS-1y con pérdida del gen RAD21)

### Conclusión:

El estudio de CGH-Array realizado de forma complementaria al cariotipo convencional ha sido fundamental para el diagnóstico y caracterización de nuestra paciente.

La pubarquia es un signo clínico descrito en el cuadro de LGS de forma ocasional.

El gen TRPS-1 intacto en pacientes con LGS ha sido raramente descrita en la literatura siendo este el cuarto caso descrito (el segundo con pubarquia), el fenotipo es similar a los pacientes con este gen afectado, probablemente por un efecto posicional en los genes contiguos.

## P1/d2d3-220

### VARIABILIDAD CLÍNICA DEL SÍNDROME XYY

MC. Sánchez Garre<sup>1</sup>, M. Grau Fernandez<sup>2</sup>, S. Grau Montero<sup>1</sup>, A. Rodríguez Veret<sup>1</sup>, J.M. Rodríguez Lara<sup>3</sup>, M.V. Marcos Salas<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital de Terrassa, Terrassa. <sup>(2)</sup> CAP Sant Quirze del Vallès, Sant Quirze. <sup>(3)</sup> CAP Creu Alta. Sabadell

El síndrome 47,XYY es una aneuploidia de los cromosomas sexuales, con una incidencia estimada de 1:1000 recién nacidos varones. Las manifestaciones clínicas más conocidas son la talla alta y los trastornos de conducta, aunque se han descrito anomalías genitourinarias, epilepsia y malformaciones cerebrales.

Presentamos 3 pacientes con este síndrome.

#### Casos clínicos:

Caso 1. Niño de origen colombiano, adoptado a los 2 años de edad. A los 3 años se realizó orquidopexia y herniorrafia izquierdas. Presentó retraso en el desarrollo psicomotor y posteriormente problemas de aprendizaje y conducta, por lo que se realizó un cariotipo con resultado 47,XYY, y una resonancia magnética que detectó una hipoplasia cerebelosa izquierda. A los 9 años y 8 meses se remitió a consulta de Endocrinología por asimetría testicular. En aquel momento la talla era 155 cm, >p97, y el desarrollo puberal G1P1, con volumen testicular de 6 y 3 cc. El estudio hormonal mostró una activación del eje hipofisario-gonadal.

Caso 2. Varón diagnosticado prenatalmente de síndrome de Klinefelter. Acude por primera vez a la consulta a los 10 años y 8 meses. Su talla era 153 cm, p97, y el estadio puberal G1P1, con volumen testicular de 4 y 5 cc. Se revisó el cariotipo prenatal evidenciándose que la trisomía era 47,XYY. A los 11 años se diagnosticó de trastorno del espectro autista.

Caso 3. Varón de 15 años controlado en consulta de pediatría primaria. Diagnosticado de síndrome 47,XYY a los 10 años, al realizar cariotipo por trastorno de conducta y aprendizaje. Talla en p50 y desarrollo puberal normal.

#### Comentarios:

- Los tres pacientes tienen trastornos de conducta, dos de ellos talla alta y uno talla normal. El paciente 1 también presentó pubertad adelantada e hipoplasia cerebelosa. Esta malformación ha sido descrita en un paciente con esta trisomía.  
- El aumento de los diagnósticos prenatales y el seguimiento precoz de estos pacientes ha permitido un mayor conocimiento de las características fenotípicas, cognitivas y conductuales de este síndrome. Esto permitirá mejorar el consejo genético prenatal.

- Revisados los 1.850 cariotipos prenatales realizados en nuestro centro en los últimos 11 años, no hemos detectado ninguna trisomía 47,XYY.

## P1/d2d3-221

### CARACTERIZACIÓN GENÉTICA DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA Y HALLAZGO DE NUEVAS MUTACIONES EN COL1A1 Y COL1A2

L. Castro-Feijoo<sup>1</sup>, L. Loidi<sup>2</sup>, J. Barreiro<sup>1</sup>, N. Quiroga<sup>3</sup>, R. Leis<sup>4</sup>, P. Cabanas<sup>1</sup>, M. Laredo<sup>1</sup>, F. Barros<sup>2</sup>, M. Pombo<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica y Crecimiento. Fundación Ramón Domínguez. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Santiago de Compostela. <sup>(2)</sup> Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Santiago de Compostela. <sup>(3)</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. <sup>(4)</sup> Unidad de Investigación en Nutrición y Desarrollo Humano de Galicia. Dpto de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Universidad de Santiago de Compostela

#### Introducción:

La Osteogénesis Imperfecta (OI) es una patología genéticamente heterogénea. La mayoría de los casos (>90%) se originan por mutaciones *de novo* o heredadas de forma autosómico dominante en los genes COL1A1 y COL1A2 que codifican para las cadenas  $\alpha$  1 y  $\alpha$  2 del colágeno tipo I. El resto es debido a mutaciones en otros genes cuyos productos interactúan con el colágeno y que, en general, tienen una herencia de carácter recesivo.

#### Objetivo:

Caracterizar el genotipo de pacientes con fenotipo de OI.

#### Metodología:

Estudio de los genes COL1A1, COL1A2, CRTAP, FKBP10, LEPRE1, PPIB, SERPINF1, SERPINH1, SP7; asociados a OI mediante secuenciación NGS (SOLID 5500XL) de toda la región codificante y de las regiones intrónicas flanqueantes. Confirmación de las mutaciones halladas mediante PCR y secuenciación Sanger.

#### Resultados y discusión:

Paciente 1 (varón con fenotipo de OI severa). Gen COL1A2: Presenta en heterocigosis la mutación NM\_000089.3:c.1207G>T (p.Gly403Cys). Esta mutación no ha sido descrita y no existen datos de fenotipo asociado. Las predicciones teóricas sugieren su patogenicidad, lo que concuerda con el claro fenotipo de OI del paciente.  
Paciente 2 (niña con fenotipo leve de OI). Gen COL1A1: Presenta en heterocigosis la mutación NM\_000088.3:c.572G>C (p.Gly191Ala). Esta muta-



ción aparece como mutagénica en bases de datos y predictores. Los fenotipos son variables.

Pacientes 3 y 4 (hermanas con clínica de afectación moderada). Gen COL1A1: Presentan en heterocigosis la mutación NM\_000088.3:c.2T>C (p.Met1?). Esta mutación no ha sido descrita previamente y no hay datos de fenotipos asociados, pero el hecho de que afecte al codón de inicio de traducción de la proteína indica patogenicidad. El que ambas presenten la mutación sugiere que esta ha sido heredada.

#### *Conclusión:*

Se han encontrado en todos los pacientes estudiados con fenotipo variable de OI alteraciones genéticas en alguno de los genes relacionados con esta enfermedad que confirman el diagnóstico, permitiendo una mejor clasificación de los pacientes así como un adecuado consejo genético.

Dos de las mutaciones se describen por primera vez: una en el gen COL1A1 en dos hermanas con fenotipo similar y otra, en el gen COL1A2, en un paciente con fenotipo severo de OI.

#### **P1/d2d3-222**

##### **SÍNDROME DE KABUKI: DISTINTAS PRESENTACIONES CLÍNICAS PARA SOSPECHARLO**

*R. Tomasini<sup>1</sup>, M.A. Mate García<sup>1</sup>, D. Sánchez Garvín<sup>1</sup>, M. Torrabías Rodas<sup>2</sup>, M. Murillo Vallés<sup>3</sup>*

*(<sup>1</sup>)Hospital Universitario Mutua de Terrassa, Terrassa, Barcelona. (<sup>2</sup>) Consorci Hospitalari de Vic. Vic. Barcelona. (<sup>3</sup>) Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.*

#### *Introducción:*

El síndrome de Kabuki es una enfermedad caracterizada por anomalías congénitas múltiples como rasgos faciales típicos, anomalías esqueléticas, discapacidad intelectual y déficit de crecimiento postnatal. Fue descrito inicialmente por dos grupos japoneses pero ha sido observado en todos los grupos étnicos.

El diagnóstico es sobre todo clínicos y se basa en la observación de 5 hallazgos clínicos que son: anomalías craneofaciales, esqueléticas, retraso en crecimiento postnatal, persistencia del almohadillado fetal y déficit intelectual.

También encontramos problemas endocrinológicos asociados como hipoglucemias neonatales, hirsutismo, criptorquidia, micropene y telarquia precoz. Está asociado en un 45-80% de los casos a mutaciones en el gen MLL2. Aunque en un 5 % se han documentado también deleciones en el gen KDM6A.

#### *Casos clínicos:*

Presentamos cuatro pacientes diagnosticados en la infancia en tres Hospitales con el objetivo de aportar información clínica y fomentar el conocimiento de este síndrome.

Se presentan cuatro niñas que son derivadas a la consulta de endocrinología por distintos motivos: una presentó al nacimiento hipoglucemias neonatales; la segunda fue derivada a los 11 meses por telarquia precoz; la tercera a los 3 años por talla baja y retraso madurativo y la última niña por retraso intelectual y fenotipo característico en la infancia. Todas presentaron características faciales típicas como describe la literatura (fisuras palpebrales alargadas; eversión del 1/3 párpado inferior; cejas arqueadas, raíz nasal ancha con punta deprimida y pabellones auriculares dismórficos) además de presencia de almohadillas fetales en los dedos. Las cuatro pacientes tenían talla baja, tres de ellas iniciaron tratamiento con GH, dos con buena respuesta. La talla inicial en el momento del diagnóstico de todas era de por debajo -2DS.

En dos de ellas se encontró una alteración a nivel del gen MLL2 y tercera tiene pendiente el resultado del estudio genético.

#### *Comentarios:*

El SK es un síndrome con baja prevalencia y mucha heterogeneidad. Por este motivo es importante publicar los casos diagnosticados para familiarizarnos con las características fenotípicas y clínica endocrinológica asociada ya que frecuentemente son derivados a nuestro servicio.

#### **P1/d2d3-223**

##### **DISOMÍA UNIPARENTAL (MATERNA) DEL CROMOSOMA 14 Y ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS**

*C. Sevilla Arias<sup>1</sup>, L. Salamanca Fresno<sup>1</sup>, J. Guerrero Fernández<sup>1</sup>, R. Velázquez Fragua<sup>2</sup>, S. García-Miñaur<sup>3</sup>, I. González Casado<sup>1</sup>*

*(<sup>1</sup>)Servicio Endocrinología pediátrica del Hospital Infantil La Paz. Madrid. (<sup>2</sup>)Servicio Neurología pediátrica del Hospital Infantil La Paz. Madrid. (<sup>3</sup>)INGEMM. Instituto de Genética Médica y Molecular. Hospital La Paz Madrid*

#### *Introducción:*

Se han descrito varios casos de niños cuyo cariotipo muestra una traslocación robertsoniana entre los cromosomas 13 y 14, que presentan alteraciones endocrinológicas como pubertad precoz, talla baja y sobrepeso; además de hipotonía y dificultades en el aprendizaje.

#### *Caso clínico:*

Niño de 5 años y 4 meses que acude a la consul-

ta para valoración de talla baja. Embarazo normal. EG: 39+5 semanas. PRN 2550 gr ( $p < 1$ , -2,85 DE) LRN 45cm ( $p < 1$ , -3,17DE) PC 34cm ( $p < 28$ , -0,59DE). Visto en la consulta de Neurología a los 7 meses por hipotonía. Tratamiento con logopedia y apoyo psicopedagógico. No cirugías ni otros antecedentes.

Madre 46 años, sana. G4A1V3. T=168 cm P= 70kg. Padre 45 años, sano. T= 174 cm P=90 kg. Hermanos de 8 y 4 años, sanos y con talla normal para su edad.

Exploración física: P= 10,5kg ( $p < 1$ , -2,87DE) T=101,5 cm ( $p < 1$ , -2,47DE) Buen estado general. Fenotipo peculiar con boca triangular, frente amplia, micrognatia. Proporciones corporales armónicas. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen normal. Clinodactilia 5ºdedo. Neurológico normal. Genitales: testes de 1 cc en bolsas escrotales normales.

Pruebas complementarias: hemograma y bioquímica normal. TSH, T4, IGF1, IGF1-BP3, Ac. antitransglutaminasa normales. Edad ósea: 3 años y medio.

Ante fenotipo peculiar y talla baja, se realiza cariotipo, que muestra un cariotipo masculino con traslocación robertsoniana entre los cromosomas 13 y 14, 45XY der (13;14) (q10;q10).

El estudio de segregación muestra en la madre y un hermano la misma traslocación 13;14. Realizándose estudio mediante marcadores polimórficos de ADN que confirma una disomía uniparental (materna) del cromosoma 14. El padre y el hermano restante presentan un cariotipo normal.

A los 7 años el paciente presenta sobrepeso (IMC p86). A los 9 años se objetivan testes > 4 cc e inicio de engrosamiento peneano, diagnosticándose de pubertad precoz, que precisa tratamiento con Triptorelina.

#### Conclusiones:

En la disomía uniparental (materna) del cromosoma 14 es frecuente la hipotonía, talla baja, sobrepeso y dificultades de aprendizaje de grado variable. Estas manifestaciones recuerdan en la época de la lactancia a las del síndrome de Prader-Willi. La pubertad precoz es también una manifestación descrita en esta anomalía cromosómica, aunque su causa concreta se desconozca por el momento.

## Displasias óseas

### P1/d2d3-224

#### HIPOCONDROPLASIA DEBIDA A MUTACIÓN EN EL GEN FGFR3. A PROPÓSITO DE UN CASO

Jl Perales Martínez<sup>1</sup>, P. Lalaguna Mallada<sup>1</sup>, B. Pina Marques<sup>2</sup>, S. Conde Barreiro<sup>1</sup>, M. Dominguez Cajal<sup>1</sup>, J.I. Labarta Aizpun<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital de Barbastro, Huesca. <sup>(2)</sup>Hospital Miguel Servet, Zaragoza

#### Introducción:

La hipocondroplasia (HCP) es una displasia ósea rizomélica, de herencia autosómica dominante, caracterizada por talla baja disarmónica, braquidactilia, macrocefalia y cifosis lumbar progresiva.

#### Caso clínico:

Paciente de 3 años remitida para estudio de talla baja. Tercera hija de padres sanos magrebíes no consanguíneos y talla diana familiar (TDF) 155 cm (-1,31 SDS). Antropometría al nacimiento normal e hidrocefalia neonatal que precisó válvula de derivación ventriculo-peritoneal en el primer año de vida. Desarrollo psicomotor normal. En la exploración física presenta talla 84 cm (-3,44 SDS), peso 13,400 Kg (-0,81 SDS), perímetro cefálico 52 cm (2,38 SDS) y una medida del segmento inferior 42,5 cm. Destaca fenotipo peculiar con macrocefalia, frente prominente, braquidactilia, extremidades muy cortas, llamativo *genu varo* y genitales femeninos normales. Impresiona de talla baja patológica disarmónica. Se realiza estudio hormonal que resulta normal (IGF-I 118 ng/mL, IGF-BP3 2.32 ng/mL) y una serie ósea en la que aparece acortamiento de huesos tubulares de ambas extremidades con ensanchamiento metafisario y lordosis lumbar inferior. Ante la sospecha diagnóstica de HCP se solicita estudio genético mediante amplificación y secuenciación del gen FGFR3, encontrándose la mutación N540K en heterocigosis, resultado de una sustitución C1620G en el exón 11 del cromosoma 4 (4p16.3). Actualmente la velocidad de crecimiento es 3,95 cm/año (-3.51 SDS) y se ha realizado estudio de la secreción de GH mediante test de clonidina.

#### Conclusiones:

La combinación de una exhaustiva anamnesis y exploración física además de unas radiografías esqueléticas adecuadas, permiten diagnosticar la mayoría de displasias óseas. Los estudios moleculares suelen ser la prueba de confirmación y se solicitan ante una sospecha diagnóstica.

Es importante incluir las displasias óseas en el diagnóstico diferencial de talla baja y tenerlas en cuenta ante cualquier talla baja disarmónica con alteraciones fenotípicas, de ahí el valor de la me-

didada de talla sentada y su relación respecto a la talla.

La HCP en la actualidad no es *per se* una indicación aprobada para el tratamiento con hGH. Estudios recientes sugieren escasa mejoría de la talla adulta, que suele ser muy inferior a la TDF.

#### P1/d2d3-225

### CONDRODISPLASIA FETAL Y SECUENCIA PIERRE-ROBIN: SÍNDROME DE WEISSENBACHER-ZWEYMÜLLER

MJ. Cusco Fernández<sup>1</sup>, M. López Capapé<sup>2</sup>, B. Nuñez de La Torre<sup>2</sup>, M. de La Flor Crespo<sup>2</sup>, C. Zorzo Sánchez<sup>2</sup>, J. Jimenez Martínez<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital La Moraleja, Servicio de Pediatría/Unidad de Endocrinología Pediátrica, Madrid. <sup>(2)</sup> Hospital La Moraleja, Madrid

#### Introducción:

El síndrome de Weissenbacher-Zweymüller (SWZ) se caracteriza por displasia rizomélica neonatal con alteraciones faciales (raíz nasal plana, ojos grandes con proptosis e hipertelorismo), secuencia Pierre-Robin (micrognatia, paladar hendido, glosoptosis) y sordera neurosensorial.

Está causado por mutaciones en el gen COL11A2 (cromos 6p21.3) que codifica la cadena alpha2 del colágeno tipo XI. Se diferencia del síndrome Stickler tipo III (no ocular) y la displasia oto-espondilo-metafisaria (OSMED) en que las anomalías esqueléticas tienden a disminuir y en que la mayoría de los pacientes realizan catch-up en talla.

#### Caso clínico:

Paciente que ingresa en UCIN por distrés respiratorio neonatal inmediato por obstrucción de vía aérea alta, secundaria a marcada hipoplasia mandibular. Nacida de embarazo controlado con polihidramnios y diabetes gestacional con ecografías prenatales compatibles con displasia por acortamiento rizo-mesomélico y retrognatia. Parto por cesárea en la semana 37 de EG. PRN 1930 gr (p<3, España 2010) y LRN 44cm (p3), Apgar 5/8. Fenotipo con microretrognatia, raíz nasal plana, protusión ocular, hendidura del paladar blando y acortamiento de parte proximal de extremidades.

Se realiza serie ósea destacando huesos largos de miembros acortados con metáfisis ensanchadas en forma de "pesa". Exploración oftalmológica y auditiva con potenciales normales al nacimiento.

Evolución: la paciente fue intervenida del paladar al año, presentó retraso del lenguaje con resto de desarrollo psicomotor normal, por lo que se repitieron los potenciales y a los 2 años se diagnosticó

de hipoacusia neurosensorial bilateral, requiriendo adaptación protésica binaural y logopedia. Presentó curva pondero-estatural ascendente con catch-up a los 9 meses a p3-10 y se repitió serie ósea a los 3 años sin objetivar platiespondilia ni displasias significativas en huesos largos. Se realizó estudio genético hallando mutación Pro947-Gly952del en el gen COL11A2.

#### Discusión:

El SWZ es una entidad muy poco frecuente, pero debe ser considerada en pacientes con displasia ósea neonatal que asocien Pierre-Robin y sordera. Hemos encontrado una mutación asociada a Síndrome Stickler III pero la evolución clínico-radiológica del paciente sugiere el diagnóstico de SWZ.

#### P1/d2d3-226

### OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA SINDRÓMICA CON FENOTIPO DE SÍNDROME DE BRUCK

FJ. Rodríguez Contreras<sup>1</sup>, L. Salamanca Fresno<sup>1</sup>, J. Guerrero Fernández<sup>1</sup>, Lapunzina Badía<sup>2</sup>, V. Ruiz Pérez<sup>3</sup>, I. González Casado<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>(2)</sup> Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid. <sup>(3)</sup> Instituto de Investigaciones Biomédicas, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid

#### Introducción:

La osteogénesis imperfecta (OI), patología hereditaria del tejido conectivo, se caracteriza clínicamente por la aparición de fracturas ante mínimos traumatismos, junto con manifestaciones extraesqueléticas características. Las formas recesivas, poco frecuentes, se deben a mutaciones en proteínas encargadas de modificaciones postraduccionales del colágeno tipo I. Una patología del espectro de la OI recesiva, clasificada como "OI-like", es el síndrome de Bruck. Presentamos el caso de dos hermanos con historia de fracturas con hallazgo de mutación del gen PLOD2, causante del síndrome de Bruck tipo 2.

#### Resumen:

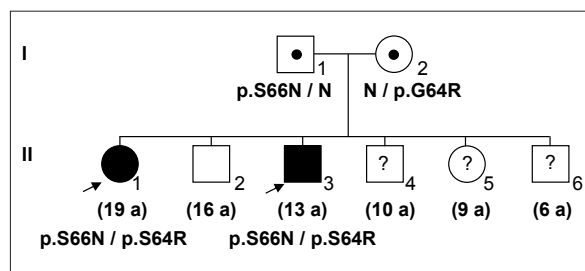
Varón de 3 años con fracturas ante mínimos traumatismos: primera a los 3 meses y segunda a los 18 meses, con regresión de la marcha lograda dos meses antes. Recupera la marcha en forma de ánade, con contractura en flexión de caderas y rodillas. Un hermano tuvo 2 fracturas en tibias sin traumatismo, cojera crónica, marcha de ánade, dolores óseos, osteopenia y leve escoliosis, con mejoría en la pubertad. Los padres y otro hermano son sanos. Nuestro paciente presenta escleras azul-grisáceas y cara triangular. La serie ósea muestra huesos wor-

mianos, costillas gráciles, incurvación de huesos largos y fracturas en ambas tibias. Osteoporosis (DMO -3,75 Z-score). Ante el diagnóstico clínico de OI se inicia tratamiento con pamidronato intravenoso. Mejora la DMO pero continúa con fracturas frecuentes. Precisa dos cirugías de colocación de clavos intramedulares en tibias y fémur. Recibe rGH con mejoría de la capacidad funcional y la fuerza, pero se retira al objetivarse escoliosis.

El estudio molecular del gen PLOD2, causante del síndrome de Bruck tipo 2, objetivó la presencia de 2 mutaciones en doble heterocigosis en el caso índice y en el hermano afecto leve, siendo únicamente portadores de una mutación ambos padres y el otro hermano.

#### Conclusiones:

El síndrome de Bruck se caracteriza por clínica de OI asociada a contracturas congénitas de grandes articulaciones, frecuentemente acompañadas de pterigium. Se debe a mutaciones de los genes FKBP10 o PLOD2, que condicionan menor hidroxilación de residuos de lisina del telopéptido del colágeno. Aunque algunas clasificaciones no lo incluyen dentro de la OI el manejo es similar, multidisciplinar, con bisfosfonatos intravenosos como principal herramienta farmacológica.



### P1/d2d3-227 DISPLASIA PSEUDOREUMATOIDE PROGRESIVA POR MUTACIONES EN HETEROCIGOSIS COMPUESTA EN WISP3 EN DOS HERMANOS

L. Sentchordi Montané<sup>1</sup>, O. Marín Peña<sup>2</sup>, E. Vallespín<sup>3</sup>, A. del Pozo<sup>3</sup>, C.I. Rivera Pedroza<sup>3</sup>, K. E. Heath<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital Universitario Infanta Leonor. <sup>(2)</sup> Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid. <sup>(3)</sup> Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, IdiPAZ y CIBERER, ISCIII, Madrid

#### Introducción:

Las displasias esqueléticas son un grupo de padecimientos cuyo diagnóstico clínico y radiológico es complicado. Los estudios genéticos representan una herramienta útil para su diagnóstico preciso y por tanto para su manejo.

#### Objetivo:

Caracterización clínica, radiológica y molecular de dos hermanos con una displasia espondiloepifisaria con dolor articular progresivo.

#### Casos clínicos:

Caso 1: Varón 13 años. Talla baja, dolor en miembros inferiores y dificultades para la marcha desde los 10 años. Escoliosis dorsolumbar severa. Talla 146cm, envergadura 157cm. Tórax corto, cifosis escoliosis dorsal. Limitación movilidad codos y caderas. Serie ósea: Cuellos femorales cortos, cabezas femorales grandes, pinzamiento e irregularidad espacio articular. Deformidad epifisaria humeral y radiocubital. Cambios postquirúrgicos en columna y platiespondilia.

Caso 2: Hermana de 19 años. Artralgias en miembros desde los 11 años. Coxalgia bilateral progresiva. Talla 140cm, envergadura 145cm. Tronco corto. Limitación movilidad codos y caderas. Estudios radiológicos: Cuello femoral corto. Pinzamiento e irregularidad del espacio articular en ambas caderas. Se sospecha en ambos hermanos una displasia espondiloepifisaria.

#### Seguimiento:

Paciente 1 intervenido escoliosis. Coxalgia incapacitante. Paciente 2 limitación severa movilidad de articulaciones grandes y dolor severo. Ensanchamiento de articulaciones interfalángicas en ambos.

#### Metodología:

Se realizó secuenciación masiva ("next generation sequencing, NGS") utilizando un panel de genes de displasias esqueléticas (Haloplex, Agilent) y secuenciación en una plataforma MiSeq (Illumina). Los resultados se confirmaron mediante secuenciación Sanger.

#### Resultados:

Se identificaron dos mutaciones en el exón 3 del gen WISP3 en ambos hermanos. Ver figura.

#### Conclusiones:

1. La secuenciación masiva ha permitido la identificación de dos mutaciones en heterocigosis compuesta del gen WISP3 en ambos hermanos, responsables de la displasia pseudoreumatoide progresiva observada en ellos.
2. Mutaciones en WISP3 han sido descritas en ~60 casos con displasia pseudoreumatoide progresiva. Se trata de una artropatía genética inflamatoria/reumatoide-like caracterizada por inicio precoz de síntomas, aparición progresiva de rigidez y dolor articular, deformidad en articulaciones interfalángicas, afectación espinal y talla baja.
3. La artropatía precoz y progresiva unida a talla baja y afectación espondiloepifisaria son las claves diagnósticas de esta enfermedad.



4. El tratamiento se basa en analgesia y prótesis precoz de cadera y rodilla.

#### **P1/d2d3-228**

### **HIPOPLASIA PELO CARTILAGO: A PROPÓSITO DE UN CASO**

*E. Lara Orejas<sup>1</sup>, C. Miranda Cid<sup>1</sup>, M.J. Trujillo Tiebas<sup>2</sup>, J.L. Ruibal Francisco<sup>1</sup>*

*(<sup>1</sup>) Hospital Infanta Cristina, Parla, Madrid. (<sup>2</sup>) Hospital Fundación Jimenez Diaz*

La condrodisplasia metafisaria tipo McKusick o hipoplasia pelo-cartilago, esta incluida dentro de un espectro de enfermedades derivadas de la alteración en el gen RMRP (componente de ARN de la endoribonucleasa procesadora del ARN mitocondrial), dentro de estas enfermedades se incluyen diferentes grados de afectación que van desde la talla baja con displasia metafisaria radiológica, la hipotricosis asociada a displasia metafisaria de huesos largos, hasta el fenotipo más severo de displasia anauxética con displasia metafisaria, epifisaria y vertebral.

El espectro clínico y radiológico de estos pacientes se ha ido incrementado, pese a lo cual el diagnóstico se establece con los hallazgos característicos de esta entidad: talla baja disarmónica de moderada a severa, con talla final de entre 85 y 151cm, extremidades inferiores con fémur y tibia incurvados, falanges cortas y engrosadas, laxitud de ligamentos con característica limitación a la extensión de los codos, pelo fino y sedoso, aumento de las infecciones y alteraciones intestinales.

Presentamos el caso de un paciente remitido a nuestra consulta a los 2.3 años de edad con el diagnóstico de acondroplasia. Embarazo controlado en Rumania, parto a término se desconocen datos antropométricos. Es ingresado para estudio a la semana de vida y diagnosticado de acondroplasia. No refiere enfermedades de interés ni había requerido ingresos previos. En la exploración a los 2,3 años tiene una longitud de 62cm (- 9,6 DE), y un peso de 8620gr (-3,34DE), acortamiento de extremidades con manos toscas, y dedos cortos, no deformidad craneal con escasa cantidad de pelo muy fino y rubio. Se solicita serie ósea donde se observa, huesos de las manos cortos e incurvación de los fémures. Se realiza estudio analítico (hemograma, bioquímica e inmunoglobulinas) con normalidad de los parámetros estudiados. Durante las revisiones periódicas, la velocidad de crecimiento fue adecuada, sin padecer en ningún momento ninguna infección grave ni cuadro de malabsorción intestinal. Ante la sospecha diagnóstica de displasia ósea tipo McKusick se solicita estudio directo del gen RMRP localizado en el bra-

zo corto del cromosoma 9 (locus 9p13.3) donde se observan dos mutaciones en heterocigosis, una duplicación TG [g.96\_97 dupTG] y otra duplicación de 15 nucleótidos [g.-25-11 dupACTACTCTGTGAAGC].

#### **Misceláneas**

#### **P1/d2d3-229**

### **POLIENDOCRINOPATÍA EN PACIENTE CON SÍNDROME DE KEARNS-SAYRE**

*R. Hidalgo Cebrián<sup>1</sup>, E. González Ruiz de León<sup>1</sup>, M. Vázquez López<sup>1</sup>, M. D. Rodríguez Arnao<sup>1</sup>, M.B. Roldán Martín<sup>2</sup>*

*(<sup>1</sup>)H.G.U. Gregorio Marañón, Madrid. (<sup>2</sup>) Hospital Ramón y Cajal, Madrid.*

#### *Introducción:*

El síndrome de Kearns-Sayre es una miopatía ocasionada por deleciones amplias del DNA mitocondrial. Debuta antes de los 20 años y se caracteriza por oftalmoplejia progresiva con retinosis pigmentaria y afectación multisistémica variable, incluyendo miocardiopatía, retraso intelectual, sordera neurosensorial, tubulopatía, patología hematológica y múltiples endocrinopatías: hipoparatiroidismo, diabetes mellitus, déficit de GH, insuficiencia suprarrenal, etc. El fenotipo es amplio y la enfermedad progresa lentamente durante décadas.

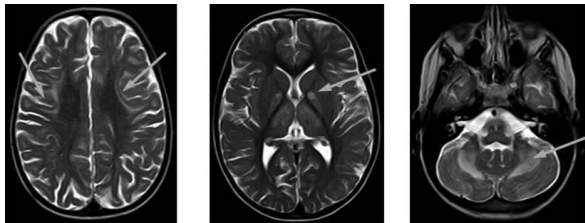
#### *Caso clínico:*

Niño de 8 años con antecedentes en los dos primeros años de vida de trombopenia (descartada etiología autoinmune, hemolítica o aplásica), hipomagnesemia, máculas discrómicas, ptosis palpebral derecha, astenia ocasional e ingresos por deshidratación hiponatrémica en contexto de infecciones. A los 3 años de edad ingresó por vómitos y deshidratación, objetivándose pH 7.23 con bicarbonato 15 mmol/L, sodio 125 mmol/L, glucemia 17 mg/dl con cetonemia 3.4 mmol/L y calcio total 7.4 mg/dl. Fue diagnosticado de insuficiencia suprarrenal (ACTH 673 pg/ml, pico de cortisol tras ACTH 7,38 mcg/dl) e hipoparatiroidismo (PTH indetectable) y se observó candidiasis oral, sospechándose un síndrome poliglandular autoinmune tipo 1. Estudios de autoinmunidad y del gen AIRE negativos. Se realizó seguimiento neurológico con resultados normales para CPK, autoanticuerpos para miastenia gravis, test de tensilón y electromiograma. A los 7 años comenzó a presentar temblor intencional con la escritura, ataxia y ptosis ya bilateral. La RMN evidenció una alteración difusa de señal de sustancia blanca cerebelosa y muy extensa del troncoencéfalo, cambios sugestivos de enfermedad mitocondrial. El estudio genético en sangre del DNA mitocondrial confirmó el diagnóstico de síndrome de Kearns-

Sayre. En la evolución del paciente se ha puesto de manifiesto un retraso madurativo y progresivo estancamiento ponderoestatural, con diagnóstico reciente de déficit de GH. Asocia hipoacusia neurosensorial moderada que ha precisado un implante coclear, hemibloqueo de rama izquierda y ha sido intervenido de la ptosis palpebral. Mantiene tratamiento sustitutivo con hidrocortisona, calcio, calcitriol y magnesio. Los síntomas neurológicos y los hallazgos de la neuroimagen han mejorado con folato, carnitina y coenzima Q.

#### Comentarios:

Las enfermedades mitocondriales presentan afectación de los tejidos con mayor gasto energético. La asociación de múltiples endocrinopatías y síntomas neuromusculares hacen sospechar enfermedades mitocondriales en la infancia.



### P1/d2d3-230 SEGUIMIENTO ENDOCRINOLÓGICO EN NIÑOS SUPERVIVIENTES DE CÁNCER

C. Sánchez González <sup>1</sup>, M. Andrades Toledo <sup>1</sup>, A. Cardeno Morales <sup>1</sup>, E. García García <sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

<sup>(2)</sup>Unidad de gestión de Pediatría. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

#### Introducción:

Los avances en los procedimientos diagnósticos-terapéuticos y el desarrollo de nuevas terapias de soporte han llevado en los últimos años a una mejora en el pronóstico y en la supervivencia de los niños con procesos tumorales, conllevando ésto a su vez, a una serie de secuelas entre las que destacamos los trastornos endocrinos.

#### Objetivos:

Remarcar la importancia de la valoración endocrinológica en los niños supervivientes de neoplasias malignas. Describir las endocrinopatías que se presentan en los primeros años de la evolución tras el tratamiento oncológico.

#### Material y Métodos:

Análisis descriptivo retrospectivo de 48 pacientes diagnosticados de un proceso tumoral y remitidos a una consulta de endocrinología pediátrica, que han recibido tratamiento con quimioterapia o radioterapia. Se analizaron variables de tipo sexo, tumor,

edad al diagnóstico de la patología tumoral, patología endocrina desarrollada, su momento de aparición, y tratamiento primario del tumor.

#### Resultados:

Se incluyen 48 pacientes (24 mujeres) con edad al diagnóstico de la neoplasia de  $6,0 \pm 4,3$  y tiempo de seguimiento de  $6,6 \pm 3,5$  años. El 97.8% recibió quimioterapia, el 72.34 % radioterapia (38.29% en el sistema nervioso central, 14.8 % corporal total, 19,1% otra localización), y el 53.19% cirugía (31.9% del sistema nervioso central, 21.27% de otra localización).

Al año de evolución, sólo 5 pacientes presentaban alguna endocrinopatía, ascendiendo a 18/48 al final del periodo de seguimiento.

Durante el periodo de seguimiento hemos diagnosticado 9 hipogonadismos primarios y 1 secundario, 3 déficits de GH, 4 hipotiroidismos primarios y 2 secundarios, 1 pubertad precoz, 2 insuficiencias suprarrenales primarias y 3 secundarias (dos por corticoterapia y una por megestrol) y una cetoacidosis diabética con posterior evolución a diabetes tipo 1.

#### Conclusiones:

Los niños supervivientes de neoplasias malignas requieren un abordaje multidisciplinario. Son muchas y variadas las endocrinopatías que se presentan en los primeros años de evolución tras el tratamiento oncológico. La evaluación hormonal debe repetirse periódicamente a lo largo de la evolución.

El diagnóstico precoz y la intervención temprana sobre la disfunción endocrina, reducen la morbilidad y mejoran la calidad de vida a largo plazo.

### P1/d2d3-231 ANÁLISIS DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE GINECOMASTIA

M.J. Alcázar Villar, M.J. Rivero Martín, C. Navarro Moreno, M.P. Pérez Segura

Hospital Universitario de Fuenlabrada. Servicio de Pediatría, Fuenlabrada. Madrid

#### Introducción:

La ginecomastia se produce por una alteración transitoria o permanente de la relación andrógenos/estrógenos en varones. La ginecomastia puberal se presenta en aproximadamente la mitad de los adolescentes a una edad promedio de 13 años y persiste durante 6 a 18 meses. Si aparece en niños prepuberales existe mayor riesgo de patología subyacente.

#### Objetivo/Métodos:

Analizar los pacientes con diagnóstico de gineco-

mastia vistos en la consulta de Endocrinología Infantil de nuestro centro.

Realizamos un estudio retrospectivo y analizamos: edad al diagnóstico, estadio puberal, tiempo medio de síntomas, IMC, realización de pruebas complementarias, instauración de tratamiento y evolución (en pacientes tratados y no tratados)

#### Resultados:

40 pacientes fueron diagnosticados de ginecomastia; 12.5% prepuberales y 87.5% con algún grado de desarrollo puberal (25.7% Tanner II, 45.7% Tanner III, 17.2% Tanner IV y 11.4% Tanner V).

Edad media al diagnóstico: 13.03 años en puberales (1.36 DE; rango 10.58-14.75a ) y 7.2 años en prepuberales (1.31DE; rango 5.91-9.16 años).

Tiempo medio de síntomas: 10.4 meses (7.23 DE) en puberales y 2.3 meses (4.78 DE) en prepuberales.

IMC: el 44.4% de pacientes puberales presentaba obesidad y el 22.2% sobrepeso. El 20% de los prepuberales presentaba obesidad. La asociación con lipomastia en puberales era del 100% en los pacientes obesos y sólo del 25% en los pacientes con sobrepeso.

La ginecomastia fue unilateral en el 60% de los prepuberales y el 22.5% de los puberales.

Se realizó analítica (gonadotropinas, testosterona, estradiol, TSH, PRL,  $\beta$ HCG y cariotipo) al 28.6% de los puberales encontrando sólo en tres elevaciones no significativas de PRL. El 11.4% de los pacientes puberales abandonó el seguimiento.

Se instauró tratamiento con tamoxifeno (10mg/12 horas) en 9 pacientes puberales durante 3-9 meses según repuesta. Tiempo medio desde el diagnóstico al inicio del tratamiento: 8.5 meses (5.59 DE).

#### Evolución en Tabla 1.

PACIENTES TRATADOS N=9	Edad dx 12.36 a 1.21 DE	Edad inicio tto 13.08 a 1.37 DE	Tanner inicio tto	IMC	Evolución 3m de tto	Evolución 6m de tto	Tiempo total de tto	Resolución TOTAL / PARCIAL 14.2% / 26.8% (p ns)
1	11.83	13.08	II	P98	Disminución rápida	Estable	6m	Si
2	12.16	13.08	III	P86	Leve mejoría	Estable	6m	Si*
3	13.41	14	V	P79	Disminución	Disminución	9m	Si
4	10.58	11.41	II	P96	Pte evolución	Pendiente	en tto (2 <sup>o</sup> mes)	
5	13	13	IV	P91	Resolución		3m	Si
6	14.08	14.91	III	P82	Disminución	No mejoría	6m	No
7	13.58	15	V	P25	Sin cambios		3m	No
8	11	11.25	II	P97	No mejoría	Mejoría	9m	Si
9	11.66	12	II	P96	Mejoría	Pendiente	en tto (4 <sup>o</sup> mes)	No

\* Mastectomía bilateral a los 13.75 a

La resolución total fue del 14.2% en los pacientes tratados y del 26.8% en los no tratados (p ns).

#### Comentarios:

La mayoría de los pacientes tratados con tamoxifeno consiguieron resolución parcial de la ginecomastia sin encontrar diferencias con los pacientes no tratados.

Los aspectos psicológicos deben tenerse en cuenta a la hora de ofrecer tratamiento farmacológico.

#### P1/d2d3-232

### OSTEOPOROSIS ACTUAL Y CALCIFICACIÓN DE HUESOS HISTÓRICOS DESDE LOS SIGLOS XI Y XII HASTA 45.000 AÑOS ANTES DE CRISTO

A. Ferrández Longás<sup>1</sup>, I. Lorenzo<sup>2</sup>, M. Ruiz-Echarri<sup>3</sup>, C. Rueda<sup>1</sup>, M. Ferrer<sup>4</sup>, J.I. Labarta<sup>4</sup>

<sup>(1)</sup>Fundación Andrea Prader, Zaragoza. <sup>(2)</sup>Dirección General de Patrimonio. Zaragoza. <sup>(3)</sup>Hospital Militar. Zaragoza. <sup>(4)</sup>Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza

#### Introducción:

La Osteoporosis afecta a unos 3,5 millones de españoles y está considerada como una de las actuales pandemias, probablemente ligada, al menos en gran parte, a los hábitos de vida.

#### Objetivo:

Comprobar la calcificación esquelética de antepasados nuestros desde la Edad Media (Siglos XI y XII), hasta 45.000 años antes de Cristo (Paleolítico). Casuística: La Tabla muestra la casuística desde individuos anónimos (a) hasta miembros de Casas Reales (Tumbas de San Juan de la Peña) (b).

#### Metodología:

En los Metacarpianos II, III y IV evaluamos indirectamente la Densidad Mineral Ósea (DMO) midiendo el espesor de las corticales por el sitio más estrecho del hueso, con una lupa graduada en mm/10 (Radiogrametría) en 23 huesos de hombres, 4 de ellos adolescentes y 23 de mujeres todas adultas comparando los valores con datos longitudinales normales. Como el espesor cortical ya no varía a partir de los 16 años en mujeres y 18 años en hombres, hemos tomado estos valores como referencia para edades posteriores. En fémures hemos evaluado la DMO por DEXA en el cuello y el trocánter mayores en 20 huesos de varones y 6 de mujeres, reflejando el Aparato los datos en gráficas de normalidad.

#### Resultados:

Ninguno de los 72 huesos estudiados presentaba Osteoporosis. Al contrario, en la mayoría de los ca-

Tabla. Datos de los individuos estudiados

(a)			
Localización	Sexo	Epoca / Edad	Talla aprox. cm
Cueva de los Moros (Gabasa, Huesca)	H	45.000 a.C. /	---
Cueva de Chaves (Bastarás, Huesca)	H	6.230 a.C. / 50 a.	164 (p 3)
Friás de Albarracín (Teruel)	H	2.150 a.C. / 8 a.	126 (p 25-50)
Balsa de Tamariz (Sta. Engracia, Tauste)	H	1.500 a.C. / 3 a.	105 (p >97)
Balsa de Tamariz (Sta. Engracia, Tauste)	H	1.500 a.C. / 40 a.	159 (p <<3)
Botorrita (Zaragoza)	H	1.000 a.C. / 4 a.	109 (p 90)
Siresa (Huesca)	H	1.000 d.C. / 60 a.	170 (p 10-25)
Corral de Calvo (Luesia, Zaragoza)	M	1.050 d.C. / 21 a.	158 (p 10-25)
Corral de Calvo (Luesia, Zaragoza)	H	1.050 d.C. / 50 a.	170 (p 10-25)
(b)			
San Juan de la Peña, Siglos XI, XII			
Tumba 12	Sexo	Edad	Talla, cm.
Rev Sancho Ramírez	H	61.2 a.	181
Felicia de Roucy (esposa de S.R.)	M	28 a.	153-154
Otras tumbas			
Tumba 1	M	Adulta	
Tumba 2	M	Adulta	
Tumba 11	H	35 a.	172
Tumba 14	H	13-15 a.	158-159
Hijo de Pedro I. murió tras larga enfermedad.		(edad ósea 14 a.)	
Tumba 15	H	17 a.	166-168

---

Los valores estaban en torno o por encima del percentil 50 de referencia, incluso sobrepasando los percentiles superiores. Sólo el 18% de los valores se sitúan en torno o por debajo del percentil 50 y 1 caso de adolescente fallecido tras larga enfermedad, muestra un espesor de la cortical en el percentil 10.

*Conclusiones:*

Este estudio de una población heterogénea pero con la característica común de práctica de ejercicio al aire libre y al sol y una alimentación "natural", no ha mostrado caso alguno de Osteoporosis. Ello permite asegurar lo ya sabido, que unos buenos hábitos de vida previenen la Osteoporosis en un buen nº de casos. Entre todos, familiares en 1er lugar, deberíamos inculcar estos hábitos desde los primeros años de la infancia.