Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP)

FUNDACIÓN SEEP

AEP ACTIVIDAD VALIDADA 20170619-01-E18

Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica

XXV CURSO DE POSTGRADO SEEP. Madrid 2019

Sociedad Española de
Endocrinología Pediátrica

Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica

XXV Curso Postgrado SEEP

Madrid, 15 de noviembre de 2019

JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidencia
Beatriz García Cuartero

Secretaría general
Marta Ferrer Lozano

Tesorería
Francisco Javier Arroyo Díez

Vocales
María Alija Merillas
Roque Cardona Hernández
Concepción Fernández Ramos

COMITÉ ORGANIZADOR DEL XXV CURSO DE POSTGRADO

Coordinador del Curso

Roque Cardona Hernández
Servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Sant Joan de Déu
Barcelona

Primera edición, noviembre 2019

• Depósito legal: B 25083-2019
• ISBN: 978-84-86671-83-9
• DOI: https://doi.org/10.3266/Pulso.ed.XXVCursoSEEP.Madrid.2019

© Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP)
Editado por Pulso ediciones, S.L.

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

Editado con la colaboración de Pfizer.

Impreso en España.
Esta publicación se imprime en papel no ácido, norma ISO 9706.

Rambla del Celler, 117-119
08172 Sant Cugat del Vallès · Barcelona
Telf.: +34 93 589 62 64
Fax: +34 93 589 50 77

Parque Empresarial "La Finca"
Pº Club Deportivo, 1, Edificio 15-A, 1ª planta
28223 Pozuelo de Alarcón – Madrid
Telf.: +34 91 320 58 27

Calle 90 nº 16-18, 5ª planta
Bogotá D.C. Colombia
Telf.: +571 7428800

Calle Zamora,187 Colonia Condesa,
Delegación Cuauhtémoc,
06140 México D.F.
Telf.: +(52)-55-5545-2990/946

Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica

XXV Curso Postgrado SEEP

PROGRAMA DEL XXV CURSO DE POSTGRADO SEEP

INAUGURACIÓN Y PRESENTACIÓN

Beatriz García Cuartero
Roque Cardona Hernández

MÓDULO 1. NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE

Josep Oriola Ambrós
Amparo Rodríguez Sánchez

CASOS CLÍNICOS

MÓDULO 2. SÍNDROME DE SILVER-RUSSELL

Lourdes Ibáñez Toda
Guiomar Pérez de Nanclares

CASOS CLÍNICOS

MÓDULO 3. HIPERINSULINISMO NEONATAL CONGÉNITO

Rosa Martínez Salazar
Luis Salamanca Fresno

CASOS CLÍNICOS

CLAUSURA Y ENTREGA DE DIPLOMAS

COORDINADOR DEL CURSO

Roque Cardona Hernández
Servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Sant Joan de Déu
Barcelona

PONENTES DEL CURSO

Lourdes Ibáñez Toda
Servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Sant Joan de Déu
Barcelona.
CIBERDEM, Instituto de Salud Carlos III
Madrid

Rosa Martínez Salazar
Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia
Hospital Universitario Cruces
Universidad del País Vasco (UPV/EHU)
CIBERDEM, CIBERER.

Josep Oriola Ambrós
Servei de Bioquímica i Genètica Molecular
Centre de Diagnòstic Biomèdic
Hospital Clínic de Barcelona
Departament de Biomedicina
Facultat de Medicina
Universitat de Barcelona
Barcelona

Guiomar Pérez de Nanclares
Grupo de Investigación en Enfermedades Raras
Laboratorio de (Epi) Genética Molecular
Instituto de Investigación Bioaraba
Hospital Universitario Araba
Vitoria-Gasteiz.

Amparo Rodríguez Sánchez
Sección Endocrinología Pediátrica
Departamento de Pediatría
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Madrid

Luis Salamanca Fresno
Servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario La Paz
Madrid

ÍNDICE

DOI: https://doi.org/10.3266/Pulso.ed.XXVCursoSEEP.Madrid.2019

PRESENTACIÓN 13
Roque Cardona Hernández

PONENCIAS

Neoplasias endocrinas múltiples 15
Josep Oriola Ambrós, Amparo Rodríguez Sánchez, Esther González

Síndrome de Silver-Russell: Aspectos clínicos y manejo 21
Lourdes Ibáñez Toda

Síndrome de Silver-Russell: Aspectos genéticos 25
Guiomar Pérez de Nanclares, Arrate Pereda Agirre, Yerai Vado Ranedo

Hiperinsulinismo neonatal congénito. Aspectos genéticos 33
Rosa Martínez Salazar, Amaia Vela Desojo, Luis Castaño González

Hiperinsulinismo neonatal congénito. Aspectos clínicos y manejo 41
Luis Salamanca Fresno

COMUNICACIONES

Casos clínicos: neoplasia endocrina múltiple 45

Casos clínicos: síndrome de Silver-Russell 53

Casos clínicos: hiperinsulinismo neonatal congénito 59

ÍNDICE

Índice de comunicaciones

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE

Carcinoma medular de tiroides secundario a MEN2B. Uso de inhibidores de tirosina quinasa
Ana Portela Liste, Cristina Ontoria Betancort, Inés García De Pablo, José Manuel Rial Rodriguez

Síndrome MEN2B: diagnóstico, abordaje terapéutico y seguimiento
Alberto Ríos Muñoz, Paula Casano Sancho

Neoplasia endocrina múltiple tipo 2B: importancia del alto nivel de sospecha
Constanza Navarro Moreno, Emilio José García García

Neoplasia endocrina múltiple tipo 2b (MEN2B). Eficacia del tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa de última generación
Esther González Ruiz De León, María Sanz Fernández, Marina Mora Sitja, Rocío Hidalgo Cebrián, Amparo Rodríguez Sánchez

Enfermedad de Hirschsprung y neoplasia endocrina múltiple
María Sanz Fernández, Marina Mora Sitja, Esther González Ruiz De León, Amparo Rodríguez Sánchez.

Neoplasia endocrina múltiple (MEN) sin confirmación genética
Andrea Bailén Vergara, Nuria Espinosa Seguí, Lorea Ruiz

MEN2A y lesiones cutáneas
Ana Velázquez González

Diagnóstico genético familiar de MEN1 con variante no descrita previamente
Cristina Ontoria Betancort, Ana Portela Liste, Inés García De Pablo, José Manuel Rial.

Síndrome del hueso hambriento: una entidad a tener en cuenta en el manejo de la neoplasia endocrina múltiple
María Jesús Dabad Moreno, Rafael Ruiz Cano, Sandra Cerdán Oncala, Tania Moratalla Jareño, María Poveda Cano, María Jesús López Nieves

Mutación V804M en el protooncogén *RET* asociado a MEN2A. Estudio de una familia
Marta Lendoiro Fuentes, Lidia Castro Feijoo, Paloma Cabanas Rodríguez, María Cecilia Mallo Arrieta, Jesús Barreiro Conde

MEN2 y carcinoma *in situ*
Blanca Sáez Gallego

SÍNDROME DE SILVER-RUSSELL

Silver Russel con mutación atípica en tratamiento con GH y asociado al síndrome de QT largo

Nuria Espinosa Seguí, Andrea Bailén Vergara, María Martínez del Villar, Manuel Roig Riu

Silver Russell ¿diagnóstico clínico o confirmación molecular?

Belén Salomón Moreno, Carolina Bezanilla López

Pubarquia y Pubertad Precoz en una paciente con Síndrome de Silver-Russell (SRS)

Cristina Vernaza Obando, Lourdes Ibáñez

Pequeño para la edad gestacional y rasgos dismórficos: a propósito de un caso

María Teresa Ovejero García

Importancia del fenotipo en el diagnóstico del síndrome de Silver-Russell

Francisco Javier Aguilar Gómez-Cárdenas, Ana Belén Ariza Jiménez

Talla baja, fenotipo peculiar y pubertad precoz como presentación de caso de Síndrome de Silver-Russelll

Inés García de Pablo,Ana Portela Liste, Cristina Ontoria Bethancort, José Manuel Rial

Síndrome de Silver-Russell (SSR) “escondido” en una cromosomopatía

Lourdes Travieso, Purificación Ros Pérez

HIPERINSULINISMO NEONATAL CONGÉNITO

Presentación atípica y evolución tórpida de hiperinsulinismo neonatal congénito

Ana Belén Ariza Jiménez, Isabel Leiva Gea

Diabetes *Mellitus* como complicación de hiperinsulinismo congénito difuso

Débora Gómez Díaz

Utilidad del estudio genético en el hiperinsulinismo congenito focal

David Montero Vázquez, Maria Concepción Fernández Ramos

Síndrome warfarínico congénito e hiperinsulinismo. ¿Causalidad o casualidad?

Beatriz Rodríguez León, Emilio José García García, Constanza Navarro Moreno

Pancreatectomía cefálica en y de roux como forma de tratamiento del hiperinsulinismo congénito focal

María Isabel Coch Martínez, Luis Salamanca Fresno, Isabel González Casado

Hiperinsulinismo congénito y trastorno del espectro autista: a propósito de un caso

Ruth Molina Suárez

PRESENTACIÓN

"Nunca enseño a mis pupilos; sólo intento proveer las condiciones en las que pueden aprender"

Albert Einstein

Se cumplen 25 años del inicio de los Cursos de Postgrado de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica y es para mi un privilegio tener la oportunidad de organizar un evento con tanta trayectoria y reconocimiento. Pese a los cambios de formato de este curso a lo largo del tiempo, el espíritu de los mismos ha sido siempre la formación integral de endocrinólogos pediátricos, proporcionándoles no sólo conceptos teóricos sino también la oportunidad de poder compartir un espacio de análisis y reflexión con otros compañeros y ponentes que estimule el pensamiento crítico en relación a las prácticas diagnósticas y terapéuticas que rodean a las distintas enfermedades endocrinológicas de la infancia y la adolescencia.

Quiero expresar en primer lugar un especial agredecimiento a mis compañeros de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica por depositar en mi la confianza para organizar este curso y por su inestimable ayuda para poder llevarlo a buen puerto. Desde hace unos años, la Junta Directiva de la SEEP apostó por el cambio de formato de este evento formativo, dando protagonismo a la discusión -en pequeños grupos tutorizados por los distintos ponentes- de casos clínicos reales aportados por los alumnos y promoviendo un espacio de discusión crítica como método elemental del aprendizaje. Otro aspecto incorporado a la dinámica de este curso, inherente a la evolución de la medicina de hoy en día, es el abordaje de tres trastornos endocrinológicos -*la neoplasia endocrina múltiple, el síndrome de Silver Russell y el hiperinsulinismo neonatal congénito*-, tanto a través de su vertiente genética como de su vertiente clínica guiados por ponentes expertos en estas áreas.

Deseo igualmente agradecer de corazón a todos los ponentes, por aceptar desde el primer momento y con entusiasmo la invitación a participar en este curso, aportando no solo su conocimiento sino también su interés y dedicación para contribuir al éxito del mismo. Estoy seguro que la inspiración que supondrá para los alumnos poder trabajar con referentes de la endocrinología pediátrica de nuestro país como ellos, es algo que les dejará huella y que se verá reflejado en su formación y en su destreza presente y futura para atender pacientes. Aprovechando esta XXV edición, quiero lanzar un especial reconocimiento para todos los coordinadores y profesores de ediciones pasadas, artífices de la formación de muchos endocrinólogos pediátricos, entre los que yo mismo me incluyo, por su esfuerzo y

entusiasmo para conseguir formar a mejores profesionales y mantener los cimientos de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica.

Una mención especial para los alumnos, presente y futuro de nuestra Sociedad y sin cuya participación este curso no sería posible. Por anticipado les doy las gracias, ya que a buen seguro nos enseñarán muchísimo durante el curso. Espero igualmente que esta formación les pueda aportar a ellos valor a la labor que desarrollan cada día y a su desarrollo profesional en el campo de la endocrinología pediátrica. Tengo la certeza que estaremos disfrutando de la vivencia de tener hoy como alumnos a futuros profesores de este mismo curso en próximas ediciones. Por ello, les deseo de corazón que puedan encontrar en este curso dos elementos indispensables para progresar en su labor profesional: amigos y mentores.

Finalmente no quiero olvidarme de todas las personas y colaboradores que han trabajado con tesón para que este curso sea hoy una realidad y en especial al personal de Pacífico por su inestimable ayuda en la organización logística de este evento y a Pfizer, por su patrocinio, que año tras año hace factible la posibilidad de disponer de un libro que recoja todo el contenido del curso, poniéndolo a disposición no solo de los alumnos sino del resto de la Sociedad y de cualquiera que desee consultarlo a través de los canales de comunicación y expresión de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. A todos ellos, mi más sincero agradecimiento.

Dr. Roque Cardona Hernández

Coordinador del XXV Curso de Postgrado SEEP

Neoplasias endocrinas múltiples

Josep Oriola[1], Amparo Rodríguez[2], Esther González[2]

[1]Servei de Bioquímica i Genètica Molecular, Centre de Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clínic de Barcelona. Departament de Biomedicina, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona. Barcelona.
[2]Sección Endocrinología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Introducción

Las neoplasias endocrinas múltiples (MEN) son síndromes asociados a cáncer que afectan a diferentes glándulas endocrinas. Los síndromes más conocidos son el MEN1, el MEN2A y el MEN2B (también denominado MEN3). Además de los anteriores, deben incluirse el MEN4, el adenoma hipofisario aislado familiar (FIPA), el síndrome de Von Hippel-Lindau, el paraganglioma familiar, la neurofibromatosis tipo I, el síndrome de hiperparatiroidismo primario y tumor de mandíbula, y el síndrome de Carney.

Todos ellos presentan una herencia autosómica dominante. A excepción del MEN2, estos síndromes son causados por genes supresores de tumor. La probabilidad de transmitir la alteración genética es del 50% y las penetrancias (riesgo de desarrollar al menos alguna característica del síndrome si se ha heredado la alteración genética) varían entre un 40-95% según el síndrome.

Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), MEN4 y adenoma hipofisario aislado familiar (FIPA)

Genética

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) o síndrome de Wermer, (OMIM#131100) presenta una herencia autosómica dominante con una prevalencia de 1/30.000 habitantes. Se caracteriza por la predisposición al desarrollo de hiperplasia de las glándulas paratiroides (HPT), desarrollo de tumores neuroendocrinos digestivos (NET) y adenomas hipofisarios (AH). La penetrancia del síndrome a los 70 años es de alrededor del 98%, pero estas varían en función de la glándula afectada. Así, más del 90% de los pacientes desarrollan HPT, el 30-70% desarrollan NET y el 30-40% desarrollan AH. Además de estas neoplasias también se ha descrito, aunque con una penetrancia baja, predisposición a desarrollar tumores carcinoides, adenomas adrenales y cáncer de mama.

El gen responsable de la enfermedad es el *MEN1*. Este gen se localiza en 11q13 y consta de 10 exones. Su expresión es ubicua. Su análisis debe realizarse mediante secuenciación de las regiones codificantes de los exones del 2 al 10, regiones que flanquean a estos exones y la región 5'UTR del exón 2. Si no se detecta ningún cambio genético causante del síndrome, debe realizarse el estudio de grandes deleciones mediante MLPA (1-3% de los casos).

Se han descrito muchos cambios genéticos diferentes en cada uno de los exones del gen por lo que la mayoría de las alteraciones genéticas encontradas no presentan recurrencia. El estudio del gen puede realizarse mediante secuenciación convencional Sanger o por secuenciación masiva. Hasta ahora, no se ha observado una correlación significativa entre el tipo de alteración genética o su localización en el gen y la clínica del síndrome.

Otras dos enfermedades hereditarias que comparten características con el MEN1 son: a) el MEN4 (muy infrecuente) cuya clínica es prácticamente indistinguible de la del MEN1 (gen *CDKN1B)* y b) el FIPA (adenomas hipofisarios aislados familiares) que da lugar únicamente a tumores hipofisarios, mayoritariamente prolactinomas y somatotropinomas; el gen responsable es el *AIP*.

Seguimiento clínico del MEN1

La edad de presentación puede ser muy amplia aunque la mayoría desarrollan la enfermedad entre los 30 y 50 años. En los pacientes pediátricos que presentan mutación en el gen *MEN1* se debe monitorizar la posible aparición de los tumores mediante exploración física, analítica y pruebas de imagen. No hay procedimientos terapéuticos profilácticos.

Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2), MEN3 (MEN2B), Von Hippel-Lindau y paraganglioma familiar

Genética

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2) es un síndrome hereditario que presenta una herencia autosómica dominante con una prevalencia de 1-2/30.000 personas. El síndrome de MEN2 se divide en 2A (MEN2A) (OMIM:#171400) o síndrome de Sipple, que representa al 95% de los casos, y 2B (MEN2B o MEN3) o síndrome de Wagenmann-Froboese, (OMIM#162300) que incluye al 5% restante. En ambos, las características principales son la presencia de carcinoma medular de tiroides (CMT) y feocromocitomas, pero así como en el MEN2A podemos encontrar además HPT, en el MEN2B este no se observa, A menudo se incluye el CMT familiar (FMTC) (OMIM:#155240). El MEN2A puede ir asociado además a otras características como liquen cutáneo, amiloidosis o con la enfermedad de Hirschsprung.

El gen responsable del síndrome es el protooncogén *RET*. Este gen se localiza en 10q11, consta de 21 exones y codifica para un receptor de transmembrana que pertenece a la familia tirosina-cinasas. Este gen se expresa preferentemente durante el desarrollo. La mayoría de los cambios genéticos de línea germinal en el protooncogén *RET* que causan el MEN2A son recurrentes y se encuentran en el dominio que codifica para la región extracelular, exón 10 (específicamente los codones 609, 611, 618 y 620) y exón 11 (codón 634). Todos estos codones codifican para el aminoácido cisteína. En condiciones normales dos cisteínas forman enlaces disulfuro intramoleculares. Estas alteraciones genéticas dan lugar a que se pierda una cisteína, que es substituida por otro aminoácido (missense), por lo que la cisteína restante que-

da desapareada; es entonces cuando esta cisteína se aparea, formando un enlace covalente con otra cisteína desapareada de otra molécula alterada como ella; así pues el enlace no es intramolecular sino intermolecular. Esto da lugar a que dos receptores alterados queden unidos (dimerizados) de forma permanente aún en ausencia de ligando externo. Esta activación permanente es la que conduce a un aumento de la división celular. Se trata pues de una ganancia de función.

No todas las alteraciones genéticas se hallan en la zona extracelular. Se han descrito además otras en los exones 13, 14 y 15 (dominio transmembrana e intracelular) que, aunque no hay cisteínas implicadas, sí que son alteraciones de cambio de sentido (missense) y al igual que las anteriores, son recurrentes. Estas alteraciones afectan al dominio de unión del ATP y/o al dominio tirosina-cinasa. Para la mayoría de alteraciones genéticas, la penetrancia del CMT es cercana al 100%, sin embargo, la penetrancia para el feocromocitoma varía del 0% al 50% según el codón alterado.

En el MEN2B, el cambio genético mayoritario (95%) responsable de la enfermedad es la alteración genética que conduce al cambio de aminoácido p.Met918Thr. Este se localiza en el exón 16 del gen *RET*. En estos pacientes el CMT presenta una penetrancia del 100%, aparece a edades más precoces y, además, es más agresivo. La mayoría de casos MEN2B son *de novo* y en estos casos, la alteración genética se produce mayoritariamente por línea paterna.

Para el estudio genético del MEN2 deben estudiarse por lo menos los exones 8, 10, 11, 13, 14, 15 y 16 del gen *RET* mediante secuenciación Sanger. También se puede estudiar mediante secuenciación masiva. En este caso tendremos el estudio de todo el gen. Al tratarse de cambios genéticos de ganancia de función, no es necesario realizar el estudio mediante MLPA.

Seguimiento clínico del MEN2

Se sospecha de MEN2 en un paciente con carcinoma medular de tiroides (CMT) o feocromocitoma, sobre todo si se trata de un niño o persona joven, son multicéntricos o hay más de un familiar afecto. También se debe realizar estudio de gen *RET* a los familiares en primer y segundo grado de un paciente MEN2.

MEN2A

Carcinoma medular de tiroides

a. El paciente es el caso índice sin sospecha previa: la presentación más frecuente es CMT que se presenta como nódulo tiroideo solitario o adenopatía cervical. La PAAF y/o el estudio anatomopatológico en la tiroidectomía dará el diagnóstico. Es obligado el estudio genético de *RET*. En el 75% de los casos se tratará de un CMT esporádico, pero en el 25% la alteración genética en *RET* confirmará el diagnostico de MEN2A, se procederá al estudio de otros tumores asociados y se realizará análisis genético a la familia. El feocromocitoma también puede ser el debut del caso índice. Este suele aparecer mas tardíamente que el CMT, pese a que hay descritos casos a los 8-12 años. El HPT primario no suele ser la primera manifestación y no aparece en el MEN2B. En los niños diagnosticados de enfermedad de Hirschsprung se debe estudiar el gen *RET* ya que puede identificar un MEN2A.

b. Niño asintomático, familiar de un caso que presenta el cambio genético en *RET*: casi la totalidad de los pacientes con MEN2A desarrollarán CMT a

Tabla 1. Edad de tiroidectomía en personas con alteración genética causante de MEN2 en el protooncogén *RET*.

Riesgo	Mutación codón RET	Edad de tiroidectomía profiláctica
Muy alto	918	Antes del primer año de vida
Alto	634, 883	Antes de los 5 años
Moderado	533, 609, 611, 618, 620, 630, 666, 768, 790, 804, 891, 912	Infancia o adolescencia

lo largo de la vida. Se recomienda tiroidectomía total profiláctica ya que la penetrancia de hiperplasia de células parafoliculares C y progresión a CMT en estos pacientes es prácticamente del 100%. El CMT metastatizado en la actualidad no es curable. El fin de la tiroidectomía profiláctica es realizarla antes de que se desarrolle CMT o cuando este solo presenta localización intratiroidea. Dependiendo del cambio genético en *RET* la edad de aparición y agresividad de CMT varia, así como la edad de la tiroidectomía (Tabla 1). Si se va a postponer la tiroidectomía a los 5 años, se debe realizar ecografía cervical y valorar calcitonina anualmente. Si esta se eleva es indicación de cirugía inmediata.

1. Preoperatorio: la exploración física, el valor inicial de calcitonina y la ecografía cervical ayudan a delimitar si ya existe CMT y su extensión. El análisis de metanefrinas es el screening de feocromocitoma, si existe el tratamiento quirúrgico del mismo debe ser previo a la tiroidectomía. La hipercalcemia sugiere HPT que requeriría cirugía concomitante a la tiroidectomía, suele aparecer en la edad adulta.

2. Tiroidectomía: se realizará tiroidectomía total ya que el CMT es multicéntrico y bilateral. Además si la mutación es en el codón 918 (MEN2B) o si la calcitonina basal está elevada, se realizará una disección linfática cervical profiláctica. La complicación más frecuente de la tiroidectomía es la hipocalcemia, por lesión transitoria o permanente de las glándulas paratiroides. Se aconseja la determinación de calcio *iónico y PTH de forma seriada antes de la cirugía, inmediatamente después y en las primeras 24 horas para poder rea*lizar los aportes de calcio y vitamina D que fueran necesarios. Otras complicaciones son el sangrado intraoperatorio, la lesión del nervio laríngeo recurrente y la infección. La tiroidectomía en niños se debe realizar por un cirujano experto, en un equipo multidisciplinar conocedor de esta patología.

3. Postoperatorio: monitorización ante la posible aparición de HPT. Necesita tratamiento sustitutivo con L-tiroxina en dosis suficientes para mantenerlo eutiroideo. Exploración física seriada. Monitorización seriada de calcitonina y antígeno carcinoembriogénico. La elevación de calcitonina indica persistencia o recurrencia de la enfermedad y serán necesarias pruebas de imagen (TAC, RMN) de cuello, tórax, abdomen y huesos. En estos casos se podrían intentar tratamientos con repetida cirugía locoregional y radioterapia externa en haz. En pacientes con enfermedad metastásica

se han utilizado inhibidores de tirosina quinasa y quimioterapia sistémica. No se recomienda la utilización de tratamiento postoperatorio con yodo radioactivo ni dosis supresoras de tiroxina ya que la células C no responden a TSH.

Feocromocitoma

El feocromocitoma suele ser de aparición más tardía y solo lo desarrollan el 50% de los pacientes con MEN2A. Es mas frecuente según el cambio genético. Es muy poco probable que sea la primera manifestación de MEN2A. Su clínica es como la del feocromocitoma esporádico (cefalea, palpitaciones, sudoración, hipertensión arterial en crisis o mantenida), pero con mas frecuencia que el esporádico, el hereditario es bilateral. La localización extraadrenal es poco frecuente, pero puede ocurrir (paraganglioma).

El diagnóstico inicial se basa en la determinación de metanefrinas fraccionadas en plasma o metanefrinas y normetanefrinas en orina de 24 horas. Si están elevadas el siguiente paso serán técnicas de imagen adrenal: TAC, RMN. El tratamiento es la adrenalectomia bilateral si el feocromocitoma es bilateral. Si inicialmente es unilateral se puede realizar adrenalectomía unilateral con controles periódicos de la glándula contralateral. Antes de realizar la adrenalectomía uni o bilateral se debe tratar con bloqueo adrenérgico y expansión de volumen. Si la adrenalectomía es bilateral necesita cobertura con dosis de estrés de glucocorticoides y después de la cirugía tratamiento con gluco y mineralocorticoides.

Hiperparatirodismo

El HPT ocurre en el 10-25% del MEN2A. Este suele ser multiglandular y asintomático durante muchos años, por lo que no se suele diagnosticar en la infancia. Puede producir nefrolitiasis, hipercalciuria y pérdida de masa ósea. Si se confirma el diagnostico bioquímico (hipercalcemia con nivel alto o inapropiadamente normal de PTH), la indicación del tratamiento quirúrgico es similar al del HPT primario esporádico.

MEN2B

En MEN2B el paciente presenta un fenotipo peculiar con hábito marfanoide, cifoescoliosis o lordosis, laxitud articular y neuromas mucosos en labios y lengua. También pueden aparecer ganglioneuromas intestinales. La pauta de actuación es similar a MEN2A, pero el CMT es mas agresivo y precoz, por lo que la tiroidectomía profiláctica está indicada en el primer año de edad. Si el tumor ya ha aparecido la tiroidectomía no suele ser curativa. El feocromocitoma ocurre aproximadamente en el 50% de los casos. Estos pacientes no desarrollan hipeparatiroidismo.

Von Hippel-Lindau y paraganglioma familiar

Genética

El síndrome de Von Hipple-Lindau (VHL) (OMIM#193300) afecta a 1/36.000 recién nacidos. Presenta una herencia autosómica dominante y se caracteriza por la presencia de hemangioblastomas en la retina (50%), cerebelo o médula espinal (30%), carcinoma renal de células claras (60%) y feocromocitomas (10%). Este síndrome está causado por alteraciones genéticas en el gen *VHL*, localizado en 3p25. Su análisis debe realizarse mediante secuenciación de las regiones codificantes de los tres exones que tiene en gen, así como de sus regiones flanqueantes. Si no se detecta ningún cambio genético, debe realizarse el estudio de grandes deleciones mediante MLPA (1-3% de los casos).

El feocromocitoma / paraganglioma familiar presenta una prevalencia de 1 por millón

de personas, aproximadamente. Este síndrome muestra una herencia autosómica dominante y se caracteriza por la presencia de feocromocitomas y/o paragangliomas. Se han descrito más de una decena de genes implicados en este síndrome aunque los genes más frecuentemente mutados son el *SDHB* y el *SDHD*. Cabe destacar que en el caso de alteraciones genéticas en el gen *SDHD*, aunque presenta un patrón de herencia dominante, solamente desarrollan riesgo a desarrollar el síndrome las personas que han heredado el cambio genético a través del padre. Las penetrancias dependen de cada gen y en algunos de ellos se desconoce dada su baja prevalencia, pero en general son del 20-40%.

Como hay varios genes implicados en este síndrome, el método más adecuado para su análisis es la secuenciación masiva. Si no se detecta ningún cambio genético, debe realizarse el estudio de grandes deleciones mediante MLPA (10% de los casos).

Bibliografía

1. Elisei R, levizaki M, Conte-Devolx B, Frank-Raue K, Leite V, et al. 2012 European Thyroid Association guidelines for genetic testing and its clinical consequences in medullary thyroid cancer. Eur Thyroid J 2012;1:216-31.

2. Garces Visier C, Espinoza Vega M, Guillen Redondo P, Ollero Fresno JC, Souto Romero H, Luis Huertas A, Espinosa Góngora R, Rico Espiñeira C, Jose Bautista F, Alonso Calderón JL. Prophilactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia Type 2A inchildren:a sinle cgentre expetience. J Ped Endocrinopl Metab 2019; 32, 8 doi: https// doi.org/10.1515/jpem-2019-0121.

3. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, gagel RF et al. Medullary thyroid cancer : management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid 2009;19(6):565-612.

4. Lodish MB, Stratakis CA. RET oncogene in MEN2, MEN2B, MTC, and other forms of thyroid cancer: molecular geneics and therapeutic advances. Expert Rev Anticancer Ther 2008;8(4):625-32.

5. Niederle B, Sebag F, Brauckhoff M. Timing and extent of thyroid surgery for gene carriers of hereditary C cell disease-a consensus statement of European Society of Endocrine Surgeons (ESES). Langenbecks Arch Surg 2014;399:185-97.

6. Rodríguez-Sánchez A, López-Menchero C, Rodríguez-Arnao MD. Multiple Endocrine Neoplasia: Paediatric Perspective. J Pediatr Endocrinol Metab 2005;18:1237-44.

7. Salehian B, Samoa R. RET gene abnormalities and thyroid disease: who shlould be screened and when. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2013;5(suppl 1):70-78.

8. Spinelli C, di Giacomo M, Costanzo S, Elisei R, Paolo Miccoli. Role of RET codonic mutations in the surgical management of medullary thyroid carcinoma in pediatric age multiple endocrine neoplasm type 2 syndromes. J Ped Surg 2010;45:1610-16.

9. Waguespack SG, Rch TA, Perrier ND, Jimenez C, Cote GJ. Management of medullary thyroid carcinoma and MEN2 syndromes in childhood. Nature 2011;7:596-607.

10. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 2015; 25:567.

Síndrome de Silver-Russell: Aspectos Clínicos y Manejo

Lourdes Ibáñez Toda

Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. CIBERDEM, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

El **Síndrome de Silver-Russell** es un trastorno genético (SRS, OMIM #180860) descrito por Silver y Russell[1,2], que ocurre en 1/30.000 a 1/100.00 nacimientos. Se asocia a retraso del crecimiento prenatal y postnatal, dismorfia facial, asimetría de extremidades, grados variables de retraso motor y del lenguaje, y dificultades en la alimentación, que pueden condicionar hipoglucemias severas. Un Consenso de expertos reciente ha definido los criterios diagnósticos de la entidad, y las recomendaciones para el manejo de estos pacientes, incluyendo los resultados del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (rhGH)[3].

El **diagnóstico clínico** requiere la presencia de al menos cuatro de los seis criterios que forman parte de la Puntuación Clínica de Netchine y Harbison[3] (Tabla 1); entre estos criterios deben encontrarse la macrocefalia relativa y la frente prominente. La sensibilidad del método es del 98% y la especificidad del 36%. Está indicado realizar el **diagnóstico genético** en pacientes con puntuación igual o superior a 3. La mayoría de casos de SRS (40-50%) se deben a hipometilación de H19/IGF2 en el cromosoma 11p15 (*11p15LOM*); en el 10% de los pacientes se produce una disomía uniparental materna del cromosoma 7 (*matUPD7*). En el 40% restante el diagnóstico molecular es negativo, pero aún en estos casos se puede hacer el diagnóstico exclusivamente por criterios clínicos. Un porcentaje significativo de pacientes con anomalías del cromosoma 14q32.2, que se asocia al Síndrome de Temple, presentan una puntuación de Netchine y Harbison diagnóstica de SRS[4]. El diagnóstico diferencial incluye otros síndromes con retraso del crecimiento y dismorfia facial[3].

La **historia natural** en pacientes con SRS muestra que desarrollan con frecuencia problemas gastrointestinales en los primeros dos años de vida, incluyendo dificultades en la alimentación y reflujo gastroesofágico, que condicionan la aparición de hipoglucemias que, a su vez, pueden afectar el desarrollo neurocognitivo[3,5]. La composición corporal muestra un déficit de

Tabla 1. Puntuación clínica de Netchine-Harbison para el diagnóstico del Síndrome de Silver-Russell (de 4 a 6 criterios).

Criterios clínicos	**Definición**
PEG	Peso y/o Longitud ≤ -2 DE para edad gestacional
Retraso crecimiento postnatal	Longitud a los 24±1 meses ≤ -2 DE o ≤ -2 SDS bajo SDS talla media parental.
Macrocefalia relativa	PC nacimiento ≥ 1,5 SDS sobre SDS peso y/o SDS longitud.
Frente prominente	La frente se proyecta sobre el plano facial en vista lateral entre los 1-3 años de edad.
Asimetría corporal	Dismetría de EEII ≥ 0,5 cm o asimetría de brazos o dismetría de EEII <0,5 cm con al menos otras dos regiones corporales asimétricas (una no debe ser de la cara).
Dificultades alimentación y/o bajo IMC	IMC ≤ -2 DE a los 24 meses o precisa SNG o estimulante del apetito (ciproheptadina).
Entre los 4 criterios deben encontrarse la macrocefalia relativa y la frente prominente. Permite el diagnóstico de síndrome de Silver-Russell, aunque el estudio genético sea negativo (sensibilidad 98%, especificidad 36%). DE, desviación estándar; SDS (Z-score), puntuación normalizda de la DE; PEG, pequeño para la edad gestacional; PC, perímetro craneal; EEII, extremidades inferiores; IMC, índice de masa corporal; SNG, sonda nasogástrica. [Adaptado de ref. 3].	

masa magra y masa grasa[6]. En los años que preceden a la pubertad, un porcentaje significativo de pacientes -sobre todo los que recibieron dietas más calóricas en los primeros meses de vida- presentan adrenarquia exagerada de inicio precoz (con o sin pubarquia), con avance de la maduración ósea[3]. Posteriormente, estos pacientes realizan un brote de crecimiento puberal escaso, lo que en conjunto determina que la talla final sea muy baja (alrededor de 140 cm en mujeres y 152 cm en hombres)[3,7]. Los pacientes con alteraciones de 14q32.2 presentan, además, mayor aumento del índice de masa corporal, que precede a la adrenarquia[4]. Los varones con SRS presentan con frecuencia hipospadias y criptorquidia, y disfunción de las células de Sertoli[8]. Hay pocos estudios con seguimiento de pacientes hasta la **edad adulta**[9,10]. En casos individuales con *11p15LOM* se ha descrito hipertensión, cardiomiopatía dilatada, hiperglucemia, diabetes tipo 2, e hígado graso. Es muy probable que la ganancia de peso acelerada en épocas tempranas de la vida favorezca la aparición de estas patologías, como ocurre en individuos pequeños para la edad gestacional (PEG) no sindrómicos[3]. Desde el punto de vista neurológico, un estudio reciente realizado en adultos con *11p15LOM* muestra un cociente intelectual normal, aunque es-

tos pacientes reportan dificultades en sus relaciones sociales y baja autoestima[11].

Los resultados del **tratamiento con rhGH** son heterogéneos, ya que existen pocos estudios con talla final que incluyan sólo pacientes con SRS[3,6,12,13]. La rhGH aumenta la velocidad de crecimiento, aunque la talla final suele ser alrededor de 0,5 DE más baja que en los PEG sin SRS. También aumenta el apetito y el tono muscular, mejorando los episodios de hipoglucemia. La repuesta es mejor en pacientes con mayor afectación del crecimiento[12]. Entre los efectos secundarios se encuentran el aumento de las concentraciones de insulina, el avance madurativo, la adrenarquia precoz y el avance puberal[14,15]. La administración de agonistas de GnRH para frenar la pubertad no ofrece resultados concluyentes.

Las *recomendaciones finales del Consenso* en relación a la administración de rhGH incluyen:

- Inicio precoz del tratamiento (edad, 2-4 años).
- Inicio antes de los 2 años si existe hipoglucemia, malnutrición, hipotonía severa, o el paciente es portador de gastrostomía.
- Dosis inicial: 0,035 mg/Kg/d. Utilizar siempre dosis mínima eficaz.
- Finalizar el tratamiento cuando la velocidad de crecimiento sea inferior a 2 cm/año durante 6 meses, la edad ósea sea superior a 14 años (niñas) o a 17 años (niños).
- Monitorizar las concentraciones séricas de IGF-I e IGFBP3 anualmente. En indicaciones de tratamiento sin déficit de GH existe el riesgo de que estos marcadores se eleven por encima de límites recomendables[3].

El seguimiento prolongado de cohortes de pacientes con SRS bien caracterizados desde el punto de vista molecular, permitirá determinar a largo plazo la evolución endocrino-metabólica de estos pacientes y los efectos de la adición de rhGH.

Referencias bibliográficas

1. Silver HK. Kiyasu W, George Jm Deamer WC. Syndrome of congenital hemihypertrophy, shortness of stature, and elevated urinary gonadotropins. Pediatrics 1953; 12:368-376.

2. Russell A. A syndrome of intra-uterine dwarfism recognizable at birth with cranio-facial dysostosis, disproportionately short arms, and other anomalies (5 examples). Proc R Soc Med 1954; 47:1040-1044.

3. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connel SMl, Salem J, Bliek J, et al. Diagnosis and management of Silver–Russell syndrome: first international consensus statement. Nat Rev Endocrinol 2017; 13:105-124.

4. Geoffron S, Abi Habib W, Chantot-Bastaraud S, Dubern B, Steunou V, Azzi S, et al. Chromosome 14q32.2 imprinted region disruption as an alternative molecular diagnosis of Silver-Russell syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103:2436-2446.

5. Marsaud C, Rossignol S, Tounian P, Netchine I, Dubern B. Prevalence and management of gastrointestinal manifestations in Silver–Russell syndrome. Arch Dis Child 2015; 100:353–358.

6. Smeets CC, Zandwijken GR, Renes JS, Hokken-Koelega AC. Long-term results of GH treatment in Silver–Russell syndrome (SRS): do they benefit the same as non-SRS short-SGA? J Clin Endocrinol Metab 2016; 101:2105–2112.

7. Tanner JM, Lejarraga H, Cameron N. The natural history of the Silver-Russell syndrome: a longitudinal study of thirty-nine cases. Pediatr Res 1975; 9:611-623.

8. Goedegebuure WJ, Smeets CCJ, Renes JS, de Rijke YB, Hokken-Koelega ACS. Gonadal function and pubertal development in patients with Silver-Russell syndrome. Hum Reprod 2018; 33:2122-2130.

9. Searle C, Johnson D. Russel–Silver syndrome: a historical note and comment on an older adult. Am J Med Genet 2016; 170A: 466–470.

10. Ryan TD, Gupta A, Gupta D, Goldenberg P, Taylor MD, Lorts A, Jefferies JL. Dilated cardiomyopathy in a 32-year-old woman with Russell–Silver syndrome. Cardiovasc Pathol 2014; 23:21–27.

11. Burgevin M, Lacroix A, Brown G, Mikaty M, Coutinho V, Netchine I, et al. Intellectual functioning in Silver-Russell syndrome: First study in adults. Appl Neuropsychol Adult 2019; 8:1-12.

12. Toumba M, Albanese A, Azcona C, Stanhope R. Effect of long-term growth hormone treatment on final height of children with Russell-Silver syndrome. Horm Res Paediatr 2010; 74:212-217.

13. Binder G, Liebl M, Woelfle J, Eggermann T, Blumenstock G, Schweizer R. Adult height and epigenotype in children with Silver-Russell syndrome treated with GH. Horm Res Paediatr 2013; 8:193-200.

14. VuHong, T. A., Rossignol, S., Chivu, O., Cabrol, S. & Netchine, I. Aggressive adrenarche in Silver–Russell Syndrome compromises final height despite GH treatment. Horm Res Paediatr 2011; 76 (Suppl. 2):234.

15. Binder G, Schweizer R, Blumenstock G, Ferrand N. Adrenarche in Silver-Russell syndrome: timing and consequences. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102:4100-4108.

Síndrome de Silver-Russell: Aspectos genéticos

Guiomar Pérez de Nanclares, Arrate Pereda Agirre, Yerai Vado Ranedo

Grupo de Investigación en Enfermedades Raras, Laboratorio de (Epi)Genética Molecular, Instituto de Investigación Bioaraba, Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz.

Si bien no hemos de olvidar que el diagnóstico del síndrome de Silver-Russell (SRS) es eminentemente clínico, la identificación de la alteración molecular subyacente permite confirmar este diagnóstico en un 60% de los pacientes[1].

Entre los 4 criterios deben encontrarse la macrocefalia relativa y la frente prominente. Permite el diagnóstico de síndrome de Silver-Russell aunque el estudio genético sea negativo (sensibilidad 98%, especificidad 36%). DE, desviación estándar; SDS (*Z-score*), puntuación normalizada de la DE; PEG, pequeño para la edad gestacional; PC, perímetro craneal; EEII, extremidades inferiores; IMC, índice de masa corporal; SNG, sonda nasogástrica. [Adaptado de: Netchine I, Rossignol S, Dufourg M-N, Azzi S, Rousseau A, Perin L, et al. 11p15 imprinting center region 1 loss of methylation is a common and specific cause of typical Russell-Silver syndrome: clinical scoring system and epigenetic-phenotypic correlations. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:3148-54.].

Diagnóstico molecular

Se recomienda el estudio molecular para SRS en pacientes que tengan 4 o más de los 6 puntos del NHCSS[2]. En ocasiones puntuales con un 3 sobre 6, especialmente cuando el paciente es muy pequeño y uno de los factores negativos es límite (por ej., puede que el perímetro craneal esté muy justo para determinar macrocefalia relativa), se puede valorar solicitar el estudio molecular de SRS. Como curiosidad, en un pequeño grupo de pacientes con asimetría, sin retraso del crecimiento, se han identificado alteraciones en 11p15, a pesar de que estos pacientes no hubiesen alcanzado ni siquiera la puntuación necesaria para el diagnóstico clínico de SRS[3,4]. Pero, en general, en pacientes con puntuación de 3 o menos se recomienda el estudio molecular de otros síndromes[5]. Además, es importante recordar que un resultado molecular positivo para SRS confirma el diagnóstico clínico de SRS, pero un resultado negativo no excluye dicho diagnóstico. Sin embargo, conocer la causa molecular resulta de

utilidad debido a que existe una cierta correlación (epi)genotipo-fenotipo.

Las alteraciones más comunes asociadas al SRS son la pérdida de metilación en el cromosoma 11p15 (30-60% de los pacientes) y disomía uniparental materna del cromosoma 7 (5-10% de los pacientes)[6–8], por lo que es imprescindible realizar su estudio en todos los pacientes con diagnóstico clínico de SRS[5] (Figura 1).

Cromosoma 11p15

La primera evidencia de que la región 11p15 estaba asociada con el SRS fue la identificación de una duplicación de origen materno de esta región cromosómica en pacientes con retraso de crecimiento, y, en cuatro de esos seis pacientes, se observaban rasgos compatibles con Silver-Russell[9]. Por analogía con el síndrome de Beckwith-Wiedemann (cuyas características clínicas son el espejo del SRS), y que también puede deberse a duplicaciones, pero paternas, de esta misma región, se analizó el estado de metilación en los centros de la impronta en 11p15, cuya alteración es la principal causa del BWS.

Así, se averiguó que la desmetilación del centro regulador de la impronta más telomérico o *H19/IGF2: IG*-DMR (región diferencialmente metilada intergénica *H19/IGF2*, antes conocida como IC1, ICR1 y *H19* DMR1) es una causa frecuente del síndrome, entre el 30% y el 60% de los casos[5,8]. Esta hipometilación en *H19/IGF2:* IG-DMR implica una reducción de la expresión paterna de *IGF2* y aumento de la expresión materna de *H19*, lo que conlleva la restricción del crecimiento[10]. Un 15–38% de pacientes con esta alteración en la metilación, presentan MLID o alteración de la metilación mutiloci (*multi-locus imprinting disturbance*), sin que se haya podido establecer su efecto sobre las manifestaciones clínicas[11,12].

Además, es importante destacar que la pérdida de metilación en *H19/IGF2:* IG-DMR habitualmente aparece en mosaico, lo que tiene importantes consecuencias para el asesoramiento genético de esta enfermedad, así como desde el punto de vista clínico, ya que justifica la frecuente presencia de asimetría en el crecimiento (hemihipoplasia) o un cierto grado de expresividad variable de este síndrome, cuya manifestación más llamativa son aquellos casos de gemelos monozigóticos con gran disparidad fenotípica[13].

Asimismo, este mosaicismo puede conllevar que la epimutación no sea detectada en estudios de ADN de células sanguíneas, por lo que podría ser recomendable el estudio de otros tipos de tejidos con diferente origen embrionario (mucosa bucal,…)[5,8].

La identificación de un paciente con síndrome de Silver-Russell debido a una duplicación en 11p15 que afectaba a una región más centromérica[14], llamó la atención sobre esta segunda región en la que se encuentra el gen represor del crecimiento *CDKN1C*, de expresión materna, cuya impronta está controlada por la región *KCNQ1OT1: TSS*-DMR (antes llamada IC2, ICR2, LIT1 o KvDMR1), metilada en el alelo materno. Desde entonces, se han descrito variaciones en el número de copia (CVN, de *copy number variation*), incluyendo duplicaciones afectando a ambas DMRs, deleciones o duplicaciones afectando a una sola de las DMRs de diferente tamaño, localización y origen parental[15,16].

Como hemos visto *CDKN1C* e *IGF2* son dos genes localizados en 11p15 implicados en el crecimiento celular que, al verse afectados, pueden causar SRS. De hecho, se ha descrito una mutación de ganancia de función en *CDKN1C* que, a lo largo de cuatro generaciones, al ser transmitida por la madre, causaba SRS[17], y varias mutaciones de

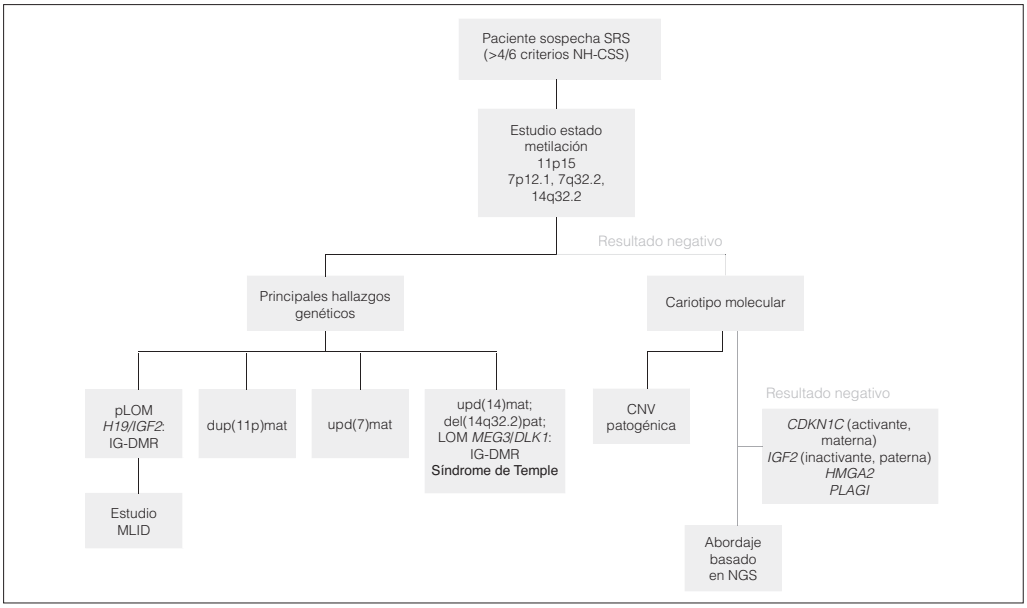


Figura 1. Resumen de las alteraciones moleculares más frecuentes en pacientes con diagnóstico clínico de síndrome de Silver-Russell, indicando su priorización para el estudio.

pérdida de función en *IGF2* de transmisión paterna[18–20].

Cromosoma 7

La primera descripción de disomía materna en el cromosoma 7 [upd(7)mat] asociada con SRS fue en un paciente con talla baja y fibrosis quística cuya mutación aparecía en homocigosis siendo, únicamente, la madre portadora, deduciendo y confirmando mediante microsatélites que había ocurrido una isodisomía materna[21]. Actualmente hay dos regiones candidatas en el cromosoma 7 en las que se han centrado numerosos estudios, aunque por el momento no se han encontrado resultados concluyentes. En la región 7p11.2-p13, donde se localizar el gen *GRB10,* se han descrito duplicaciones asociadas a trastornos del crecimiento y rasgos de Silver-Russell. Por otra parte, hay datos que sugieren la implicación de la región 7q32 en el síndrome, locus donde se localiza MEST/PEG1, al describirse varios casos con disomía uniparental materna restringida a esta región. No obstante, sigue recomendándose el análisis de ambas regiones improntadas *GRB10*: alt-TSS-DMR y *MEST:* alt-TSS-DMR, mediante técnicas que permitan identificar upd(7)mat, epimutaciones y CNVs[5].

Otras causas moleculares infrecuentes asociadas a SRS

Si en un paciente con sospecha clínica de SRS en base al NH-CSS (con puntuación de 4 o más sobre los 6 factores), los estudios moleculares de los cromosomas 7 y 11 son negativos, se pueden considerar otros análisis moleculares.

Primero, existen varias alteraciones cromosómicas en otras regiones de impronta que conllevan manifestaciones clínicas similares al SRS, incluyendo raros casos de

upd(6)mat, upd(16)mat, upd(20)mat, y las ampliamente confirmadas alteraciones en el cromosoma 14q32 (síndrome de Temple)[22]. El síndrome de Temple está causado por upd(14)mat, microdeleciones paternas e hipometilación en *DLK1/GTL2:* IG-DMR (también conocido como *MEG3*-DMR, 14q32 DMR o IG-DMR). Las características clínicas coincidentes con el SRS incluyen PEG, retraso en el crecimiento postnatal, hipotonía, retraso en el desarrollo motor y pubertad temprana[23,24].

Por otra parte, algunos pacientes con 4+ del NHCSS presentan rasgos inusuales en SRS como por ejemplo, retraso más severo en el desarrollo, discapacidad intelectual y/o microcefalia relativa (cuando el perímetro craneal está por debajo del p3 y en las curvas de crecimiento está por debajo de la talla y/o peso en sus curvas respectivas). En estas situaciones, se recomienda el estudio del cariotipo molecular. En este caso es importante tener en cuenta que, aunque tanto el aCGH como el análisis de SNPs permiten la identificación de CNVs, las isodisomías sólo serán detectables si se emplea el segundo[5]. Si se identificara una CNV o una UPD, incluso si el niño presenta algunas características típicas de SRS, el diagnóstico debería ser el de la CNV y no el diagnóstico clínico de SRS. Esto permitirá un manejo clínico más específico para ese niño.

Además, en los últimos años se han identificado mutaciones inactivantes en *HMGA2* y *PLAG1* que conllevan la disminución en la expresión de IGF2 y, por tanto, el desarrollo de SRS[19].

Existen también otros diagnósticos clínicos diferenciales a tener en cuenta, especialmente si el paciente presenta microcefalia relativa, importante retraso en el desarrollo global y/o discapacidad intelectual, ausencia de problemas severos de alimentación, presencia de otras anomalías congénitas, u otros rasgos atípicos para SRS. En ese caso, sería recomendable orientar el estudio molecular más probable.

Correlaciones (Epi)Genotipo-Fenotipo

Se conocen varias correlaciones genotipo-fenotipo en SRS. Los pacientes con pérdida de la metilación en 11p15 suelen tener un menor peso y talla al nacimiento (más del 99% nacen CIR/PEG), la asimetría corporal es más frecuente y presentan más anomalías congénitas que los pacientes con upd(7)mat y con SRS clínico. Algunos pacientes con upd(7)mat no nacen PEG, pero tienen una caída inmediata tanto en las curvas de peso como de talla tras el nacimiento. Además, presentan con mayor frecuencia que otros pacientes SRS problemas neurocognitivos (incluyendo trastornos del espectro autista y retraso en el habla)[5,8].

Los pacientes con duplicaciones en 11p15 que incluyen *H19/IGF2:* IG-DMR y *KCNQ1OT1:* TSS-DMR presentan fenotipo SRS pero, por lo general, sin asimetría y con mayor probabilidad de retraso en el desarrollo. De 15 pacientes con este tipo de alteración, 4 presentaron pérdida auditiva[5,8].

A pesar de que el número de casos con alteraciones en la secuencia de *IGF2*, *HMGA2* y *PLAG1* son pocos, se han establecido algunas correlaciones: ninguno de los pacientes presenta asimetría corporal (como es esperables en alteraciones no epigenéticas) y sí importantes dificultades para la alimentación, requiriendo soporte nutricional con alimentación artificial y/o estimulación del apetito. El peso y la talla al nacimiento se ven más afectados en portadores de alteración en *IGF2* y *HMGA2*, respectivamente, con un menor efecto en los pacientes con mutación en *PLAG1*. De igual forma, la macrocefalia relativa era

más pronunciada en los pacientes con mutación en *IGF2*[19].

Asesoramiento genético

Para establecer un correcto riesgo de recurrencia y de transmisión, es esencial establecer cuál es la causa molecular subyacente en cada paciente.

Tanto el riesgo de recurrencia como el riesgo de transmisión en pacientes con hipometilación en 11p15 es bajo. La pérdida de metilación en 11p15 aparece habitualmente en mosaico, lo cual se considera indicativo de un error epigenético que se produce de forma postcigótica, por lo que difícilmente será transmisible[8]. Sólo se han descrito dos parejas de hermanos con recurrencia de la hipometilación, supuestamente debidos a mosaicismo germinal, y una aparente transmisión vertical de padre a hija por causas no aclaradas[25]. Sin embargo no hemos de olvidar que, en ocasiones, la alteración de la metilación es debido a CNVs en la región 11p15 heredadas de la madre, con un posible riesgo de recurrencia del 50%[5].

En los pacientes con SRS y MLID, es posible que exista un gen en *trans* responsable de esta alteración de la metilación *multiloci*, por lo que podría existir un potencial riesgo de recurrencia. Sin embargo, hasta la fecha este posible gen (o genes) no ha sido identificado.

Hay muy pocos datos sobre el riesgo de transmisión y de recurrencia en familias con pacientes con SRS causado por upd(7)mat, pero si el cariotipo del paciente es normal, se considera que estos riesgos son bajos[5].

En cuanto a las variantes puntuales, las alteraciones en *CDKN1C, IGF2, HMGA2 y PLAG1* pueden ser heredadas. El efecto de estas variantes depende del progenitor del que es heredada. Así, el SRS estará causado por mutaciones de ganancia de función en *CDKN1C* en el alelo materno, mutaciones de pérdida de función en *IGF2* de origen paterno[5], y mutaciones inactivantes con herencia autosómica dominante en *HMGA2* y *PLAG1*[19]. En estas familias el riesgo de recurrencia puede ser del 50% y, por tanto, el estudio genético debe ofertarse a ambos progenitores y los resultados ser discutidos con un genetista.

Referencias bibliográficas

1. Netchine I, Rossignol S, Dufourg M-N, Azzi S, Rousseau A, Perin L, et al. 11p15 imprinting center region 1 loss of methylation is a common and specific cause of typical Russell-Silver syndrome: clinical scoring system and epigenetic-phenotypic correlations. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:3148–54.

2. Azzi S, Salem J, Thibaud N, Chantot-Bastaraud S, Lieber E, Netchine I, et al. A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypical-genotypical correlations in Silver-Russell syndrome. J Med Genet. 2015;52:446–53.

3. Wakeling EL, Amero SA, Alders M, Bliek J, Forsythe E, Kumar S, et al. Epigenotype-phenotype correlations in Silver-Russell syndrome. J Med Genet. 2010;47:760–8.

4. Russo S, Calzari L, Mussa A, Mainini E, Cassina M, Di Candia S, et al. A multi-method approach to the molecular diagnosis of overt and borderline 11p15.5 defects underlying Silver-Russell and Beckwith-Wiedemann syndromes. Clin Epigenetics. 2016;8:23.

5. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Bliek J, et al. Diagnosis and management of Silver-

Russell syndrome: first international consensus statement. Nat Rev Endocrinol. 2017;13:105–24.

6. Eggermann T, Perez de Nanclares G, Maher ER, Temple IK, Tümer Z, Monk D, et al. Imprinting disorders: a group of congenital disorders with overlapping patterns of molecular changes affecting imprinted loci. Clin Epigenetics. 2015;7.

7. Eggermann T, Buiting K, Temple IK. Clinical utility gene card for: Silver-Russell syndrome. Eur J Hum Genet. 2011;19.

8. Eggermann T, Begemann M, Binder G, Spengler S. Silver-Russell syndrome: genetic basis and molecular genetic testing. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:19.

9. Eggermann T, Meyer E, Obermann C, Heil I, Schüler H, Ranke MB, et al. Is maternal duplication of 11p15 associated with Silver-Russell syndrome? J Med Genet. 2005;42:e26.

10. Gicquel C, Rossignol S, Cabrol S, Houang M, Steunou V, Barbu V, et al. Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome. Nat Genet. 2005;37:1003–7.

11. Azzi S, Rossignol S, Steunou V, Sas T, Thibaud N, Danton F, et al. Multilocus methylation analysis in a large cohort of 11p15-related foetal growth disorders (Russell Silver and Beckwith Wiedemann syndromes) reveals simultaneous loss of methylation at paternal and maternal imprinted loci. Hum Mol Genet. 2009;18:4724–33.

12. Eggermann T, Heilsberg A-K, Bens S, Siebert R, Beygo J, Buiting K, et al. Additional molecular findings in 11p15-associated imprinting disorders: an urgent need for multi-locus testing. J Mol Med (Berl). 2014;92:769–77.

13. Bailey W, Popovich B, Jones KL. Monozygotic twins discordant for the Russell-Silver syndrome. Am J Med Genet. 1995;58:101–5.

14. Schönherr N, Meyer E, Roos A, Schmidt A, Wollmann HA, Eggermann T. The centromeric 11p15 imprinting centre is also involved in Silver-Russell syndrome. J Med Genet. 2007;44:59–63.

15. Begemann M, Spengler S, Gogiel M, Grasshoff U, Bonin M, Betz RC, et al. Clinical significance of copy number variations in the 11p15.5 imprinting control regions: new cases and review of the literature. J Med Genet. 2012;49:547–53.

16. Heide S, Chantot-Bastaraud S, Keren B, Harbison MD, Azzi S, Rossignol S, et al. Chromosomal rearrangements in the 11p15 imprinted region: 17 new 11p15.5 duplications with associated phenotypes and putative functional consequences. J Med Genet. 2018;55:205–13.

17. Brioude F, Oliver-Petit I, Blaise A, Praz F, Rossignol S, Le Jule M, et al. CDKN1C mutation affecting the PCNA-binding domain as a cause of familial Russell Silver syndrome. J Med Genet. 2013;50:823–30.

18. Begemann M, Zirn B, Santen G, Wirthgen E, Soellner L, Büttel H-M, et al. Paternally Inherited IGF2 Mutation and Growth Restriction. N Engl J Med. 2015;373:349–56.

19. Abi Habib W, Brioude F, Edouard T, Bennett JT, Lienhardt-Roussie A, Tixier F, et al. Genetic disruption of the oncogenic HMGA2-PLAG1-IGF2 pathway

causes fetal growth restriction. Genet Med. 2018;20:250–8.

20. Masunaga Y, Inoue T, Yamoto K, Fujisawa Y, Sato Y, Kawashima-Sonoyama Y, et al. IGF2 Mutations: Report of Five Cases, Review of the Literature, and Comparison with H19/IGF2:IG-DMR Epimutations. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Sep 23. pii: dgz034. doi: 10.1210/clinem/dgz034. [Epub ahead of print]

21. Voss R, Ben-Simon E, Avital A, Godfrey S, Zlotogora J, Dagan J, et al. Isodisomy of chromosome 7 in a patient with cystic fibrosis: could uniparental disomy be common in humans? Am J Hum Genet. 1989;45:373–80.

22. Tümer Z, López-Hernández JA, Netchine I, Elbracht M, Grønskov K, Gede LB, et al. Structural and sequence variants in patients with Silver-Russell syndrome or similar features—Curation of a disease database. Hum Mutat. 2018;39:345–64.

23. Kagami M, Mizuno S, Matsubara K, Nakabayashi K, Sano S, Fuke T, et al. Epimutations of the IG-DMR and the MEG3-DMR at the 14q32.2 imprinted region in two patients with Silver-Russell Syndrome-compatible phenotype. Eur J Hum Genet. 2015;23:1062-7.

24. Ioannides Y, Lokulo-Sodipe K, Mackay DJG, Davies JH, Temple IK. Temple syndrome: improving the recognition of an underdiagnosed chromosome 14 imprinting disorder: an analysis of 51 published cases. J Med Genet. 2014;51:495–501.

25. Bartholdi D, Krajewska-Walasek M, Ounap K, Gaspar H, Chrzanowska KH, Ilyana H, et al. Epigenetic mutations of the imprinted IGF2-H19 domain in Silver-Russell syndrome (SRS): results from a large cohort of patients with SRS and SRS-like phenotypes. J Med Genet. 2009;46:192–7.

Hiperinsulinismo neonatal congénito. Aspectos genéticos

Rosa Martínez Salazar, Amaia Vela Desojo, Luis Castaño González

Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Hospital Universitario Cruces, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), CIBERDEM, CIBERER.

Introducción

El **hiperinsulinismo congénito** (HC) es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en el recién nacido y la infancia. Se produce debido a una secreción inapropiada y excesiva de insulina por las células beta pancreáticas, de manera independiente a los niveles sanguíneos de glucosa. Es un factor importante de riesgo de daño cerebral y de la consiguiente alteración en el desarrollo psicomotor del niño. Un diagnóstico rápido y un tratamiento adecuado pueden prevenir complicaciones como la epilepsia, retraso mental o parálisis cerebral.

Las formas congénitas son muy heterogéneas desde el punto de vista etiológico, clínico e histológico y su prevalencia varía de unas zonas a otras. Así, mientras que en el norte de Europa se ha estimado una prevalencia de 1:40.000-50.000 nacidos vivos, ésta aumenta de forma importante en zonas endogámicas como en Arabia Saudí (1:2675) o en el centro de Finlandia (1:3200).

Se trata de un **trastorno genético** con la implicación de diferentes genes que tienen en común provocar una alteración en la secreción de la insulina y en la homeostasis de la glucemia.

Etiopatogenia

La secreción de insulina está regulada por factores nutricionales, hormonales, metabólicos y nerviosos. Cuando aumenta la glucemia, la glucosa entra en la célula β pancreática a través de un transportador de glucosa (GLUT2), comienza a metabolizarse y en este primer paso participa la glucoquinasa (GCK), conocida como el "sensor de glucosa", que la fosforila a glucosa-6-fosfato (G6P). Después de los procesos de la glucólisis y eventos mitocondriales (ciclo de Krebs), aumenta el *ratio* ATP/ADP que conlleva el cierre de los canales potasio dependientes de ATP (K_{ATP}), lo que provoca la despolarización de la membrana plasmática y la apertura de canales de calcio (Ca^{2+}) dependientes de voltaje, el aumento del calcio intrace-

lular y la secreción de insulina por exocitosis.

En condiciones normales, cuando los niveles de glucemia descienden (ayuno) disminuye la secreción de insulina hasta niveles mínimos. Sin embargo, en pacientes con hiperinsulinismo esta relación entre los niveles glucémicos/niveles de insulina se encuentra alterada. El aumento de la secreción de insulina, produce un aumento en la captación de glucosa por los tejidos sensibles (músculo, tejido adiposo o hígado), una inhibición de la glucogenólisis, de la neoglucogénesis, de la lipólisis y de la cetogénesis, lo que conduce a una hipoglucemia, tanto en ayunas como postprandial.

Existen diferentes mecanismos causantes del hiperinsulinismo congénito asociados a trastornos en distintos genes implicados en el proceso de secreción de insulina y en el metabolismo hidrocarbonado y que incluyen alteraciones en los canales de K_{ATP} (canalopatías) o alteraciones en el metabolismo intermediario de la glucosa u otros factores relacionados con la producción de ATP (metabolopatías).

Trastornos genéticos / moleculares

Durante las dos últimas décadas se han dado importantes avances en el conocimiento de las bases moleculares implicadas en la patogenia del hiperinsulinismo congénito. Se conoce la causa genética de al menos el 50% de los casos descritos de HC, habiéndose relacionado hasta el momento con defectos en 14 genes que juegan un papel importante en la regulación de la secreción de insulina en las células β pancreáticas. La causa genética es desconocida todavía en el 50% de los casos lo que sugiere que otros genes implicados están por descubrir.

Las mutaciones más frecuentemente asociadas al HC se producen en los genes *ABCC8* y *KCNJ11*. Por otra parte, alteraciones en el metabolismo intermediario de la glucosa por mutaciones en el gen de la glutamato deshidrogenasa (*GLUD1*), segunda causa en frecuencia de HC, o en el gen de la glucoquinasa, y menos frecuentemente mutaciones en otros genes: *HADH, SLC16A1, HNF1A, HNF4A, UCP2, HK1, PMM2, PGM1 FOXA2, CACNA1D,* están implicadas en la patogenia del hiperinsulinismo.

Además, el HC se puede diferenciar **según su histología** en:

1. **Formas difusas:** El patrón de islote pancreático está conservado, pero existe una importante actividad de la célula β, con abundante citoplasma y núcleos anormalmente grandes. Afecta a todo el páncreas. La causa más común son mutaciones recesivas o dominantes en los genes *ABCC8 y KCNJ11,* así como mutaciones en *GCK*, *GLUD1* y *HADH*.

2. **Formas focales:** Implica un área limitada del páncreas. La hiperactividad de las células β están circunscritas a una zona diferenciada generalmente de 2-10 mm de diámetro, aunque pueden ser mayores en ocasiones. El foco está pobremente diferenciado por lo que en caso de cirugía hay que resecar un margen de seguridad. Esta forma de hiperinsulinismo es esporádica y se asocia con 2 eventos independientes, una mutación germinal de origen paterno en los genes *ABCC8* o *KCNJ11* y pérdida somática del alelo 11p materno en la región del páncreas con la lesión focal.

3. **Formas atípicas:** Recientemente se ha descrito una forma de HI focal que

consiste en un mosaicismo morfológico de las células del islote, de forma que coexisten dos tipos anormales de islotes (islotes grandes con núcleos ocasionalmente alargados e islotes encogidos con núcleos pequeños) en una región limitada del páncreas de forma similar a las formas focales. Se desconoce la causa genética.

Formas monogénicas del HC

Alteraciones en los canales de K_{ATP}

Los canales de potasio sensibles a ATP (K_{ATP}) son octámeros formados por 4 subunidades Kir6.2, codificadas por el gen *KCNJ11* y 4 subunidades SUR1 codificadas por el gen *ABCC8*, ambos genes localizados en el brazo corto del cromosoma 11 (11p15.1). Las mutaciones inactivantes en los genes *ABCC8* y *KCNJ11* son la causa más frecuente de HC y pueden ser recesivas o dominantes.

Las **mutaciones inactivantes en *ABCC8* o *KCNJ11* recesivas** en línea germinal**,** en homocigosis o en heterocigosis compuesta, implican defectos en la biosíntesis y/o en el *turnover* de los canales K_{ATP}, en el tráfico del canal desde el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi hacia la membrana plasmática, lo que implica una pérdida de los canales en la membrana plasmática o bien canales disfuncionales. Generalmente estas mutaciones recesivas causan un HC severo, no responden al tratamiento con diazóxido y en la mayoría de los casos son formas difusas. No obstante, hay descritos casos recesivos con buena respuesta al diazoxido.

Sin embargo, una **mutación en línea germinal en *ABCC8/KCNJ11* en el alelo heredado del padre** (monoalélica) y la **pérdida específica en el tejido** pancreático de la región 11p15 **del alelo materno** (pérdida de heterocigosidad), conlleva una duplicación compensatoria del cromosoma paterno dando lugar a una isodisomía uniparental paterna (UPD) en la lesión focal y a la aparición de una hiperplasia localizada, característica de las formas focales. La región 11p15.5 está sujeta a *imprinting*, e incluye varios genes de expresión monoalélica materna, los genes supresores tumorales *H19 y CDKN1C* y genes de expresión monoalélica paterna, gen *IGF2*. El desequilibrio entre los genes improntados, la reducción de los supresores tumorales que sólo expresa el cromosoma materno y que impedirían la hiperplasia, en conjunción con la expresión del factor de crecimiento autocrino IGF2, que sólo expresa el cromosoma paterno y que promueve el sobrecrecimiento, conlleva un aumento de la proliferación de las células β en forma de hiperplasia adenomatosa focal que no se observa en la forma difusa. La probabilidad de que este evento somático ocurra en el feto portador de una mutación en heterocigosis en *ABCC8/KCNJ11* de origen paterno es de aproximadamente el 1%.

Se han descrito **mutaciones dominantes inactivantes en heterocigosis en *ABCC8* o en *KCNJ11***, que conllevan un cuadro de HC. A pesar del carácter difuso de la enfermedad, tienen un fenotipo más leve, con inicio más tardío de la enfermedad, buena respuesta a diazóxido, pueden ser HC transitorios y progresar a diabetes en la edad adulta. Aunque también se han descrito casos con un fenotipo más severo, que han requerido pancreatectomía, y que no responden al diazóxido, por lo que la presentación clínica de las mutaciones dominantes en los canales de K_{ATP} es variable.

Mutaciones dominantes activantes en *GLUD1*

Las mutaciones en heterocigosis activantes en el gen *GLUD1* son la segunda causa

más común de HC. El gen *GLUD1*, codifica la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH). Estas mutaciones causan un tipo de HC, con un patrón histológico difuso, en el que los niños afectos presentan hipoglucemias recurrentes provocadas por el ayuno o por ingestas ricas en proteínas, junto con valores elevados de amonio persistentes en plasma, de ahí que se le conozca como Síndrome de hiperinsulinismo/hiperamonemia (HI/HA). Recientemente se ha observado también en pacientes con niveles normales de HA, por lo que se recomienda el análisis de *GLUD1* en pacientes con HC y leucinsensibles aún en ausencia de HA elevado. Los pacientes con mutaciones en *GLUD1* presentan hipoglucemias de comienzo tardío que frecuentemente no se diagnostican hasta pasados meses e incluso años, tienen un alto riesgo de epilepsia y responden al diazóxido. La herencia es autosómica dominante, aunque la mayoría de los casos descritos de HI/HA (70%) ocurren *de novo*.

Mutaciones dominantes activantes en el gen de la glucoquinasa

Las mutaciones activantes en heterocigosis en el gen de la glucoquinasa (*GCK)* dan lugar a HC, son raras, tienen herencia dominante y dan un patrón histológico difuso. El fenotipo clínico que presentan los pacientes con mutaciones activadoras en *GCK* abarca un amplio espectro, desde una leve hipoglucemia asintomática hasta pérdida de consciencia y convulsiones, incluso dentro de una familia que presenta la misma mutación. La edad de presentación es variable desde el periodo neonatal, en la infancia e incluso hasta en el adulto. La respuesta al tratamiento también es variable, mientras que algunos pacientes responden bien al diazóxido, otros fenotipos más severos requieren octeotrido e incluso pancreatectomía parcial.

Mutaciones recesivas en HADH

La 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa (HADH), antes llamada SCHAD (3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta), está codificada por el gen *HADH y* cataliza la penúltima reacción de la β-oxidación mitocondrial de ácidos grasos, así como la regulación inhibitoria de GDH. *Las m*utaciones de pérdida de función del gen *HADH* están asociadas con HC, son raras y se trasmiten con patrón autosómico recesivo.

La presentación clínica varía desde hipoglucemias leves de inicio tardío hasta cuadros más severos de hipoglucemia neonatal. El HC por mutaciones en *HADH* responde al tratamiento con diazóxido. Los marcadores bioquímicos clásicos de la deficiencia de HADH además del HC es un aumento de los niveles plasmáticos de 3-hidroxibutirilcarnitina y de 3-hidroxiglutarato en orina, sin embargo, estudios recientes también describen casos con niveles normales de estos metabolitos, además de sensibilidad a proteína como en pacientes con mutaciones en *GLUD1*.

Mutaciones dominantes en *SLC16A1*

Mutaciones en el gen *SLC16A1* pueden causar hiperinsulinismo inducido por ejercicio, un trastorno hereditario muy poco común que se caracteriza por la secreción inadecuada de insulina que conduce a hipoglucemia después del ejercicio anaeróbico. Se han identificado mutaciones en la región reguladora del gen *SLC16A1* en varios casos pertenecientes a 3 familias.

El gen *SLC16A1* codifica para una proteína transportadora de membrana denominada transportador de monocarboxilatos 1 (MCT1) que participa en el movimiento de lactato y piruvato a través de las membranas celulares. Los pacientes con esta alteración de carácter dominante, responden

parcialmente al diazóxido y tienen un patrón histológico difuso.

Mutaciones dominantes en *HNF4A* y *HNF1A*

Los genes *HNF4A* y *HNF1A*, codifican los factores de transcripción nuclear 4α (HNF4α) y 1α (HNF1α) respectivamente, que regulan diversos genes clave implicados en la secreción de la insulina estimulada por glucosa. Mutaciones dominantes inactivantes en heterocigosis en estos genes pueden causar HC en algunos pacientes.

Mutaciones en heterocigosis en *HNF4A* pueden causar hipoglucemias e hiperinsulinismo neonatal de carácter transitorio o permanente, asociadas a macrosomía al nacimiento, buena respuesta al diazóxido y una historia familiar de MODY1. Aproximadamente el 50% de los recién nacidos con mutaciones en *HNF4A* son macrosómicos, lo que sugiere un aumento en la secreción de insulina en el útero.

Aunque la mayoría de pacientes con *HNF4A* presenta HC aislado, se ha descrito algún caso más complejo con hiperinsulinismo, tubulopatía renal tipo Fanconi y defectos en el metabolismo del glucógeno hepático.

Se ha descrito que mutaciones en *HNF1A* pueden causar hiperinsulinismo en la edad temprana y diabetes monogénica en la edad adulta, de manera similar al fenotipo asociado a mutaciones en *HNF4A*. El hiperinsulinismo es de presentación más tardía, responde al diazóxido y remite a lo largo de los años.

Mutaciones inactivantes en heterocigosis en *UCP2*

El gen *UCP2* codifica la proteína desacoplante mitocondrial 2 que forma parte de una gran familia de proteínas transportadoras mitocondriales de la membrana interna. Aunque la función de UCP2 sigue siendo controvertida, se propone a UCP2 como un regulador negativo de la secreción de insulina.

Se han identificado mutaciones en heterocigosis en el gen *UCP2* de pérdida de función en 10 pacientes con HC, aunque recientemente se ha cuestionado su papel como causa de HC debido a la identificación de una alta prevalencia de las variantes de *UCP2* en estudios poblacionales, por lo que son necesarios más estudios para entender el papel que juega *UCP2* en el HC.

Mutaciones en *HK1*

El gen *HK1* codifica para la enzima hexoquinasa 1 que tiene una alta afinidad por la glucosa. La cataliza la fosforilación de la glucosa y su expresión en las células beta pancreáticas está silenciada. Variantes dominantes, con ganancia de función, en las zonas no codificantes de HK1 se han asociado con HC en una familia con cuatro generaciones de HC.

Mutaciones en *PGM1*

La fosfoglucomutasa 1 (*PGM1)* cataliza la conversión reversible de glucosa-6-fosfato en glucosa-1-fosfato, esencial en el metabolismo del glicógeno. Las mutaciones inactivantes recesivas del gen PGM1 causan un trastorno raro con un amplio espectro de características fenotípicas que involucran úvula bífida o paladar hendido al nacer, hepatomegalia, retraso del crecimiento, miocardiopatía dilatada, debilidad muscular e hipoglucemia. Los niños afectados tienen hipoglucemia cetósica en ayunas y hipocetósica posprandial debido a un defecto en la glicosilación de SUR1.

Mutaciones en *PMM2*

El gen de la fosfomannomutasa 2 (*PMM2*) codifica una enzima clave en la glicosila-

ción y la desglicosilación en las células beta pancreáticas. Se ha descrito recientemente que una mutación recesiva en la región promotora del gen *PMM2* (c.-167G>T) se asocia con HC y enfermedad poliquística renal. Todos los pacientes afectados tienen riñones multiquísticos agrandados con HC sensible al diazóxido que generalmente se presenta con convulsiones hipoglucémicas en la infancia tardía, sin evidencia de deterioro neurológico.

Mutaciones en *CAANA1D*

El gen *CACNA1D* codifica la subunidad α del canal de calcio dependiente de voltaje tipo L y papel clave en la secreción de insulina de las células β pancreáticas. Se ha descrito un caso con una mutación activante en este gen, con un HC sensible al diazóxido y con defectos cardíacos en un bebé macrosómico.

Mutaciones en *FOXA2*

Se ha descrito recientemente un caso con mutación en el gen *FOXA2*, presentaba hipopituitarismo, hiperinsulinismo y anomalías en los órganos derivadas del endodermo. Sin embargo, el vínculo directo entre HC y la mutación en *FOXA2* no ha sido probado.

Formas sindrómicas del HC

Se ha observado también hiperinsulinismo con hipoglucemia en algunos síndromes de sobrecrecimiento pre y postnatal, como el síndrome de Beckwith-Wiedemann, el síndrome de Sotos o el síndrome de Simpson-Golabi-Behmel, y en cuadros de retraso de crecimiento postnatal como el síndrome de Kabuki, o síndrome de Costello. El mecanismo de estos hiperinsulinismos no está totalmente definido, aunque en los últimos años éste se empieza a clarificar. Así, en el síndrome de Beckwith-Wiedemann, ocurre hipoglucemia por hiperinsulinismo en el 50% de los casos; y parece relacionada con el trastorno genético asociado al síndrome que incluye alteración del *imprinting* en la región 11p15, área en la que también se localizan los genes que codifican para los canales K_{ATP}. Por otra parte, existen formas muy raras de hipoglucemia por hiperinsulinismo asociada a trastornos en la homeostasis del calcio intracelular, como es el síndrome de Timothy, en el que se han detectado mutaciones en el gen *CACNA1C*, que codifica para los canales de calcio, o episodios de hipoglucemia con hiperinsulinismo en el curso clínico de tirosinemia tipo 1, asociado a una hiperplasia de células β con aumento en la producción de insulina. Por otra parte, deleciones de la región 11p15, que incluyen el gen *ABCC8,* se han asociado con hiperinsulinismo con hipoglucemia en cuadros como el síndrome de Usher (por deleciones de genes contiguos en 11p15).

Bibliografía

1. Bellanné-Chantelot C, Saint-Martin C, Ribeiro MJ, Vaury C, Verkarre V, Arnoux JB, Valayannopoulos V, Gobrecht S, Sempoux C, Rahier J, Fournet JC, Jaubert F, Aigrain Y, Nihoul-Fékété C, de Lonlay P. ABCC8 and KCNJ11 molecular spectrum of 109 patients with diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism. J Med Genet 2010; 47(11):752-9.

2. Cabezas OR, Flanagan SE, Stanescu H, et al. Polycystic kidney disease with hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a promoter mutation in phosphomannomutase 2. J Am Soc Nephrol 2017;28(8):2529e39.

3. Colclough K, Bellanne-Chantelot C, Saint-Martin C, Flanagan SE, Ellard S. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nucle-

ar factor 1 alpha and 4 alpha in maturity-onset diabetes of the young and hyperinsulinemic hypoglycemia. Hum Mutat 2013; 34(5):669-85.

4. Flanagan SE, Vairo F, Johnson MB, et al. A CACNA1D mutation in a patient with persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia, heart defects, and severe hypotonia. Pediatr Diabetes 2017;18(4):320e3.

5. Galcheva S, Al-Khawaga S, Hussain K. Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018;32(4):551-573.

6. Giri D, Vignola ML, Gualtieri A, et al. Novel FOXA2 mutation causes hyperinsulinism, hypopituitarism with craniofacial and endoderm-derived organ abnormalities. Hum Mol Genet 2017;26:4315e26.

7. Hussain K. Mutations in pancreatic ß-cell Glucokinase as a cause of hyperinsulinaemic hypoglycaemia and neonatal diabetes mellitus. Rev Endocr Metab Disord 2010; 11(3):179-83.

8. Kapoor RR, Flanagan SE, Arya VB, Shield JP, Ellard S, Hussain K. Clinical and molecular characterisation of 300 patients with congenital hyperinsulinism. Eur J Endocrinol. 2013;168(4):557-64.

9. Kapoor RR, Flanagan SE, James CT, McKiernan J, Thomas AM, Harmer SC, Shield JP, Tinker A, Ellard S, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia and diabetes mellitus due to dominant ABCC8/KCNJ11 mutations. Diabetologia. 2011; 54(10):2575-83.

10. Martínez R, Fernández-Ramos C, Vela A, Velayos T, Aguayo A, Urrutia I, Rica I, Castaño L; Spanish Congenital Hyperinsulinism Group. Clinical and genetic characterization of congenital hyperinsulinism in Spain. Eur J Endocrinol. 2016;174(6):717-26.

11. Martínez R, Gutierrez-Nogués Á, Fernández-Ramos C, Velayos T, Vela A; Spanish Congenital Hyperinsulinism Group, Navas MÁ, Castaño L. Heterogeneity in phenotype of hyperinsulinism caused by activating glucokinase mutations: a novel mutation and its functional characterization. Clin Endocrinol (Oxf). 2017;86(6):778-783.

12. Palladino AA, Stanley CA. The hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. Rev Endocr Metab Disord 2010; 11(3):171-8.

13. Pinney SE, Ganapathy K, Bradfield J, et al. Dominant form of congenital hyperinsulinism maps to HK1 region on 10q. Horm Res Paediatr 2013;80:18e27.

14. Pinney SE, MacMullen C, Becker S, Lin YW, Hanna C, Thornton P et al. Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutations. J Clin Invest 2008; 118:2877-86.

15. Rosenfeld E, Ganguly A, De Leon DD. Congenital hyperinsulinism disorders: Genetic and clinical characteristics. Am J Med Genet Part C. 2019;1-11.

16. Snider KE, Becker S, Boyajian L, Shyng SL, MacMullen C, Hughes N, Ganapathy K, Bhatti T, Stanley CA, Ganguly A. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(2):E355-63.

17. Stanescu DE, Hughes N, Kaplan B, Stanley CA, De León DD. Novel presentations of congenital hyperinsulinism due to mutations in the MODY genes: HNF1A and HNF4A. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(10):E2026-30.

18. Tegtmeyer LC, Rust S, van Scherpenzeel M, et al. Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency. N Engl J Med 2014;370:533e42.

Hiperinsulinismo neonatal congénito. Aspectos clínicos y manejo

Luis Salamanca Fresno

Servicio de Endocrinología Pediátrica,Hospital Universitario La Paz. Madrid.

El hiperinsulinismo congénito es un trastorno genético caracterizado por una secreción inapropiada de insulina para la glucemia sanguínea resultando en hipoglucemias severas y recurrentes con posible repercusión neurológica futura[1].

El término nesidioblastosis ha dejado de utilizarse dado que la imagen anatomopatológica de gran abundancia de islotes muy grandes y la presencia de células endocrinas en continuidad con el epitelio ductal ha sido visto en páncreas normales en menores de dos años.

Constituye la causa más frecuente de hipoglucemia en período neonatal e infancia temprana.

La incidencia se estima en 1/50.000 recién nacidos vivos y alcanza cifras de 1/2500 RNV en países con alta consanguinidad como Arabia Saudí.

Los criterios diagnósticos incluyen hipoglucemias severas (glucemia plasmática <50) asociado a cuerpos cetónicos negativos, ácidos grasos libres disminuidos, aumento de las necesidades de glucosa (>8-10 mg/kg/min) y respuesta >30 mg/dL en el test de glucagón.

Se clasifica en base a:

- Duración:
  - » Transitorio: Varios días/semanas[2].
    - º Pequeño para edad gestacional.
    - º Distrés fetal agudo.
    - º Diabetes gestacional.
  - » Persistente.

- Asociaciones:
  - » Aislado: El más frecuente.
  - » Síndrome genético:
    - º Beckwith-Wiedemann.
    - º Sotos.
    - º Kabuki.
    - º Perlman etc.

La clínica es diferente según la edad de presentación: Las hipoglucemias son más

leves a más edad y pudiendo pasar desapercibidas.

1. Neonato: Presenta la mayor severidad en su presentación.
   - Hipoglucemias extremadamente bajas (< 18 mg/dL).
   - En ayunas/postprandiales.
   - Macrosomía neonatal.
   - El 50% debuta en forma de crisis convulsivas.
   - Otros:
     - » Movimientos anómalos (temblores).
     - » Hipotonía.
     - » Cianosis.
     - » Hipotermia.
     - » Episodio aparentemente letal.
     - » Asintomáticas.
   - Hepatomegalia leve.

2. 1-20 meses: El 50% de los pacientes debutan en forma de **crisis** convulsivas y no siempre tienen antecedente de macrosomía neonatal.

3. > 20 meses: síntomas adrenérgicos y neuroglucopénicos.

En cuanto al abordaje diagnóstico/terapéutico hay que destacar fundamentalmente dos formas de presentación morfológica indistinguibles clínicamente: las formas focales (más frecuentes representando 55-60% de los casos) y las formas difusas en las que todo el páncreas produce inapropiadamente insulina.

El 18F-fluoro-L-DOPA PET-CT ha supuesto una herramienta imprescindible en la diferenciación entre formas focales y difusas junto con el análisis molecular. Esta técnica aprovecha la característica de las células neuroendocrinas de captar y descarboxilar precursores de aminas tales como L-DOPA o 5-hidroxitriptófano y almacenar sus aminas biogénicas (dopamina y serotonina).

El tratamiento tiene como objetivo mantener los niveles de glucosa por encima de 70 mg/dL. El tratamiento dietético se calcula según al menos la tasa fisiológica de producción hepática de glucosa siendo en el neonato: 8-10 mg/kg/min y en el niño mayor 5-7 mg/kg/min[3]. Los aportes de hidratos de carbono se pueden administrar vía enteral con tomas fraccionadas (lactancia +/- dextrinomaltosa) o bien NEDC: Dextrosa 20% (5-10 mg/kg/min). Es también muy frecuente que precisen aporte intravenoso precisando catéteres venosos centrales por la elevada osmolaridad que requieren[4].

El tratamiento farmacológico incluye las siguientes opciones terapéuticas:

1. Diazóxido: constituye la primera línea de tratamiento del hiperinsulinismo congénito inhibiendo la despolarización de la membrana de las células beta del páncreas. La dosis oscila entre 5-20 mg/kg/día cada 8-12 h VO. Como efectos adversos más frecuentes destacan: retención de sodio y agua, edema, HTP, fallo cardíaco (suele precisar asociar hidroclorotiazida), neutropenia, hipertricosis y trombocitopenia[5].

2. Análogos de somatostatina: nos centramos en el octreótido[6] ya que hay menos experiencia con los análogos de acción larga[7]. La dosis de octreótido varía entre 5-40 mcg/kg/día continuo o cada 6-8 horas SC. Incrementa rápidamente la glucemia, pero en 48 horas puede disminuirla. Como efectos secundarios destacan vómitos, diarrea, distensión abdominal, barro biliar o cálculos y sobre todo taquifilaxia[6].

3. Otros tratamientos:
   - Sirolimu[8]: inhibidor de *mTOR*.
   - Bloqueantes de los canales de cal-

cio: dosis: 0,5-2 mg/kg/día. Poca experiencia en niños.
- Glucagón para baches hipoglucémicos.
- Glucocorticoides: sólo útiles a corto plazo.

El tratamiento quirúrgico se reserva para casos de ineficacia/resistencia al tratamiento dietético/médico (Figura 1). El tipo de cirugía depende del grado de afectación morfológica:

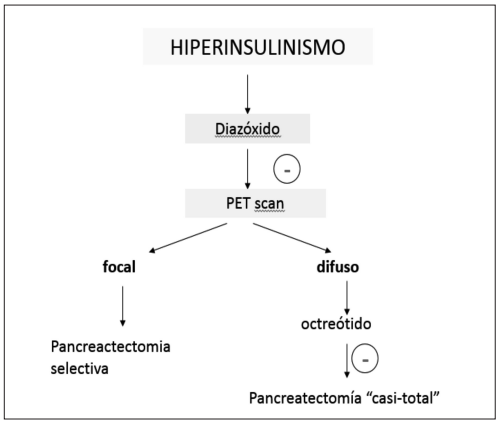


Figura 1.

- Hiperinsulinismo focal: pancreatectomía parcial selectiva[9].
  - » Constituye el 40% de las cirugías.
  - » Macroscópicamente el tejido afecto no se ve diferenciado ni delimitado.
  - » Supone la curación de la enfermedad.
  - » Anatomopatológicamente existe hiperplasia adenomatosa focal de los islotes de células beta dentro del tejido pancreático.
- Hiperinsulinismo Difuso: pancreatectomía "casi-total".
  - » La evolución postquirúrgica suele ser incierta.
  - » Suelen requerir insulina transitoriamente.
  - » Todas las células beta del páncreas son anómalas anatomopatológicamente.

En los casos en los que el PET muestre afectación cefálica suele ser precisa una anastomosis en Y de Roux[10].

Es vital la recolección de muestras pancreáticas con examen microscópico directo (histología intraoperatoria) incluso en zonas aparentemente no afectas. Hacia el fin de la cirugía hay que recoger nuevas muestras para asegurar la normalidad de los bordes resecados.

Referencias bibliográficas

1. Menni F, de Lonlay P, Sevin C, Touati G, Peigné C, Barbier V, Nihoul-FékétéC, Saudubray JM, Robert JJ. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. Pediatrics. 2001;107(3):476.

2. Clark W, O'Donovan D. Transient hyperinsulinism in an asphyxiated newborn infant with hypoglycemia. Am J Perinatol. 2001;18(4):175.

3. Meissner T, Wendel U, Burgard P, Schaetzle S, Mayatepek E. Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. Eur J Endocrinol. 2003;149(1):43.

4. Kane C, Lindley KJ, Johnson PR, James RF, Milla PJ, Aynsley-Green A, Dunne MJ. Therapy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Understanding the responsiveness of beta cells to diazoxide and somatostatin. J Clin Invest. 1997;100(7):1888.

5. Herrera A, Vajravelu ME, Givler S, Mitteer L, Avitabile CM, Lord K, De León DD. Prevalence of Adverse Events in Children with Congenital Hyperinsulinism Treated with Diazoxide. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(12):4365.

6. Thornton PS, Alter CA, Katz LE, Baker L, Stanley CA. Short- and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. J Pediatr. 1993;123(4):637.

7. Le Quan Sang KH, Arnoux JB, Mamoune A, Saint-Martin C, Bellanné-Chantelot C, Valayannopoulos V, Brassier A, Kayirangwa H, Barbier V, Broissand C, Fabreguettes JR, Charron B, Thalabard JC, de Lonlay P. Successful treatment of congenital hyperinsulinism with long-acting release octreotide. Eur J Endocrinol. 2012 Feb;166(2):333-9. Epub 2011 Nov 2.

8. Banerjee I, De Leon D, Dunne MJ. Extreme caution on the use of sirolimus for the congenital hyperinsulinism in infancy patient. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):70. Epub 2017 Apr 14.

9. Crétolle C, FékétéCN, Jan D, Nassogne MC, Saudubray JM, Brunelle F, Rahier J. Partial elective pancreatectomy is curative in focal form of permanent hyperinsulinemic hypoglycaemia in infancy: A report of 45 cases from 1983 to 2000. J Pediatr Surg. 2002;37(2):155.

10. Laje P, Stanley CA, Palladino AA, Becker SA, Adzick NS. Pancreatic head resection and Roux-en-Y pancreaticojejunostomy for the treatment of the focal form of congenital hyperinsulinism. J Pediatr Surg. 2012;47(1):130.

XXV Curso Postgrado SEEP

Madrid, 15 de noviembre de 2019

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE

1
Carcinoma medular de tiroides secundario a MEN2B. Uso de inhibidores de tirosina quinasa

Ana Portela Liste.
Cristina Ontoria Betancort.
Inés García De Pablo.
José Manuel Rial Rodriguez.
HUNSC, Santa Cruz de Tenerife.

Varón de 11 años remitido a Consultas Externas de Neurología por alteraciones de la marcha. Antecedentes personales: trastorno de la conducta (en seguimiento por Psiquiatría) y pies cavos. Sin antecedentes familiares de interés.

A la exploración destaca: fenotipo marfanoide, ptosis parpebral, disminución del panículo adiposo. Lengua festoneada con lesiones papilomatosas.

Fuerza 4/5 extremidad inferior izquierda, hiporreflexia aquílea izquierda y marcha en tándem inestable por pies cavos.

Se realiza biopsia lingual, con el diagnóstico anatomo-patológico de neurofibromas Plexiformes, estableciéndose la sospecha de neoplasia endocrina múltiple tipo 2B (MEN2B). Se solicitan: calcitonina: 3772 pg/mL (normal <14 pg/mL), catecolaminas en sangre y orina (normales). Ecografía de tiroides: nódulo de 9 x 8 mm en lóbulo tiroideo izquierdo con microcalcificaciones y adenopatías contralaterales.

PET / TAC: Lesiones a nivel latero-cervical derecho e izquierdo y en mediastino anterior. Estudio genético: mutación en heterocigosis en el protooncogén *RET*, codón 918 del exón 16 (Met918 Tr), diagnóstico de MEN2B. Estudio genético materno: negativo. Se realizó tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar, iniciando tratamiento sustitutivo con levotiroxina sódica y calcitriol. En el estudio anatomo-patológico se confirma carcinoma medular de tiroides con infiltración ganglionar y periesofágica. Se inició tratamiento como uso compasivo con el inhibidor de tirosina quinasa, vandetanib, completándose 20 ciclos de tratamiento (2 años), durante los cuales no se ha observado progresión de la enfermedad ni efectos secundarios significativos.

El carcinoma medular de tiroides asociado a MEN en la infancia es una entidad muy poco frecuente, existiendo pocos estudios

que avalen la eficacia y seguridad de los inhibidores de tirosina quinasa en niños. En nuestro caso, destacamos la buena tolerancia al tratamiento, sin evidencia de progresión de la enfermedad.

2
Síndrome MEN2B: diagnóstico, abordaje terapéutico y seguimiento

Alberto Ríos Muñoz.
Paula Casano Sancho.
Hospital Sant Joan de Déu.
Esplugues de Llobregat, Barcelona.

Niña de 11 años, consulta a Oftalmología por quistes grasos palpebrales y subconjuntivales. Sin antecedentes personales ni familiares relevantes.

En la exploración física destaca: neurofibromas en paladar, pabellones auriculares, mucosa labial y lingual. Ante sospecha de un síndrome MEN2B, se amplía estudio. Exploraciones complementarias: Calcitonina (CT) elevada 79 pg/ml (v.n. <5 pg/ml), función tiroidea normal, metanefrinas en sangre y catecolaminas en orina normales. Ecografía tiroidea: lóbulo izquierdo con nódulo heterogéneo (10 mm) muy vascularizado. Se realiza hemitiroidectomía inicialmente Estudio anatomopatológico: dos nódulos (0,6 x 0,4 cm LD / 0,7 x 0,6 cm LI); diagnóstico: carcinoma medular de tiroides (CMT), infiltración de cápsula e invasión vascular; ganglio linfático y fragmento tejido tímico sin invasión neoplásica. Se completa tiroidectomía e inicia tratamiento sustitutivo levotiroxina. Estudio genético: presenta mutación en codón 918 (M918T) del protoocogén *RET*, exón 16; estudio genético padres y hermana, negativos. Tras 2 años de seguimiento. En ecografía abdominal se evidencia nódulo suprarrenal derecho de 16 mm, que capta en gammagrafía-MIB, sospechosa de feocromocitoma. Nefrinas en plasma/catecolaminas en orina normales. Se realiza exéresis del tumor confirmándose la sospecha de feocromocitoma. Seguimiento: ecografías cuello y calcitonina normales. Se traslada a centro de adultos a los 18 años.

Síndrome de MEN2B se caracteriza por presentar múltiples tumores derivados de cresta neural, representa 5% de los MEN, pero es el más agresivo de las variantes MEN2. Tiene herencia autosómica dominante, 75% de casos son mutaciones *de novo*. El 95% presenta mutación M918T (exón 16); <5% en codón A883F (exón 15). MEN2B tiene una alta penetrancia, de modo que hasta un 90% de portadores presentan CMT, 50% feocromocitoma y ganglioneuromas intestinales. Puede asociarse a fenotipo marfanoide y neurofibromas mucocutáneos. En portadores de MEN2B, dada su agresividad, se recomienda tiroidectomía en antes de 6-12 meses de vida (*Guidelines for Timing Prophylactic Thyroidectomy in Hereditary MTC high risk Level D*).

3
Neoplasia endocrina múltiple tipo 2B: importancia del alto nivel de sospecha

Constanza Navarro Moreno.
Emilio José García García.
Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Sevilla.

Introducción: La base genética de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2) reside en el proto-oncogen *RET* (10q11.2). Se hereda de forma autosómica dominante, con alta penetrancia y expresión variable. El MEN2B asocia carcinoma medular de tiroides (CMT) (100%), feocromocitoma (50%) y neuromas mucosos (+/-100). Siendo el CMT particularmente precoz y agresivo. El estudio genético familiar con identificación de los portadores ha permitido cambiar el

pronóstico a través de la tiroidectomía profiláctica precoz, sin embargo, en aquellos diagnosticados *de novo* el CMT suele estar ya presente con metástasis en el momento del diagnóstico, reduciéndose las opciones terapéuticas.

Caso clínico: Varón de 11 años derivado a Dermatología por múltiples tumores linguales de larga evolución. Presenta hábito marfanoide, engrosamiento de bordes palpebrales y labios, y lesiones papulosas en lengua y mucosa labial. Se diagnostica de fibroneuromas mucosos y ante dicho fenotipo se deriva a Endocrinología. La TA y FC son normales. La palpación cervical es irrelevante. Asocia calcitonina elevada (84 pg/mL). La ecografía tiroidea evidencia dos nódulos de 5 y 7 mm. El estudio del proto-oncogén *RET* muestra la mutación p.Met918Thr del exón 16 en heterocigosis. Las catecolaminas en orina, antígeno carcinoembrionario, ecografía cervical ampliada a cadenas ganglionares y PET con L-dopa son normales. Se realiza tiroidectomía total con lifadenectomía, diagnosticándose CMT multifocal bilateral sin afectación ganglionar. A los 3 años postcirugía se encuentra libre de enfermedad.

Conclusiones: La presencia de tumores relacionados con MEN2B más uno de los siguientes criterios: <35 años, tumor multicéntrico y/o más de 2 órganos afectos, obliga al cribado genético y clínico en búsqueda de otros tumores, en particular el CMT que es crucial en el pronóstico. La calcitonina es el marcador más fiable de CMT, y tiene valor predictivo con buena correlación entre sus niveles y el grado de extensión.

4
Neoplasia endocrina múltiple tipo 2b (MEN2B). Eficacia del tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa de última generación

Esther González Ruiz De León[1].
María Sanz Fernández[1].
Marina Mora Sitja[1].
Rocío Hidalgo Cebrián[2].
Amparo Rodríguez Sánchez[1].
[1]Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.
[2]HM Hospital Puerta del Sur, Madrid.

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. Se realiza analítica con valores de calcitonina de 4475 pg/mL (n <14) y ecografía cervical evidenciando nódulos en ambos lóbulos tiroideos, así como adenopatías laterocervicales. La mutación met918tre del protooncogén *RET* confirma el diagnóstico de MEN2B esporádico (excluida mutación en los padres). El TAC descarta enfermedad a distancia. Se realiza tiroidectomía total y linfadenectomía, con anatomía patológica compatible con carcinoma medular de tiroides (CMT) con extensión linfática. Se inicia tratamiento sustitutivo con levotiroxina y con inhibidor de tirosina quinasa de primera generación (sorafenib), con descenso inmediato del 84% en los valores de calcitonina. La aparición de disestesia palmoplantar como efecto secundario obliga a suspender sorafenib. En la evolución se observa 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 tirosina quinasa codificado por el gen *RET*, crucial para el crecimiento, invasión y metástasis del tumor. Salvo necesidad de incrementar la dosis de levotiroxina, ha mostrado buena tolerancia, con descenso radical de la calcitonina desde los primeros meses de tratamiento (de 18.821 a 776 pg/mL) y disminución del tamaño de las metástasis pulmonares y hepáticas.

Comentarios: La MEN2B se caracteriza por fenotipo peculiar y el desarrollo de CMT en la primera infancia. El reconocimiento del fenotipo es crucial 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 tirosina quinasa es la única opción terapéutica que podría controlar de la progresión de la enfermedad.

5
Enfermedad de Hirschsprung y neoplasia endocrina múltiple

María Sanz Fernández.
Marina Mora Sitja.
Esther González Ruiz De León.
Amparo Rodríguez Sánchez.
Hospital G. U. Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción
La incidencia de la enfermedad de Hirschsprung (EH) se estima en 1/5000 nacidos vivos. Se suele manifestar como estreñimiento en un recién nacido a término. En algunos casos se asocia a neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (MEN2A). Las alteraciones en el protooncogén *RET* se encuentran en hasta el 50% de los pacientes con EH familiar y en el 20% de los casos de EH esporádicos.

Caso clínico
Niño de 3 años y 2 meses remitido por presentar EH intervenido a los 2 meses de vida (ileostomía inicial y posterior descenso y cierre a los 6 meses). En el estudio genético presenta la mutación c.789C>A (p.Tyr263. Stop) en el exón 4 del gen *RET*. El estudio familiar demuestra que se trata de una mutación *de novo*.

Se realizó tiroidectomía profiláctica a los 5 años. En el preoperatorio la función tiroidea fue normal; calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y PTH normales; y la determinación de calcitonina basal: 5,5 ng/L (VN <19). El estudio de catecolaminas y metanefrinas en orina y la ecografía tiroidea fueron normales. En el estudio anatomopatológico del tiroides se encontraron múltiples focos de hiperplasia de células C (más de 6 células positivas por folículo tiroideo).

En el postoperatorio el paciente no presentó alteraciones en el metabolismo fosfocálcico. Se instauró tratamiento de sustitución con L-tiroxina a dosis 1,97 mcg/kg/día. Actualmente el paciente tiene 11 años y 4 meses. Se encuentra asintomático, está en tratamiento sustitutivo con levotiroxina 88 µg/día. Los niveles de PTH, calcitonina y metanefrinas en sangre son normales.

Conclusiones
En pacientes con EH se debe descartar alteración en el protooncogén *RET*.

Los pacientes con esta variante de MEN2A asociada a EH pueden desarrollar carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperplasia de paratiroides con la misma frecuencia que el MEN2A clásico.

6
Neoplasia endocrina múltiple (MEN) sin confirmación genética

Andrea Bailén Vergara[1].
Nuria Espinosa Seguí[1].
Lorea Ruiz[2].
[1]Hospital Vega Baja de Orihuela, Orihuela; [2]Hospital General Universitario de Alicante, Alicante.

Presentamos el caso de un niño de 6 años remitido a la consulta para estudio por antecedentes familiares de MEN1. El caso índice es su hermano de 25 años, con clínica compatible (gastrinoma, síndrome de Cushing secundario a microadenoma hipofisario productor de ACTH intervenido y sospecha de hiperparatiroidismo) pero con estudio genético molecular MEN1 (locus 11q13.1) negativo y estudio genético de MEN4 (CDKN1B en locus 12p13.1) también negativo.

En nuestro paciente la exploración física fue normal y se solicita estudio genético de MEN1 y analítica basal. En la analítica se objetiva gastrina 427 pg/mL (<125 pg/mL) y cromogranina A 1617 ng/mL (VN <100 ng/mL), por lo que se solicita RNM abdominal e hipofisaria, ambas normales. Se realiza endoscopia digestiva con mucosa de cuerpo gástrico con hiperplasia glandular y de células enterocromofinas. Ante los hallazgos, se remite al Hospital La Fe para completar estudio, se realiza ecoendoscopia identificando lesión hipoecoica en cabeza de páncreas y se completa con estudio con análogos de somatostatina sin hallazgos patológicos. Continúa revisiones en La Fe con estudios periódicos, sin más alteraciones que la elevación de gastrina y cromogranina A, que persisten. MEN4 representa un subgrupo de fenotipos MEN1 con mutación en otros genes diferentes a la menina. Uno de ellos es el CDKN1B (12p13.1), que codifica un inhibidor de una quinasa ciclina-dependiente p27. Su herencia es autosómica dominante y clínicamente similar al MEN1, siendo la presentación típica la asociación de adenoma paratiroideo, pituitario o tumor neuroendocrino pancreático con tumor gonadal, renal, adrenal o tiroideo.

Las mutaciones germinales del gen de la menina no se detectan en el 10-20% de los casos con MEN1; en tales circunstancias se exige la realización de estudio molecular para CDKN1B (MEN4). En ambos casos, el índice con clínica compatible y nuestro paciente, todavía no se han encontrado mutaciones patogénicas.

7
MEN2A y lesiones cutáneas

Ana Velázquez González.
Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción
El síndrome de neoplasia múltiple tipo 2 (MEN2A) engloba el carcinoma medular de tiroides (CMT) ocurre en más del 95% casos, el feocromocitoma en el 50% de los pacientes y el hiperparatiroidismo entre un 20-30%. Puede asociar enfermedad de Hirschprung o liquen amiloideo cutáneo.

Caso clínico
Niña de 2 años y 10 meses remitida a la consulta de Endocrinología Infantil por antecedente de madre diagnosticada de CMT y feocromocitoma, con mutación del protooncogén *RET*. Realizado estudio genético se detecta la mutación C634R familiar, realizándose tiroidectomía profiláctica a los 3 años. A los 8 años y 10 meses se objetiva en la exploración física placa hiperpigmentada pruriginosa en región dorsal alta y brazo derecho. Refieren antecedente de lesión cutánea similar en la madre. Se deriva a consultas de Dermatología Infantil donde

se realiza biopsia confirmándose diagnóstico de liquen amiloideo. En la actualidad, la paciente tiene 13 años y 11 meses presenta estabilidad de la lesión cutánea con buen control del prurito en tratamiento con corticoides tópicos de forma intermitente.

Conclusiones

El liquen amiloideo cutáneo es una fase evolutiva de la notalgia parestésica, consiste en una lesión pruriginosa e hiperpigmentada, localizada característicamente en región interescapular. Se cree que es secundaria a alteraciones sensitivas en los dermatomas C6-T6, que ocasionan prurito neurológico y aparición de depósito de material amiloide debido al rascado crónico. Puede aparecer de forma esporádica o hereditaria. Cuando se asocia a CMT suele deberse a mutaciones en *RET* en el codón 634 (riesgo alto: tiroidectomía profiláctica antes de los 5 años). Es importante conocer esta asociación entre MEN2A y liquen amiloideo, ya que puede ser el primer signo de sospecha para estudio del gen RET permitiendo el diagnóstico de forma precoz y evitar el desarrollo de posteriores neoplasias.

8
Diagnóstico genético familiar de MEN1 con variante no descrita previamente

Cristina Ontoria Betancort.
Ana Portela Liste.
Inés García De Pablo.
José Manuel Rial.
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

Niña de 12 años de edad remitida tras diagnóstico familiar de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN1)

Antecedentes personales:

Sin interés.

Antecedentes familiares:

- Madre (37 años). Hiperparatiroidismo primario por hiperplasia glandular: hipercalcemia e hipofosfatemia detectadas previo a la realización de cirugía bariátrica, nefrolitiasis y cólicos nefríticos recidivantes. Diabetes tipo 2. Nódulo tiroideo derecho (TIRADS4). Colagenomas generalizados. Adenoma suprarrenal izquierdo no funcionante. Ausencia de lesiones hipofisarias y abdominales de tipo endocrino. Diagnóstico genético de MEN1.
- Hermano (15 años): Diagnóstico genético de MEN1. Asintomático, sin alteraciones analíticas. Pendiente estudio de imagen de extensión.
- Abuelos maternos: no afectos

Estudio genético familiar MEN 1: Variante en heterocigosis del gen *MEN1* de significado incierto c548C>G (p.Ser183Cys), no descrita hasta la fecha. Este cambio tendría un efecto deletéreo sobre la estructura y/o función de la proteína.

Exploración física:

Peso: 66,2 kg (p93, 1,54 DE). Talla: 152,2 cm (p32; -0,47 DE). IMC: 28,58% (p98; 2,08 DE). Tensión arterial: sistólica 109 mmHg (p61; 0,29 DE), diastólica 69 mmHg (p71; 0,58 DE). Buen estado general. Estrías rosadas verticales en abdomen, raíz de miembros inferiores y mamas. No se palpa bocio, nódulos ni adenopatías. No acantosis. Abdomen blando, no distendido, no doloroso a la palpación, sin masas ni megalias. Resto de la exploración por órganos y aparatos, normal. Estadios de Tanner: A2 P5 M5.

Pruebas complementarias:

Analítica:

- Ca total: 11 mg/dL, calcio corregido por albúmina: 10,25 mg/dL, calcio iónico: 1,42 mmol/L. Pi: 3,0 mg/dL. PTHi 46,5 pg/mL. 25 hidroxivitamina D: 17,4 ng/mL.

- TSH: 4,75 mcUI/mL, T4L: 1,33 ng/dL. PRL: 31,3 ng/mL. IGF1: 514,2 ng/mL
- Glucosa basal: 93 mg/dL. Insulina basal: 33,9 mcUI/mL. Glucagón: 193 pg/mL. VIP:11,20 pmol/L. Péptido C: 6,68 ng/mL. Cromogranina A: 44,4 ng/mL (negativa)

Solicitadas RMN hipofisaria y abdominal.

Evolución:
Se instaura tratamiento con fosfato monosódico 800 mg/día. Pendiente resultado de RMN para tomar otras decisiones terapéuticas.

9
Síndrome del hueso hambriento: una entidad a tener en cuenta en el manejo de la neoplasia endocrina múltiple

María Jesús Dabad Moreno.
Rafael Ruiz Cano.
Sandra Cerdán Oncala.
Tania Moratalla Jareño.
María Poveda Cano.
María Jesús López Nieves.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete.

Presentamos el caso de un paciente con síndrome de hueso hambriento tras paratiroidectomía subtotal por adenomas paratiroideos y microadenoma hipofisario diagnosticados dentro del estudio de MEN1/MEN4.

Adolescente varón de 13 años que acude a la consulta de Endocrinología Pediátrica tras observarse en analítica realizada por dolor abdominal una hipercalcemia de 13,0 mg/dL. No antecedentes personales ni familiares de interés. Ampliamos estudio diagnóstico, presentando hiperparatiroidismo con PTH 905 pg/mL, hipercalciuria (índice calcio/creatinina en orina 0,47 mg/mg), ecografía abdominal con litiasis renales y ecografía y resonancia magnética cervicales con hallazgo de dos lesiones compatibles con adenomas paratiroideos bilaterales, serie ósea normal y resonancia magnética de hipófisis con lesión pseudonodular en hipófisis compatible con microadenoma (estudio hormonal hipofisario normal). Solicitamos estudio genético de MEN1/MEN4 y derivamos a Cirugía y Nefrología Pediátricas. Iniciamos tratamiento con medidas dietéticas, furosemida, suplementos de potasio y alendronato que permiten disminuir las cifras de calcemia y se programa cirugía de exéresis de las lesiones paratiroideas, previa suspensión de la furosemida y el alendronato. Previo a la paratiroidectomía subtotal, nos informan de que la genética para MEN es negativa. Durante la cirugía se realiza una monitorización de la PTH que desciende desde 700 a 76 pg/mL tras la exéresis de las dos lesiones. En el postoperatorio, tras suspender los aportes intravenosos de calcio y pasarlos a vía oral, inicia clínica de tetania con calcio en sangre de 7,4 mg/dL. Ante la sospecha de síndrome de hueso hambriento, reanudamos aportes de calcio intravenoso, continuamos calcio oral y añadimos calcitriol y suplementos de magnesio, sin presentar nueva sintomatología y con buenos controles analíticos durante el ingreso. Posteriormente análisis semanales del metabolismo fosfocálcico, que nos permiten retirada gradual del magnesio inicialmente, seguido del calcitriol y finalmente del calcio, con buena evolución clínica.

10
Mutación V804M en el protooncogén *RET* asociado a MEN2A. Estudio de una familia

Marta Lendoiro Fuentes.
Lidia Castro Feijoo.
Paloma Cabanas Rodríguez.

María Cecilia Mallo Arrieta.
Jesús Barreiro Conde.
Unidad de Endocrinología Pediátrica y Crecimiento. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (MEN2A) es un síndrome con herencia autosómica dominante causado por la mutación activadora germinal en el protooncogén *RET* (REarranged during Transfection), de penetrancia elevada. Cuando la mutación se produce en el dominio intracelular, exón 14, y el cambio aminoacídico es p.V804M, dada la correlación genotipo-fenotipo, el riesgo de carcinoma medular de tiroides es moderado; siendo menos frecuente el feocromocitoma o la hiperplasia de paratiroides, pudiendo aparecer excepcionalmente carcinoma papilar tiroideo. Se presenta una familia con la mutación V804M en *RET*, con expresión variable en las distintas generaciones. El primer caso descrito (I.2) presentó carcinoma medular y papilar tiroideo. A raíz de ella, se estudió la familia, descubriendo la mutación en heterocigosis en 11 familiares (ver figura). Los tres parientes que desarrollaron una neoplasia, fueron el caso índice y sus hijos (II.2, II.3).

En la tercera generación, el varón de 13 años, también portador, y a seguimiento en nuestra unidad desde los 2 años, sigue controles periódicos de hormonas tiroideas, calcitonina, calcio y ecografías cervicales. Inicialmente sus progenitores rechazan la tiroidectomía profiláctica, pese a haberla realizado a su hermana mayor (III.1). A los 7 años, apoyados en un valor de calcitonina elevada, se decide extirpación del tiroides, con resultado anatomopatológico de hiperplasia de células C. Desde los 11 años se realiza cribado de feocromocitoma e hiperplasia paratiroidea siendo normales hasta el momento.

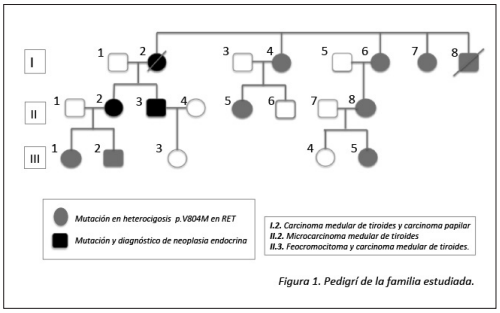


Figura 1. Pedigrí de la familia estudiada.

La mutación V804M en *RET* muestra en esta familia con una correlación genotipo-fenotipo variable. Por lo tanto, se precisa de un seguimiento estricto para la prevención y diagnóstico de neoplasias endocrinas, principalmente carcinoma medular de tiroides.

11
MEN2 y carcinoma *in situ*

Blanca Sáez Gallego.
Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción

En el síndrome MEN2A, el carcinoma medular de tiroides ocurre en más del 95% de los pacientes. Según la Asociación de Tiroides Americana, se clasifican los MEN2A en función de agresividad de la mutación y edad de comienzo de este cáncer. Las mutaciones de los codones 634 *RET* en línea germinal dan riesgo alto de carcinoma medular de tiroides en etapa temprana, recomendándose tiroidectomía con menos de 5 años o antes si se detecta.

Caso clínico

Niña derivada con un año de vida desde el servicio de Otorrinolaringología a nuestra consulta de Endocrinología Infantil, portadora de mutación *RET* en el codón 634 del exón 11 d, heterocigota de la variante c.1900T>A (p.Cys634Ser). Estudio genéti-

co realizado a los 6 meses de vida en otro centro por CMT paterno. Padre y tío portadores de misma mutación de protooncogén *RET*, con tiroidectomía total a los 11 y 5 años respectivamente.

Evolución

Se realiza tiroidectomía total los 13 meses de vida sin incidencias. Tiroides de aspecto normal. Estudio anatomopatológico muestra proliferación de células parafoliculares, que se tiñen con calcitonina. Crecimiento difuso y nodular sin imágenes de membrana basal, diagnosticándose de carcinoma medular in situ (hiperplasia nodular y difusa neoplásica de células C) Precisa tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea, y revisiones periódicas siguiendo las recomendaciones de la ATA. Última revisión a los 5 años, manteniéndose asintomática y sin elevaciones de calcitonina ni de CEA.

Conclusiones

El objetivo de la tiroidectomía en pacientes con MEN2A es extirpar la glándula antes de que aparezca enfermedad, siendo la edad un factor muy importante. En nuestro caso destacamos que nuestra paciente tenía en el momento de la tiroidectomía menor edad que de lo habitual y ya mostraba alteración anatomopatológica, lo cual puede llevar a replantear el límite de edad para la intervención de forma individualizada.

SÍNDROME DE SILVER-RUSSELL

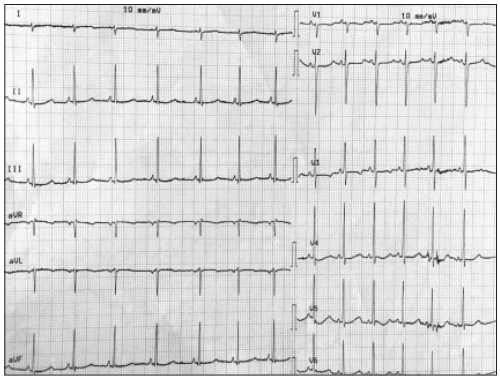
12
Silver Russel con mutación atípica en tratamiento con GH y asociado al síndrome de QT largo

Nuria Espinosa Seguí.
Andrea Bailén Vergara.
María Martínez del Villar.
Manuel Roig Riu.
Hospital Vega Baja, San Bartolomé, Orihuela, Alicante.

Presentamos una paciente de 11 años con síndrome QT largo (LQTS) con un fenotipo Silver-Russell (SRS) , hipocrecimiento desde siempre con rasgos dismórficos (facies triangular, clinodactilia...), y duplicación en 11p15.5-p15.4 (*CGH arrays*).

La duplicación encontrada afecta a 87 genes afectando a genes reguladores del crecimiento que condiciona hipometilación de ICR1 (relacionado con SRS) con afectación del gen KCNQ1 (asociado a LQTS).
El SRS y el síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS) son dos trastornos clínicamente opuestos que afectan el crecimiento y pertenecen al grupo de los trastornos congénitos de impronta, siendo la causa más frecuente de SRS (40%) la hipometilación del centro de *imprinting* 1 en el cromosoma 11p15.5, afectando a genes reguladores del crecimiento. Se han descrito 15 pacientes con duplicaciones en 11p15 como la causa de un síndrome similar al SRS, al menos dos de estas duplicaciones parecen interrumpir el gen KCNQ1 no identificándose LQTS en estos pacientes.

Aunque tanto los loci LTQ1 como SRS están en el cromosoma 11p. Los únicos defec-



tos cardíacos informados en el SRS fueron la válvula aórtica bicúspide, la estenosis subaórtica y la comunicación interventricular. Esta es la primera vez que los dos síndromes se han descrito juntos, creemos que este hallazgo es importante para crear conciencia sobre el potencial de LQTS en pacientes con SRS y BWS.

Antecedentes personales: RNPT (28 sem) / AEG (1030 g), hiperbilirrubinemia y apneas por prematuridad.

Antecedentes cardiologicos: soplo sistólico funcional a los 4 años con ecocardiografía normal y ECG con LQTS (disfunción KCNQ1) en tratamiento con betabloqueantes. Tras *arrays* de padres normal, se trata de una mutación *de novo* en la paciente, disfunción KCNQ1.

Actualmente está en tratamiento con GH por hipocrecimiento (-3 DS) con buena respuesta (talla-2.51DS) en menos de 1 año y se ha ampliado el estudio genético de QT-largo en Hospital Royal Brompton en Londres (Reino Unido).

estos 6 criterios recogidos en el Netchine-Harbison Score puede ser suficiente para el diagnóstico.

13
Silver Russell ¿diagnóstico clínico o confirmación molecular?

Belén Salomón Moreno.
Carolina Bezanilla López.
Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid.

Introducción

El síndrome de Silver-Russell es una condición rara caracterizada por recién nacidos pequeños para la edad gestacional con fallo de crecimiento postnatal, macrocefalia relativa, frente prominente, dificultad en la alimentación y asimetría corporal, junto con otros rasgos de presentación variable. En ciertas situaciones el cumplimiento de 4 de

Caso clínico

Niño de 20 meses en seguimiento por fallo de medro en PEG nacido en semana 37. Peso: 1500 g (-3,18 DE), Longitud: 38 cm (-5,57 DE), PC: 32 cm (-0,85 DE). Presenta rechazo de las tomas y trastorno de la conducta alimentaria en tratamiento con omeprazol y fórmula hipercalórica. A la exploración destaca asimetría corporal a favor de hemicuerpo derecho, dismetría en miembro inferiores de 15 mm de longitud y 20 mm en diámetro de tobillo. Orejas de implantación baja, frente discretamente prominente sin otros rasgos dismórficos. A los 17 meses: Peso: 7,02 kg (-3,37 DE), Longitud: 70 cm (-3,91 DE), VC: 15,2cm/año. IMC 14,33 (-2 DE). Sigue un desarrollo psicomotor normal sin otras incidencias. Cómo antecedentes

destacan un embarazo con RCIU severo con cariotipo y *arrays* intraútero normales, CMV negativo. Madre 148 cm (armónica), Padre 170,6 cm, TD: 166,05 +/-5 cm (-1,78 DE). Serie ósea sin datos de displasia. Por el alto nivel de sospecha se solicita estudio genético que no permite confirmar la presunción diagnóstica: Metilación normal en región IC1 e IC2 y en los genes susceptibles de metilación en cromosomas 7 y 14.

Discusión

El diagnóstico de Silver-Russell puede ser exclusivamente clínico, con confirmación molecular en tan solo un 60% de los casos. Se ha descrito la presencia de 11p15LOM en casos con asimetría corporal sin retraso en el crecimiento justificado por mosaicismo somático. El estudio molecular negativo en este paciente no descarta el diagnóstico. Lo que plantea realizar estudio molecular ampliado o de otros tejidos.

Durante los tres primeros años de vida crecimiento paralelo al p3, con velocidad de crecimiento normal para la edad; analítica (con marcadores de celiaquía) normal, IGF-1 115 ng/mL y EO retrasada en 1 año. A los 3,5 años el fenotipo es más evidente: frente prominente, orejas de baja implantación, asimetría de EEII (derecha: +0,5 cm), clinodactilia del 5º dedo. Peso: -1,7 DE, Talla: -2,3 DE, disminución de la velocidad de crecimiento a 4,2 cm/año. Test de clonidina para GH: pico normal (10,1 ng/mL); estudio molecular: hipometilación en el dominio H19DMR (*LOM11p15*), confirmando el diagnóstico clínico.

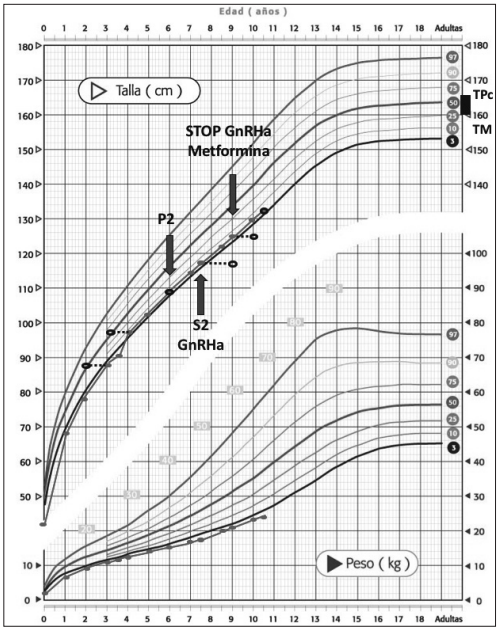
A los 6 años se documenta pubarquia precoz con EO acorde con la EC. Posteriormente desarrolla botón mamario (7,5 años) con adelanto de la EO de 1,5 años, iniciándose tratamiento frenador con agonistas de GnRH. A los 9 años se suspende y se inicia tratamiento con metformina.

14
Pubarquia y Pubertad Precoz en una paciente con Síndrome de Silver-Russell (SRS)

Cristina Vernaza Obando.
Lourdes Ibáñez.
Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues del Llobregat, Barcelona.

Paciente con antecedente de Crecimiento Intrauterino Restringido (CIR) severo y arteria umbilical única diagnosticada a la semana 32 de gestación; padres sanos no consanguíneos, serologías negativas y cariotipo prenatal 46,XX.

Cesárea urgente a las 37 semanas; PN: 1770 g (-2,5 DE); LN: 41 cm (-3,5 DE), PC: 33 cm (-0,3 DE). Facies triangular, labio superior delgado, macrocefalia relativa y sindactilia de 2º y 3º dedo de pie bilateral, sugestivo de síndrome de Silver-Russell (SRS).



Los pacientes con SRS presentan retraso en la maduración ósea los primeros años de vida, seguido por un avance rápido a los 7-8 años de edad. La adrenarquia precoz y marcada (con o sin pubarquia) es frecuente y puede favorecer pubertad central de inicio temprano rápidamente progresiva. Esto determina un pobre estirón puberal que, combinado con la aceleración de la EO, repercute negativamente en la talla final. La administración de GnRHa en niños con SRS con adelanto puberal podría mejorar la talla adulta.

15
Pequeño para la edad gestacional y rasgos dismórficos: a propósito de un caso

María Teresa Ovejero García.
Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción
El síndrome de Silver Russell es una causa conocida de retraso de crecimiento que se manifiesta desde el período prenatal.

Caso clínico
Mujer de 9 meses, derivada a nuestra consulta por presentar rasgos dismórficos y retraso ponderoestural.

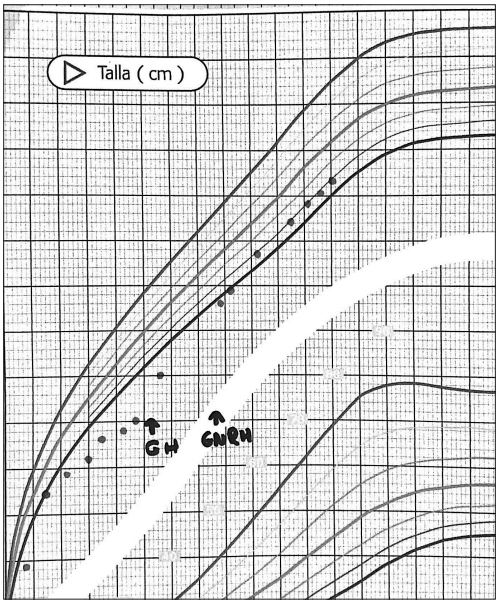
Antecedentes perinatales: FIV (donación de ovocitos y espermatozoides). CIR desde el 5º mes. Antropometría al nacimiento: peso 2200 g (-2,08 DE); longitud 44 cm (-2,81 DE); perímetro cefálico 37,5 cm (2,45 DE). Exploración física: aspecto distrófico, hipotonía generalizada, facies triangular con frente prominente, clinodactilia del 5º dedo de ambas manos y asimetría de miembros inferiores.

Se solicita estudio genético hallándose una hipometilación anormal en la región del centro *imprinting* telomérico (IC1) del cromosoma 11, confirmando así, el diagnóstico presuntivo de Síndrome de Silver Russell.

La paciente ha precisado seguimiento por:

- Nutrición: portadora de gastrostomía desde los 10 meses hasta 5 años.
- Endocrino: A los 5 años comienza tratamiento con hormona de crecimiento por uso compasivo (PEG sin *catch-up*) con mejoría clara, pasando de una talla de -4 DE (4 años) a -1,49 DE (p7) en la actualidad, con 12 años. Asoció, además, una pubertad precoz central idiopática (7 años y 10 meses), precisando tratamiento con análogos de triptolerina durante 2 años.
- Gastroenterología: Reflujo gastroesofágico y esofagitis eosinofílica, en tratamiento con antiácidos.

Conclusiones
Aunque se trata de una entidad infrecuente, debemos tener en cuenta este síndrome



ante un niño PEG sin catch up, con macrocefalia relativa, hipotonía, dificultades para la alimentación y asimetrías corporales.

Según el último consenso internacional (publicado en 2016), se recomienda el tratamiento con hormona de crecimiento, ya que mejora la talla adulta, así como, composición corporal, desarrollo motor, apetito, y disminuye el riesgo de hipoglucemia. Así mismo, se recomienda el tratamiento con análogos de GNRH, en caso de pubertad precoz central, para mejorar el potencial de talla.

16
Importancia del fenotipo en el diagnóstico del síndrome de Silver-Russell

Francisco Javier Aguilar Gómez-Cárdenas.
Ana Belén Ariza Jiménez.
Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

El síndrome de Silver-Russell (SSR) se caracteriza por restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), retraso del crecimiento postnatal y fenotipo característico. Niña de dos años derivada desde la consulta de Neonatología para seguimiento antropométrico. Presenta antecedentes de RCIU, naciendo a las 37 semanas de edad gestacional con bajo peso. En la antropometría neonatal destaca: peso 1750 g (p<1, -2,55 DE); longitud 41 cm (p<1, -3,47 DE) y p. cefálico 32 cm (p19, -0,89 DE). En la exploración física se observa una frente prominente y macrocefalia relativa. Tras nacer, ingresa en Neonatología donde se realiza estudio etiológico básico del RCIU (incluyendo cariotipo), sin encontrar patología asociada. Los principales problemas durante su ingreso fueron: hipoglucemias (precisó aportes intravenosos de glucosa durante seis días) e ictericia idiopática (recibiendo fototerapia simple durante tres días). A los veinte días de vida recibe el alta, manteniendo seguimiento clínico cada seis meses en consulta de Neonatología, con percentiles antropométricos similares a los neonatales en las revisiones sucesivas, lo que justifica su derivación a Endocrinología Pediátrica.

En consulta, con dos años, se objetiva la siguiente antropometría: peso: 8,2 kg (p<1, -2,92 DE), talla: 75,9 cm (p<1, -3,12 DE) e IMC: 14,23% (p5, -1,73 DE). En la exploración física destaca una frente abombada, con macrocefalia relativa. La cara tiene forma triangular, ojos antimongoloides, hipertelorismo, implantación baja de las orejas y boca en V invertida. Dada la sospecha clínica y el cumplimiento de tres criterios del *Birminghan Silver-Russell Syndrome Screening Score,* se solicita estudio genético detectándose una hipometilación parcial (15%) del centro del *imprinting* IC1 paterno (región del cromosoma 11p15), que confirma el diagnóstico. Posteriormente ha sido valorada por Cardiología, Gastroenterología y Oftalmología sin objetivar patología asociada. Próximamente va a iniciar tratamiento con GHrh.

El caso de SSR presentado remarca la importancia del fenotipo para el diagnóstico etiológico de la talla baja.

17
Talla baja, fenotipo peculiar y pubertad precoz como presentación de caso de Síndrome de Silver-Russelll

Inés García De Pablo.
Ana Portela Liste.
Cristina Ontoria Bethancort.
José Manuel Rial.
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

Paciente derivado a consultas de endocrinología infantil a los 13 meses de edad por

talla baja. Como antecedentes perinatales destacar gestación conseguida por FIV que cursa con diagnóstico de CIR y oligoamnios.
Cesárea a las 37 + 1 SEG con antropometría neonatal con peso 1880 g (-2,43 DE), longitud 44 cm (-2,5 DE) y perímetro cefálico 30 cm (-2,18 DE). En primera consulta se observa talla baja armónica, sin desproporción de hemicuerpos, cara triangular, frente abombada, orejas de implantación baja, macrocefalia relativa y clinodactilia de 5º dedo de ambas manos, más marcado en izquierda. No dificultad en alimentación, pero sí en adquisición del lenguaje.

Antropometría; peso: 5,8 kg (-3,97 DE); talla: 67,5 cm (-3,6 DE); PC: 46 cm (-0,89 DE). Estudio de talla baja sin alteraciones, cariotipo 46XX y EO acorde. A los 4 años de edad se inicia tratamiento con rhGH por PEG sin crecimiento recuperador (talla 89,3 cm; -3,97 DE). Muy buena evolución con tratamiento sustitutivo con mejoría de talla (talla en p10 [-1,33 DE] a los 7 años y 3 meses). A los 7 años de edad inicio de telarquia por lo que se solicita test de estímulo que resulta puberal (estradiol 81 pg/mL, LH 10,08 mUI/mL, FSH 11,27 mUI/mL a los 180 minutos), con ecografía pélvica con cambios puberales. Se decide inicio de tratamiento frenador de la pubertad con triptorelina con buena evolución. Ante la presencia de talla baja y fenotipo peculiar y con inicio de pubertad precoz se decide solicitar estudio genético con sospecha de Síndrome de Silver-Russell con genética compatible (pendiente de informe definitivo).

18
Síndrome de Silver-Russell (SSR) “escondido” en una cromosomopatía

Lourdes Travieso.
Purificación Ros Pérez.
Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.

Paciente nacida pretérmino (32 semanas +6) con grave retraso del crecimiento intrauterino (peso al nacimiento: 951 g (-3,04 SDS), longitud: 36 cm (-3,69 SDS)). Llamaba la atención el perímetro cefálico en el límite de la normalidad (p5, -1,68 SDS), desproporcionado para la longitud. Asociaba una comunicación interauricular que requirió cirugía, ectasia piélica, y precisó ventilación mecánica no invasiva por distrés respiratorio desde los 5 días de vida, manteniéndose actualmente con oxigenoterapia nocturna domiciliaria. Además, presenta hipopigmentación leve de la retina, miopía y astigmatismo.

A la exploración, destacaba hipotonía severa axial y periférica, con hipotrofia de extremidades inferiores, facies triangular con macrocefalia relativa, hipertelorismo con comisuras palpebrales de orientación antimongoloide, pabellones auriculares de implantación baja y paladar ojival. Durante el seguimiento, se constató además retraso del desarrollo psicomotor e hipocrecimiento postnatal. A fecha de última consulta, a los 5 años y 4 meses, mantiene una velocidad de crecimiento claramente patológica (-3,75 SDS); talla 86,5 cm (-5,6 SDS); peso 10,35 Kg (-2,78 SDS) y perímetro craneal 48,7 cm (p7, -1,51 SDS).

Con respecto al diagnóstico genético, inicialmente se efectuó un CGH-*array*, que detectó una cromosomopatía, consistente en una translocación desequilibrada que condiciona una trisomía del cromosoma 11 y monosomía del 4. La madre es portadora de una translocación balanceada entre dichos cromosomas.

Sin embargo, dada la alta sospecha de SSR, se solicitó un MS-MLPA dirigido a la región 11p15, en el que se detectó hipome-

tilación en H19 e hipermetilación del centro de impronta centromérico IC2, por lo que se confirmó el diagnóstico.

En este caso, inicialmente se consideró que el fenotipo de la niña se debía a la cromosomopatía. Sin embargo, la alta sospecha clínica fue necesaria para desentrañar el diagnóstico molecular de SSR que había en ella.

HIPERINSULINISMO NEONATAL CONGÉNITO

19
Presentación atípica y evolución tórpida de hiperinsulinismo neonatal congénito

Ana Belén Ariza Jiménez[1].
Isabel Leiva Gea[2].
[1]Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba;
[2]Hospital Materno Infantil de Málaga, Málaga.

El hiperinsulinismo congénito es la causa más frecuente de hipoglucemia grave y recurrente en la infancia. Su incidencia se estima en 1/40.000-50.000 nacidos vivos.

Ingresa neonata de 24 h de vida por convulsión tónica en contexto febril e hipoglucemia de hasta 21 mg/dl, catalogándose de epilepsia sintomática por EEG patológico. Presenta en ecografía cerebral hemorragia subependimaria. En analítica se observa hiperamoniemia, hipocalcemia y ferropenia. Inicia tratamiento con fenobarbital, calcio i.v., vitamina D, glutaferro, fenilbutirato, benzoato, arginina, carnitina, lactulosa, enemas, alimentación por SNG, glycosade a 150 mL/kg/día y dextrinomaltosa + suplementos con maicena nocturnos. Asocia HBPM por trombosis. Diagnosticada de miocardiopatía dilatada con FE 30% que requiere trasplante e inmunosupresores.

Hipoglucemias constantes precisando aportes de glucosa de hasta 21mcg/kg/día sin ser posible retirada. Se realizan dos muestras críticas en dos días distintos, hallándose elevados: láctico (5,6), colesterol (217), amonio (287), CK (2689), GOT (377), GGT (342), insulina (40 y 48,57), ácidos grasos (5), y acilcarnitina 6 (C6); y disminuido el péptido C (7 y 7,76), calcio iónico (0,97) y vitamina D. Pruebas metabólicas de primer nivel y estudio ampliado de metabolopatía normales. Cuerpos cetónicos negativos.

Se cataloga de hiperinsulinismo congénito y se realiza PET con patrón difuso y dudosa focalidad en cola pancreática. Inicia tratamiento con diazóxido sin respuesta. Inicia hidrocortisona y octreótido a dosis alta. Debido al tratamiento la paciente presenta hipertrigliceridemia y alteraciones de la deglución. Mejoría con rehabilitación y cambio a lanreótido sc cada 2 meses. Genética básica de hiperinsulinismo negativa. Mutación ABCC8 y POMC en estudio ampliado. En sensor glucémico glucemias entre 65 y 210 mg/dl, controlándose al asociar hidrocortisona y NEDC nocturna.

Aunque la presentación no sea típica debemos de pensar en hiperinsulinismo siempre que haya hipoglucemias persistentes en edad neonatal. El hiperinsulinismo puede ser causa de fallo cardiaco. Las somatostatinas pueden dar alteraciones de la deglución e hipertrigliceridemia.

20
Diabetes *Mellitus* como complicación de hiperinsulinismo congénito difuso

Débora Gómez Díaz.
Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife.

Niña de 9 años en seguimiento por hiperinsulinismo congénito difuso.

Gestación fisiológica con antropometría neonatal y exploración física normales. A los dos días de vida presenta una crisis clónica multifocal en el contexto de hipoglucemia de 16 mg/dL, realizando posteriormente más episodios de hipoglucemia que precisan aportes de glucosa de hasta 15 mg/kg/min.

Ante la sospecha de hiperinsulinismo congénito, se extrae analítica en hipoglucemia: glucosa basal 22 mg/dL, insulina basal 8,4 mcU/ml y péptido C basal 2,85 ng/ml.

Tras confirmarse el diagnóstico a los 25 días de vida, se inicia diazóxido oral (dosis máxima 30 mg/kg/día), hidroclortiazida oral a 4 mg/kg/día y nutrición enteral continua. La respuesta es parcial, retirándose los aportes de glucosa al mes de vida, pero presentando regular tolerancia oral, por lo que se añade suplementación con dextrinomaltosa y monitorización continua de glucosa, registrándose hipoglucemias que precisan administración de glucagón.

Se realiza PET-TC con 18-FluorDopa, visualizándose un adenoma en la cabeza del páncreas, por lo que se realiza, a los 4 meses de edad, pancreatectomía proximal sin visualizarse ningún adenoma intraoperatorio. Tras la intervención, se retira el diazóxido por no ser efectivo. Asimismo, no se objetivan mutaciones en los genes ABCC8 y KCNJ11. A los 2 años de edad, y debido al mal control glucémico a pesar de suplementación con dextrinomaltosa y alimentación continua nocturna (incluyendo crisis convulsivas que requieren ingreso hospitalario), se realiza una pancreatectomía subtotal, con hallazgo anatomo-patológico de nesidioblastosis pancreática.

Durante su seguimiento posterior, desarrolla insuficiencia pancreática endocrina y exocrina, objetivándose Hb1Ac 7.3%, por lo que se inicia, a los 8 años de edad, insulinoterapia subcutánea de acción lenta y dieta por raciones, sin conseguirse un control óptimo de la enfermedad.

Conclusión: las formas graves de hiperinsulinismo congénito refractarias a tratamiento pueden requerir una pancreatectomía subtotal, con desarrollo posterior de insuficiencia pancreática endocrina.

21
Utilidad del estudio genético en el hiperinsulinismo congenito focal

David Montero Vázquez.
Maria Concepción Fernández Ramos.
HU. Basurto, Bilbao, Vizcaya

Introducción

El hiperinsulinismo congénito es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente neonatal. Es una enfermedad heterogénea en su severidad, histología y alteraciones genéticas. El objetivo del tratamiento es evitar las hipoglucemias y el consecuente daño cerebral.

Caso clínico

Neonato nacido en 2006, derivado por hipoglucemias recurrentes y convulsión a las 36 hdv. Antecedentes familiares sin interés. Embarazo de curso normal. Parto a término, ventosa, PN: 4250 g (+2,6 DE), LN: 51 cm (P75). Fenotipo normal. Macrosómico.

Estudio metabólico: glucemia 13 mg/dL, insulina 42 mcU/mL, péptido-C 5,4 ng/mL, β-OH-butirato bajo, GH, cortisol, amonio, AGL, aminoácidos y AO normales.

Precisa aporte elevado de glucosa, hasta 21 mg/kg/min i.v.. No respuesta al diazóxido por lo que se administra octreótido (6 mcg/kg/día). Posteriormente, aceptable control con alimentación enteral suplementada (dextrinomaltosa), presentando un episodio aislado de

hipoglucemia sintomática tras iniciar el tratamiento farmacológico.

A los 4 meses de edad se realiza PET-TC con 18-fluoro-L-dopa visualizándose lesión focal en parte caudal de páncreas que se resecciona llevando a la curación definitiva del hiperinsulinismo.

El resultado del estudio genético se obtuvo meses después: Una deleción de 4 nucleótidos (c.2837_2840delAGAG) del exón 24 del gen *ABCC8*, mutación heredada del padre. Se objetivó pérdida de la región 11p15 del alelo materno en el tejido hiperplásico al que se tuvo acceso procedente de la cirugía.

El paciente como secuelas presenta lesiones a nivel cerebeloso y epilepsia.

Comentarios

El estudio genético en el hiperinsulinismo encuentra mutaciones hasta en un 55% de los pacientes.

Actualmente, el estudio genético es más precoz y accesible que cuando ocurrió el caso, permitiendo la selección de pacientes (sobre todo no respondedores a diazóxido) que presentan mutaciones en el alelo paterno dada la alta probabilidad de corresponder a forma focal.

Estos estudios han mejorado el acceso a realizar el PET-TAC de una forma más dirigida, gracias al mayor conocimiento sobre la correlación genotipo-fenotipo.

22
Síndrome warfarínico congénito e hiperinsulinismo. ¿Causalidad o casualidad?

Beatriz Rodríguez León[1].
Emilio José García García[2].
Constanza Navarro Moreno[2].

[1]Hospital de Valme, Sevilla.
[2]Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción

El síndrome warfarínico es una embriopatía relacionada con la ingesta materna de anticoagulantes orales que puede condicionar alteraciones esqueléticas, del sistema nervioso central y oculares, entre otros.

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón que nos interconsultan a los 3 meses de vida por intolerancia al ayuno.

Antecedentes familiares: madre con tetralogía de Fallot intervenida en tratamiento con acenocumarol (inclusive en la primera etapa de la gestación), tres abortos previos. Padres no consanguíneos.

Antecedentes personales: recién nacido a término de 39 semanas de gestación, peso 2940 g (-0,81 SDS), longitud 48 cm (1,19 SDS), PC 33,5cm (-0,69 SDS). Ecografías (cerebral, abdominal y cardíaca) normales. Cariotipo prenatal normal. Dos ingresos por fallo de medro.

Motivo de consulta: tres meses de edad, estando ingresado para estudio por fallo de medro presenta hipoglucemias nocturnas clínicas y bioquímicas.

Exploración física: peso 3,87 kg (-3,29 SDS), longitud 59,5 cm (-0,84 SDS). Buen estado general, destacamos los siguientes rasgos dismórficos: hipoplasia nasal, microsoma con dedos de mano cortos e hipotonía axial.

Exámenes complementarios: durante episodio de hipoglucemia confirmada de 39mg/dl, destacan niveles elevados de insulina (9,1 mcU/ml), péptido C (3,84 ng/dL), cortisol 559 nmol/L y GH 7,64 ng/mL), y niveles de hidroxibutirato y ácidos grasos libres dis-

minuidos (1,6 nmol/L y 193,2 mcmol/L), con ascenso de glucemia tras estímulo con glucagón. Amonio, carnitina y ácidos orgánicos normales. El estudio genético no encuentra ninguna alteración en los genes conocidos relacionados con el hiperinsulinismo.

Se inicia tratamiento con diazóxido que puede ser interrumpido a los 15 meses de vida, con buena evolución posterior, normalizando la alimentación y no presentando nuevas hipoglucemias ni siquiera durante periodos de ayuno o estrés intercurrente hasta el momento actual, con 5 años de edad.

Comentarios

No se ha descrito en la literatura hasta la fecha ningún caso como el mencionado, ni la fisiopatología por la que pueda producirse. Esto puede abrir camino para conocer nuevas comorbilidades asociadas con esta embriopatía.

23
Pancreatectomía cefálica en y de roux como forma de tratamiento del hiperinsulinismo congénito focal

María Isabel Coch Martínez.
Luis Salamanca Fresno.
Isabel González Casado.
Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción

El hiperinsulinismo congénito (HC) es un grupo heterogéneo de trastornos genéticos caracterizado por una inapropiada secreción de insulina que conlleva hipoglucemias severas y recurrentes en neonatos y lactantes, con la consiguiente morbilidad neurológica.

Los genes más frecuentemente implicados son: *ABCC8 y KCNJ11*; sus mutaciones presentan una expresividad fenotípica muy variable, haciendo difícil diferenciar formas esporádicas de familiares. También existen dos formas clínicamente indistinguibles con distinta presentación morfológica: hiperinsulinismo focal y difuso.

Caso clínico

Presentamos dos pacientes diagnosticados de HC, uno de 25 días de vida con hipoglucemias persistentes, y el segundo de 5 meses, con convulsión secundaria a hipoglucemia severa. En el primero se detectó una mutación missense en heterocigosis en el exón 30 de *ABCC8* (padre portador sano de la mutación y pérdida somática en la región 11p15 del alelo materno), en el segundo, una variante intrónica c.1177-56G>A en intrón 7 del alelo paterno en heterocigosis en gen *ABCC8,* sin llegar a identificar pérdida somática del alelo materno en páncreas, de dudosa patogenicidad.

Evolución

Ambos presentan hipoglucemias a pesar de altos aportes y tratamiento con diazóxido y octeótrido. Se realiza 18-fluoro-dopa-PET-TC donde se objetiva captación focal en cabeza de páncreas. A los 2 y 10 meses respectivamente se realiza pancreatectomía cefálica en “Y de Roux”, permitiendo retirada de medicación y desaparición de hipoglucemias.

Conclusión

La presencia de una mutación recesiva heredada del padre, con pérdida somática del alelo materno (disomía uniparental) predice la existencia de forma focal en la mayoría de los casos. Sin embargo, existen todavía casos sin diagnóstico genético como demuestra nuestra segunda paciente. El 18-fluoro-dopa-PET-TC es la mejor técnica para el estudio de HC y para diferenciar formas focales de difusas. La pancreatectomía parcial permite la práctica curación de estos pacientes con formas focales y reduce sustancialmente el desarrollo de complicaciones.

24
Hiperinsulinismo congénito y trastorno del espectro autista: a propósito de un caso

Ruth Molina Suárez.
Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife.

Niña de 5 años en seguimiento por hiperinsulinismo congénito de forma difusa.

Antecedentes personales: recién nacida a término, peso y longitud adecuados. Gestación controlada por taquicardias maternas tratada con propanolol. Parto eutócico sin incidencias. Exanguinotransfusión el primer día por poliglobulia.

A las 6 horas de vida presenta cianosis e hipotonía, con hipoglucemia 6 mg/dl que remonta tras bolo de suero glucosado, requiriendo aportes de glucosa endovenosa hasta 14mg/kg/minuto y suplementos de dextrinomaltosa y corticoterapia.

Se inicia diazóxido e hidroclorotiazida, necesitando aportes parenterales de glucosa, aumento de diazóxido hasta 20 mg/kg/día, dextrinomaltosa y nutrición enteral para controlar las glucemias, apareciendo hirsutismo como efecto secundario. Se retira el diazóxido por no respuesta, con hipoglucemias resistentes a tratamiento dietético, iniciándose a los 6 meses octreótido con ascenso hasta 20 mcg/kg/día. Dado el control parcial, se asocia nifedipino.

Al año de edad se desciende progresivamente el octreótido hasta suspender a los 17 meses, con buena evolución, pudiendo retirar nifedipino 5 meses más tarde.

Durante el tratamiento con nifedipino refieren dificultad para conciliar el sueño que mejora tras la retirada, necesitando posteriormente melatonina.

A partir de 2 años, mantiene ayuno de 7-8 horas, sin hipoglucemias, con descenso de harina de maíz y dextrinomaltosa progresivamente hasta la actualidad, apareciendo obesidad.

En seguimiento por Neurología por retraso psicomotor y trastorno del espectro autista, y Logopedia por trastorno de la conducta alimentaria.

Pruebas complementarias

- Analítica en hipoglucemia: insulina y péptido C elevados, cortisol y GH disminuidos.
- Test de glucagón: incremento glucemia 45 mg/dL.
- Diagnóstico molecular (KCNJ11-ABCC8): sin variaciones patogénicas.
- PET/CT-18F-DOPA: sin captación focal.
- Estudio metabólico normal.
- CGH-array negativo.
- IRM-espectroscopia: normal.

Conclusiones

- El hiperinsulinismo congénito es la etiología más frecuente de hipoglucemia persistente en la infancia.
- Algunos casos no respondedores a diazóxido, pueden tratarse con octreótido o nifedipino.