Volumen 52 • Suplemento 1 • Mayo 2000

ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA

22º CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Marbella, 18, 19 y 20 de mayo de 2000

Publicación Oficial
de la Asociación Española
de Pediatría (A.E.P.)

Miembro de la Asociación
Internacional de Pediatría (I.P.A.)

Volumen 52 • Suplemento 1
Mayo 2000

http://www.aeped.es

DOYMA
Publicaciones Médicas
Periódicas

ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA

ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA (A.E.P.)

MIEMBRO DE LA ASOCIACIÓN INTERNACIONAL DE PEDIATRÍA (I.P.A.)

SUMARIO

Volumen 52
Suplemento 1
Mayo 2000

MESA REDONDA: HIPOGLUCEMIA

1 Hipoglucemias de etiología metabólica
M. Martínez-Pardo

10 Etiología y patogenia del hiperinsulinismo
P. Thornton

13 Hipoglucemia por hiperinsulinismo persistente en la infancia: tratamiento
M. Gussinyé, E. Vicens-Calvet, M.A. Albisu, N. Potau, D. Yeste y A. Carrascosa

17 Deficiencias hormonales e hipoglucemias
A. Fernández Longás y M.P. Ferrández Arenas

ENCUENTROS CON EL EXPERTO SIMULTÁNEOS

21 Hirsutismo en la adolescencia
L. Ibáñez

23 Uso de la biología molecular en endocrinología pediátrica
L. Castaño

MESA REDONDA: SIGLO XXI

26 El tiroides ante el siglo XXI
E. Mayayo Dehesa

34 Bases fisiológicas, moleculares, diagnósticas y terapéuticas del crecimiento
J. Argente

39 La endocrinología pediátrica ante el siglo XXI: suprarrenales
A. Oliver

44 La endocrinología pediátrica ante el siglo XXI: gónadas
L. Audí Parera

52 La endocrinología pediátrica ante el siglo XXI: diabetes
M.J. López García

CONFERENCIA

57 Growth hormone insensitivity
M.O. Savage, C. Camacho-Hübner, L.B. Johnston, K.A. Woods, C. Azcona, C.P. Burren, L. Metherell and A.J.L. Clark

ENCUENTROS CON EL EXPERTO SIMULTÁNEOS

59 Hipogonadismo: diagnóstico y tratamiento
P. Martul

63 Situación intersexual
R. Gracia Bouthelier

COMUNICACIONES

66 Comunicaciones orales
75 Comunicaciones pósters

Hipoglucemias de etiología metabólica

M. Martínez-Pardo

Médico Adjunto de Pediatría. Unidad de Enfermedades Metabólicas. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

(An Esp Pediatr 2000; 52 (Supl. 1): 1-9)

INTRODUCCIÓN

La glucosa es el compuesto orgánico principal para la obtención de energía (ATP), especialmente en el sistema nervioso central (SNC), a través de las vías metabólicas siguientes: *glicólisis* (glucosa → piruvato) + *decarboxilación del piruvato* (piruvato → acetil CoA) + *ciclo de Krebs* (obtención de poder reductor, (NAD(P)H), (acetil CoA + oxalacetato → Isocitrato → α cetoglutarato → Succinil CoA → Fumaril CoA → Malato → Oxalacetato → Isocitrato → ...) + *utilización de dicho poder reductor en la cadena respiratoria mitocondrial unida a la fosforilación oxidativa*, para sintetizar como productos finales ATP-CO_2 y H_2O. El balance de todas las vías da como consecuencia global 38 moléculas de ATP por cada molécula de glucosa de la que se parte.

El mantenimiento del aporte de glucosa para su utilización en el SNC es primordial y deberá ser adecuado en todo momento a las demandas del SNC, bien en periodo posprandial o bien en periodos de ayuno.

El hígado va a regular el mantenimiento del aporte de glucosa a través de la sangre al SNC de la siguiente forma:

1. Guarda glucosa como glucógeno hepático y muscular, *gluconeogénesis*, para empezar a utilizarlo desde 2 horas después de haber comido. En este periodo la *insulina* favorece la entrada de la glucosa a las células del SNC para su utilización, a los hepatocitos para su almacenamiento, a los adipocitos para la lipogénesis y al resto de células del organismo para su propia síntesis de ATP. Las necesidades de glucosa en un recién nacido son de unos 4-7 mg/kg/min mientras que en un adulto lo son de 2 mg/kg/min[1].

En los eritrocitos, que sólo tienen glicólisis, la ganancia de ATP es de 4 moléculas de ATP/molécula de glucosa, y el producto final del metabolismo energético del eritrocito es el lactato que pasa a la sangre.

2. 2 horas después de comer, la glucemia circulante postabsortiva es insuficiente, por lo que se pone en marcha el sistema de contrarregulación hormonal, *glucagón* + ...[2], invirtiéndose la relación insulina/glucagón e iniciándose *glucogenólisis*[3] hepática. Ésta se mantendrá hasta que el remanente de glucógeno hepático sea insuficiente para mantener las necesidades de glucosa del SNC. El tiempo en que se agota el glucógeno hepático depende de la edad (6 horas en el lactante y hasta 48 horas en el adulto) y de las necesidades de glucosa del individuo: en situaciones de catabolismo extremas (fiebre, estrés...) las necesidades y el gasto de glucosa aumentan y el tiempo que dura la glucogenólisis se reduce.

3. Al ir finalizando las reservas de glucógeno, se mantiene la contrarregulación hormonal, *glucagón + adrenalina + ...* y es también el hígado el que pone en marcha la *gluconeogénesis a partir de lactato/piruvato* y *simultáneamente* el adipocito comienza a sacar al torrente sanguíneo triglicéridos, que se hidrolizan intravascularmente por la lipasa endotelial dando lugar a la síntesis de ácidos grasos libres (FFA) y glicerol.

El glicerol entra en la gluconeogénesis del hepatocito para sintetizar directamente fructosa 1-6 difosfato → fructosa 6 fosfato → glucosa 6 fosfato → *glucosa*.

4. Los FFA se transportan al citoplasma del hepatocito para ser β *oxidados* en la mitocondria de éstos y sintetizar *acetil CoA,* que es el activador de la piruvato carboxilasa, primera 1 enzima de la gluconeogénesis hepática a partir de piruvato. Si no hay síntesis de *acetil CoA* por alteración en la β *oxidación mitocondrial hepática de los FFA*[4], *a)* no hay gluconeogénesis hepática y no se sintetiza glucosa, *b)* no hay activación del ciclo de la urea al no formarse N acetilglutamato, activador de la carbamil fosfato sintetasa, enzima que transforma el amonio (tóxico) en carbamil fosfato (no tóxico) por lo que condiciona una hiperamonemia[5] y *c)* no hay sustrato para síntesis de cuerpos cetónicos (hipocetosis) por lo que el SNC se queda sin sustratos energéticos alternativos a la glucosa (ver siguiente párrafo).

5. La síntesis de *acetil CoA* en la β oxidación mitocondrial hepática de los FFA es además imprescindible para *la cetogénesis o síntesis de los cuerpos cetónicos (3OHbutirato y acetoacetato)*, que se trasportan por sangre y se utilizan como sustratos energéticos alternativos a la glucosa, por el SNC y el músculo, trasformándose de nuevo

Correspondencia: Dr. M. Martínez-Pardo. Hospital Ramón y Cajal. Colmenar Km 9,1. 28034 Madrid.

en *Acetil CoA*, en la mitocondria de ambos tejidos, a través de la *Vía de utilización de cetónicos o cetólisis*. El acetil CoA formado a partir de cuerpos cetónicos se incorpora al ciclo de Krebs, para síntesis de isocitrato y... ATP, con una cuenta global de 34 moléculas ATP/molécula acetil CoA sintetizado.

Este extraordinario control metabólico y hormonal en periodos prolongados de ayuno permite mantener el aporte adecuado de glucosa y cuerpos cetónicos sintetizados en el hepatocito, para su utilización en los dos tejidos que precisan alta síntesis de ATP: el sistema nervioso y el músculo esquelético. Cualquier alteración del control hormonal, en especial si aumenta la relación insulina/glucagón, predispone por un lado a la inhibición de la glucogenólisis, de la gluconeogénesis y de la cetogénesis y por otro, al aumento de la velocidad de utilización de la glucosa, lo que condiciona una disminución de la glucosa circulante. La disminución de glucosa en los tejidos se manifiesta clínicamente de forma característica con pérdida de conciencia, sudoración fría, hipotonía, etc. y bioquímicamente por una disminución de la concentración de glucosa en sangre que denominamos hipoglucemia. Ésta se produce también como consecuencia de defectos en reacciones enzimáticas de las vías de síntesis de glucosa (glucogenólisis y gluconeogénesis), de las vías de síntesis de Acetil CoA (β oxidación de FFA), de la cetogénesis y de la cetólisis, aunque el sistema de regulación y contrarregulación hormonal esté intacto.

DEFINICIÓN DE HIPOGLUCEMIA

Según la definición de J.R. Bonham en 1993[6], toda glucemia de plasma venoso menor de 2,5 mM (45 mg/dl) a cualquier edad debe considerarse como hipoglucemia. Este autor no está de acuerdo con la definición de hipoglucemia neonatal descrita por M. Cornblath y S.H. Reisner en 1965[7] ya que, como han demostrado en 1988 T.H.H.G Koh y cols.[8] y A. Lucas y cols.[9], existen alteraciones neurológicas en neonatos que han mantenido de manera prolongada glucemias inferiores a 2,6 mM.

Debemos tener en cuenta que la glucemia puede determinarse también en sangre total venosa, considerando hipoglucemia, en este caso, cifras menores de 2,3 mM (41 mg/dl). Las cifras de glucemia en sangre capilar, no bien arterializada, pueden conducir a error, por lo que debemos considerarlas informativas pero no concluyentes.

NORMOCETOSIS, HIPOCETOSIS E HIPERCETOSIS

J. P. Bonnefont y cols. en 1990[10] efectúan un test de ayuno a 48 niños de ambos sexos a los que previamente se les había descartado patología orgánica. Los separan en tres grupos conforme a la edad, A (1-12 meses), B (1-7 años) y C (7-15 años), y a 15, 20 y 24 horas de ayuno determinan un conjunto de parámetros (glucemia, ácidos grasos libres, lactato, 3OH butirato, acetoacetato y carnitina) y sus relaciones, en especial:

1. Glucemia (mM) × cuerpos cetónicos (mM) (3OH butirato + acetoacetato) y

2. Ácidos grasos libres mM/cuerpos cetónicos mM.

Comprueban que la cetogénesis se inicia antes cuanto menor edad tiene el niño, por lo que el mantenimiento de la glucemia a edades tempranas se obtiene fundamentalmente a expensas de la gluconeogénesis, mientras que a partir de 7 años la glucogenólisis es capaz de mantener las glucemias incluso hasta las 20 horas de ayuno sin precisar cetogénesis. En estos grupos control la relación ácidos grasos libres/cuerpos cetónicos oscila entre 0,5-1,5 y la de glucemia × cuerpos cetónicos lo hace entre 2.4-13 al final del ayuno. Comparan estos hallazgos, con dos grupos de sujetos D) defectos en la β oxidación de ácidos grasos (hay lipólisis pero no hay síntesis de acetil CoA, luego no hay síntesis de cuerpos cetónicos) y E) defectos en la cetólisis (no hay síntesis de novo de acetil CoA a partir de los cuerpos cetónicos) y evidencian que *con glucemia inferior a 3mM*, los sujetos hipocetósicos (grupo D) tienen una relación ácidos grasos libres/cuerpos cetónicos > 2,5 y en los sujetos con hipercetosis la relación glucemia × cuerpos cetónicos es > 16 y la de ácidos grasos libres/cuerpos cetónicos es < 0,5.

Desde el punto de vista de capacidad para la síntesis y/o utilización de los cuerpos cetónicos, las hipoglucemias las clasificaremos como:

Normocetósicas. Aquellas en las que el organismo es capaz de metabolizar los ácidos grasos para sintetizar cuerpos cetónicos y utilizarlos, pero es incapaz de sintetizar glucosa (defectos de la glucogenólisis y/o de la gluconeogénesis).

Hipocetósicas. Aquellas debidas al defecto en la síntesis de acetil CoA (defectos del transporte y/o de la β oxidación de los FFA y alteraciones del complejo 2 de cadena respiratoria) o al defecto en la síntesis de cuerpos cetónicos a partir del acetil CoA (3-OH-3-metilglutárico aciduria).

Hipercetósicas. Aquellas debidas a un defecto en la cetólisis (deficiencia de la succinil CoA acetoacetil transferasa, deficiencia de la β cetotiolasa y algunas deficiencias en los complejos 3 y 4 de cadena respiratoria).

CLASIFICACIÓN DE LAS HIPOGLUCEMIAS

Grupo 1

Por aumento en la utilización de la glucosa:

a) Hiperinsulinismos (hipoglucemia hipocetósica):

1. Secundario a hiperglucemia materna (diabetes, glucosa i.v., drogas, medicamentos).

2. De producción endógena: nesidioblastosis, adenoma de los islotes pancreáticos, síndrome de Wiedeman-Beckwith, hiperinsulinismo transitorio.

3. De administración exógena: administración de insulina en los Münchausen "by proxi", administración errónea de insulina en los diabéticos.

4. Por defecto en la regulación de la glutamato deshidrogenasa (podría ser la denominada antiguamente intolerancia a la leucina) o síndrome de la Hipoglucemia Hipocetósica con Hiperinsulinemia e Hiperamonemia (HHHH), descrita por Huijmans y Stanley en 1997 y confirmada por Martínez-Pardo y cols. en 1998[11].

b) Tumorales (hipoglucemia normo o hipocetósica), productores de IGF II.

c) Hipotermia y/o sepsis (hipoglucemia normo o hipocetósica).

Grupo 2

Por alteración en la gluconeogénesis o en la glucogenólisis:

a) Deficiencia de la glucógeno sintetasa (hipoglucemia normocetósica).

b) Glucogenosis 1 (a y b), 3, 6 y 9 (hipoglucemia normocetósica).

Grupo 3

Por alteración en la síntesis de acetil CoA (defectos de la β oxidación mitocondrial) y de la cetogénesis (hipoglucemias hipocetósicas):

a) Defectos del transporte de los ácidos grasos libres al hepatocito: no se han definido todavía como cuadros clínicos.

b) Defectos en las ácido graso acil-CoA sintetasas: también sin definir clínicamente todavía pero a los que podría estar vinculado un cuadro etiquetado como enfermedad de depósito de ácidos grasos neutros citoplasmáticos o síndrome de Chanarin-Dorffman en el que no se sintetizan cuerpos cetónicos con ácidos grasos de cadena larga pero sí con ácidos grasos de cadena media (observación personal).

c) Alteraciones del transporte en la membrana mitocondrial del FFacil CoA citoplasmático:

1. Deficiencias de las carnitin palmitoil transferasas 1 y 2[12].

2. Deficiencia de la carnitina traslocasa.

3. Deficiencia sistémica de carnitina.

d) Alteraciones de la β oxidación de los FFAcil CoA intramitocondriales:

1. Deficiencias de las acil CoA deshidrogenasas de distintas longitudes de cadena (muy larga-media y corta)[13-16].

2. Deficiencia múltiple de las acil CoA deshidrogenasas, alteración del complejo "Electro Transfer Flavoprotein" (ETF) del complejo 2 de la cadena respiratoria y denominadas también acidurias glutáricas tipo 2, sensibles y no sensibles a riboflavina[17].

3. Deficiencias en el "Complejo Trifuncional": deficiencia de (30H deshidrogenasa + enoil hidratasa + 3 ceto tiolasa) de FFAcil CoA de cadena larga[18].

e) Alteraciones de la síntesis de cuerpos cetónicos a partir del acetil CoA:

1. Deficiencia de la 3 OH 3 metil glutaril CoA liasa: 3 0H 3 metil glutárico aciduria[19].

Grupo 4

Por alteración en la utilización de los cuerpos cetónicos, alteración en la síntesis de novo de acetil CoA, alteración en la cetólisis (hipoglucemia hipercetósica):

a) Deficiencia de la succinil CoA acetoacetil transferasa[20].

b) Deficiencia de la β cetotiolasa[21,22].

c) Deficiencias de los complejos III y IV de cadena respiratoria.

Grupo 5

Por alteración en la gluconeogénesis (hipoglucemia normocetósica):

a) Alteraciones enzimáticas:

1. Deficiencia de la piruvato carboxilasa.

2. Deficiencia de la fosfoenolpiruvato carboxi kinasa.

3. Deficiencia de la fructosa 1-6 difosfatasa.

4. Deficiencia de la glucosa 6 fosfatasa (glucogenosis 1 a y b).

b) Alteraciones endocrinológicas que interfieran en la gluconeogénesis.

Grupo 6

Alteraciones metabólicas que interfieren en la regulación de la glucosa:

a) Acidemias orgánicas (normocetósicas o hipercetósicas): acidemias propiónica y metilmalónica, jarabe de arce, isovalérico acidemia, glicerol acidemia, etc.

b) Alteraciones del metabolismo de carbohidratos: intolerancia hereditaria a la galactosa y a la fructosa.

Grupo 7

Miscelánea:

a) Secundarias a malabsorción intestinal: malabsorción de monosacáridos, enfermedad celíaca, enteropatía; pierde proteínas, fibrosis quística, diarreas agudas, malnutrición.

b) Secundarias a hepatopatías, enfermedad hemolítica neonatal, policitemia, prematuridad, pequeña edad gesta-

cional, cardiopatías, tóxicos, medicaciones (como la aspirina), etc.

c) Encefalohepatopatía aguda (S. de Reye) secundaria a infecciones virales (Herpes, Influenzae etc.): hacer el diagnóstico diferencial con los cuadros de S. de "Reye's Like" que pueden presentar las enfermedades metabólicas englobadas como "alteraciones de la síntesis de acetil CoA" descritas en el grupo 2.

SÍNTOMAS Y HALLAZGOS BIOQUÍMICOS EN LAS HIPOGLUCEMIAS

Los episodios de hipoglucemia pueden ser el resultado de una o varias causas, por lo que llegar al diagnóstico etiológico se hace imperativo para que el tratamiento sea efectivo. Clínicamente, la hipoglucemia "per se" tiene una sintomatología común caracterizada por: episodios de afectación del estado general con adormecimiento o pérdida de conciencia, hipotonía muscular, sudoración fría o piel fría discretamente húmeda y que en el periodo perinatal se pueden expresar exclusivamente con "tremors de barbilla" y/o síndrome de hiperexcitabilidad. Es indispensable hacer una buena anamnesis para relacionar estos episodios con la ingesta de determinados alimentos (fructosa: azúcar, frutas, cereales, etc. o galactosa: leche de mamíferos), con el tiempo de ayuno y la edad de comienzo, con el ejercicio muscular, con la administración de medicamentos como la insulina, la aspirina, los antidiabéticos orales, etc. (dados por indicación médica o indiscriminadamente por la familia) y con los antecedentes familiares (muertes súbitas, muertes neonatales etiquetadas de "sepsis", diabetes, etc.).

En la exploración clínica hay que hacer hincapié en la presencia o no de organomegalias (en especial hepatomegalia), alteraciones de ritmo cardíaco y alteraciones neurológicas y retinianas.

Las exploraciones analíticas de sangre han de hacerse inmediatamente y deberán ser extraídas de vía venosa a ser posible sin manguito (la hipoxia muscular del manguito puede hacer aumentar el lactato y el amonio en el grupo muscular hipoxémico; los resultados serán de ese grupo muscular y no del resto del organismo) por lo que recomendamos extracción de femoral, de yugular o de arteria:

– 1 gota para glucemia con aparato reflectante (sospecha de hipoglucemia).

– 10 cc en tubo con heparina de litio en hielo que se centrifugará inmediatamente en frío separando el plasma en pequeñas porciones aisladas del aire (en vacío) y congeladas hasta la determinación bioquímica para:

Urgente inmediato (en 15 min): glucemia, lactato y amonio (0,5 cc de plasma).

Urgente (24-48 h máximo): indispensables:

• FFA (0,5 cc) - 30Hbutirato (0,4 cc) - acetoacetato (0,5 cc).

• Carnitina – aminoácidos – acilcarnitinas – ácidos orgánicos (2 cc plasma para todo en laboratorio especializado).

– 4 cc en tubo seco con gel: centrifugar con separador, separar el suero en alícuotas congeladas de:

• 0,5 cc para CPK – úrico – transaminasas (menor tiempo posible).

• Resto (1,5 cc): para insulina – péptido C – GH y cortisol (menor tiempo posible).

Se pondrá una bolsa de recogida de orina para investigar en *la primera orina que emita:* acetoacetato en tira reactiva de orina (indicativo no cuantitativo), ácidos orgánicos patológicos estudiados en laboratorio especializado (específicos para cada enfermedad metabólica) y aminoácidos, guardando la orina congelada hasta su estudio.

Las características clínicas y bioquímicas de las diferentes causas de hipoglucemia se resumen en la tabla 1.

Los valores normales de los parámetros bioquímicos son:

Glucemia: 2.5 a 6,5 mM. Lactato < 2.5 mM.(20 mg%). Amonio < 90 μgr/dl (< 45 μM). Úrico < 7mg/dl. CPK < 200 U/L. Aminoácidos: dependerá de los valores de referencia de cada laboratorio; cuando decimos "aumentados" es que al menos lo están 2-3 veces por encima del valor máximo de referencia. Los valores de ácidos grasos libres, acetoacetato y 3 OH butirato dependerán de la edad y de las horas de ayuno del sujeto hipoglucémico, pero las relaciones (ácidos grasos libres/cuerpos cetónicos y glucemia × cuerpos cetónicos) para la clasificación de normo/hipo o hipercetósicas son válidas para cualquier edad y horas de ayuno, si la glucemia es menor de 3 mM. La carnitinemia libre normal es > 24 μM; la carnitinemia disminuye normalmente en los tests de ayuno conforme aumenta la síntesis de cuerpos cetónicos. En niños normales los niveles de carnitinemia al final de un test de ayuno (el tiempo máximo de ayuno dependerá de la edad) están entre 18 y 24 μM. El tiempo de ayuno en test de ayuno recomendado para ver comportamiento metabólico será de:

– Menores de 6 meses: recomendado 6 horas, máximo 8 horas.

– Menores de 12 meses: recomendado 8 horas, máximo 12 horas.

– Menores de 2 años: recomendado 14 horas, máximo 18 horas.

– De 2-6 años: recomendado 18 horas, máximo 20 horas.

– Mayores de 6 años: máximo 24 horas.

– Mayores de 10 años: máximo el que tolere sin cetonuria (+) y sin hipoglucemia. En ocasiones no se objetiva la hipoglucemia hasta pasadas las 30 horas de ayuno (en pacientes de más de 12 años) ya que no se ha terminado el glucógeno hepático si están en ayunas y en reposo.

TABLA 1. **Principales síntomas clínicos y alteraciones bioquímicas de las enfermedades metabólicas que producen hipoglucemia**

Enfermedad	Síntomas y signos clínicos	Hallazgos bioquímicos	Observaciones
Grupo 1:			
a) Hiperinsulinismos	Hipoglucemia sin relación con ayuno. A cualquier edad. Sin organomegalias. Macrosomía neonatal en hijos de madre diabética. *Insulinemia (μ U/ml)/ Glucemia (mg/dl) > 0,36 es un hiperinsulinismo*	Hipoglucemia hipocetósica. Lactato normal, el amonio está aumentado en HHHH. Aminoácidos ramificados disminuidos, ácidos orgánicos normales *Endógena:* insulinemia y péptido C aumentados. *Exógena:* péptido C bajo e insulina aumentada	Suelen precisar aportes de glucosa > 10 mg/kg/min. En HHHH el amonio disminuye con glucagón i.m, y con diazóxido a dosis de 8-10 mg/kg/24 h
Grupo 2:			
a) Deficiencia de glucógeno sintetasa	Hepatomegalia discreta	Hipoglucemia normocetósica. Cetonemia aumentada en todo momento. Lactato y amonio normales en hipoglucemia.	El lactato aumenta con sobrecarga de glucosa *b)* Neutropenia
b) Glucogenosis I *(a, b).* Deficiencia de glucosa 6 fosfatasa: *a)* deficiencia del enzima, *b)* deficiencia del transportador de glucosa 6 fosfato de la membrana del microsoma	Hepato y nefromegalias. Cara de muñeco. Hipoglucemia desde 2 h después de ingesta	Hipoglucemia normocetósica. Hiperlactacidemia en hipoglucemia. Amonio normal. Aumento alanina. CPK normal. Aumento de transaminasas y de úrico	*a)* y *b)* glucógeno ↑↑↑ en biopsia hepática. Sobrecarga de galactosa: no aumenta glucemia pero sí aumenta lactato
		Hipoglucemia normocetósica	Miocardiopatía.
Glucogenosis III. Deficiencia de enzima derramificante (amilo 1-6 -glicosidasa)	Hepatomegalia. Hipoglucemia desde 3 h de ingesta	SIN hiperlactacidemia CPK aumentada, transaminasas aumentadas	Sobrecarga de galactosa: aumenta glucemia
Glucogenosis VI y IX. Deficiencias de fosforilasa y fosforilasa b cinasa	Hepatomegalia. Hipoglucemias variables	Hipoglucemia normocetósica Lactato y CPK normales	Investigar actividad fosforilasa b kinasa en leucocitos de la madre
Grupo 3:			
a) y *b)* aún no constatadas en casos clínicos		En todas: FFA/CC > 2 Hiperamonemia	
c) Alteraciones del ciclo de la carnitina (FFA de cadena larga).		Ácidos orgánicos típicos en cada enfermedad	
1. Deficiencia CPT I	Hepatomegalia, miopatía, encefalopatía	Normocarnitinemia. Ácidos orgánicos en orina (–)	Patología principalmente hepática
2. Deficiencia CPT II	Patología muscular	Hipocarnitinemia Acidos orgánicos (–) Acilcarnitinas patológicas	Miocardiopatía
3. Deficiencia traslocasa	Semejante a anteriores	Hipocarnitinemia. Ácidos orgánicos (–)	Trastornos del ritmo cardíaco
d) Alteración de la β oxidación mitocondrial	Episodios de hipoglucemia con stress o en ayunos > a 8 h. Hepatomegalia, posible encefalopatía. Muerte súbita. Reye's like. Miopatías	Hipocarnitinemia Hiperlactacidemia Ácidos orgánicos: 4 cis-dece noico, (14), 5 cis tetrade cenoico y dicarboxilicos de cadena media	La más frecuente es la deficiencia de la de ácidos grasos de cadena media Las de cadena larga son de expresión muscular
1. Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa			
2. Deficiencia de 3OH-acil deshidrogenasa	Encefalopatía, miopatía, miocardiopatía, hepatopatía retinopatía	Ácidos orgánicos: 3 OH-dicarboxilicos de cadena larga. Acilcarnitinas patológicas	Pueden asociarse alteraciones de cadena respiratoria
d) Glutárico aciduria tipo II. Deficiencia múltiple de Acil Co Deshidrogenasas, deficiencia del ETF del Complejo II de cadena respiratoria	Edad variable. Clásica: olor a sudor, hipoglucemia, quistes renales, acidosis Suave: miopatía y retraso psicomotor	Hipocarnitinemia, lactato normal o aumentado. Ácidos orgánicos: glutárico, + isovalérico, + etilma lónico, + ácidos dicarboxilicos de cadenas larga y media, Acil glicinas y acilcarnitinas	En la resonancia magnética podemos encontrar zonas desmielinizantes y/o poliodistrofia Algunos responden al tratamiento con vit. B_2, a dosis 200 mg/día
e) Deficiencia de 3OH- 3- metil glutaril CoA liasa	Hipoglucemia con intensa acidosis. A veces discreta hepatomegalia. Reye's like	Normocarnitinemia. A veces hiperamonemia. Ácido 3OH3 metil glutárico, siempre presente en orina	

(Continúa)

TABLA 1. **Principales síntomas clínicos y alteraciones bioquímicas de las enfermedades metabólicas que producen hipoglucemia** *(continuación)*

Enfermedad	Síntomas y signos clínicos	Hallazgos bioquímicos	Observaciones
Grupo 4: Alteraciones de la cetólisis.		Hipoglucemias hipercetósicas: FFA/CC < 0,5.	
a) Deficiencia de succinil CoA ac. acetil transferasa	Episodios de hipoglucemia con acidosis	No marcadores salvo cetónicos	
b) Deficiencia de β ceto tiolasa	"Ídem" anterior	2 metil acetoacetato, tiglil glicina y 2 metil -3- OH butirato	Puede confundirse con intoxicación por aspirina en método analítico común
c) Deficiencia de los complejos III y IV de cadena respiratoria	Oftalmoplegia, intolerancia al ejercicio, miopatías, encefalopatía, retinopatía, retraso mental, miocardiopatía, atrofia óptica. Poliodistrofias, Fanconi, etc.	Patognomónico el 6-metil-uracilo. Hiperlactacidemia, que es mayor con el ejercicio. No hay marcadores en el estudio de ácidos orgánicos	La sobrecarga de glucosa aumenta el lactato con incremento > 0,5 mM[23] Relación Lactato / piruvato > 22. Relación 30Hbut / acetoacetato > 3
Grupo 5: Alteraciones de la gluconeogénesis		En todas: hipoglucemia normocetósica con hiperlactacidemia e hiperuricemia. Las transaminasas pueden estar altas	
a) y *b)* Deficiencias de la piruvato carboxilasa y de la PEP carboxikinasa	Predomina la sintomatología debida a la acidosis láctica y a la encefalopatía	Hiperlactacidemia > 4 mM siempre, en hipoglucemia con cetosis el lactato > 10 mM. Hiperalaninemia	La forma severa tiene hiperamonemia e hipercitrulinemia
c) Deficiencia de fructosa 1-6 difosfatasa	Hepatomegalia. En cualquier edad. Reye's like. Muerte súbita	Puede haber gliceroluria	La dieta rica en grasas y en proteínas produce lactacidemia
Grupo 6:			
a) Acidemias orgánicas	Habitualmente de presentación neonatal puede simular cuadro de "sepsis" con rechazo alimento, coma, acidosis, hepatomegalia	Cada acidemia tiene sus marcadores específicos: propiónico, metilmalónico, 2 cetoácidos de cadena ramificada etc.	*Toda cetonuria* de presentación neonatal es una acidemia metabólica mientras no se demuestre lo contrario
b) Intolerancia hereditaria a la galactosa	Hepatomegalia, desnutrición severa, sepsis a *E. coli* cataratas	Colestasis, hipoglucemia normocetósica, clinitest en orina + + (reductores)	
c) Intolerancia hereditaria a la fructosa	Aguda: crisis de hipoglucemia tras ingesta de sacarosa o fructosa (10 papilla de frutas o de cereales con sacarosa) Crónica: hepatomegalia cirrótica, vómitos, desnutrición severa y tubulopatía	Nada especial salvo disminución de Pi en sangre, en la hipoglucemia	Es muy peligrosa la sobrecarga con fructosa. Si se sospecha, hacer directamente la biopsia hepática para el estudio enzimático y el diagnóstico

Los valores de referencia de las hormonas los darán los laboratorios especializados. La insulina es variable dependiendo de la glucemia: en hipoglucemia, la insulinemia normal es menor de 5 μU/ml; podemos sospechar hipoglucemia por hiperinsulinemia si la relación insulinemia (μU/ml)/glucemia (mg/dl) > 0,36.

La tabla 2, en base a resultados obtenidos urgentes, en 2 horas, nos acerca al diagnóstico de sospecha.

TRATAMIENTO DE LA HIPOGLUCEMIA

Toda hipoglucemia, sea cual sea su etiología, es una urgencia inmediata.

Efemérides (tres consejos):

1. Tomar las muestras adecuadas en plasma y en orina para el diagnóstico diferencial *antes de cualquier inicio de tratamiento* ("no por mucho madrugar amanece más temprano"); de esta forma acortaremos el tiempo de inicio de tratamiento definitivo en base al diagnóstico. Comenzar con glucosa i.v. sin confirmar al menos en sangre venosa la hipoglucemia es un retraso y conduce a diagnósticos erróneos.

2. No efectuar punción lumbar ante un cuadro de coma de causa desconocida con o sin hipoglucemia, sin saber si hay o no hiperamonemia > 200 μmoles/l (> 350 μg/dl) por el alto riesgo de enclavamiento cerebeloso por hipertensión intracraneal, siendo la causa de empeoramiento irreversible. *Para lo cual todo hospital deberá estar capa-*

TABLA 2. **Diagnóstico diferencial de aproximación al diagnóstico en la hipoglucemia con datos del laboratorio de urgencias: lactato – amonio – pH y Gases – transaminasas – úrico – CPK – neutropenia y cetonuria en hipoglucemia**

	pH	Lactato	Amonio	GOT-GPT	CPK	Urico	Neutróf.	Cetonas
Grupo 1:								
Hiperinsulinismo	N	N	N	N	N	N	N	(–)
HHHH			>>					(–)
Grupo 2:								
Glucogenosis I	<<<	>>>	N	>	N	>>>	N o <<	(+++)
III	N	N o >	N	>>>>	>>>	>	N	V
VI	N	N o >	N	>>>	N	>	N	V
Grupo 3:								
β oxidación	<<	>>	>>	>>	>>	N o >>	N	(–)
30H3metilglutárico	<<<<	N o >	N	N	N	N	N o <<	(–)
Grupo 4:								
Hipercetósicas	<<<<	N o >	N	N o >	N	N	N	(+++++)
Grupo 5:								
Def. Gluconeogénesis	<<<	>>>	N	>	N	>>>	N	++/+++
Grupo 6:								
Acidemias orgánicas	<<<	N o >>>	N o >>>>	N o >	N	N	<<<	++/+++
Miscelánea								
Deficiencias hormonales	N	N	N	N	N	N	N	(–) o (+)

N: normal; > : aumentado; < : disminuido; (+): positivo; (-): negativo; V: variable.

citado de forma urgente para valorar amonemia en plasma. A los pediatras nos toca convencer al laboratorio para su programación.

3. Habilitar un sistema de envío urgente a laboratorios especializados de las muestras recogidas. En España recomiendo dos laboratorios a nivel nacional de los que respondo en su rapidez y resultados:

– CEDEM. Doctoras Magdalena Ugarte, M.ª José García, Begoña Merinero y Celia Pérez-Cerdá. CX Facultad de Ciencias U.A.M. Cantoblanco 28049 Madrid – Teléfono: 913974589.

– Instituto de Bioquímica Clínica. Doctoras Teresa Pampols, Paz Briones, Antonia Ribes. Mejía Lequerica s/n. Edifici Helios III, planta baixa. 08280 Barcelona – Teléfono: 932275600 (centralita).

Tratamiento de emergencia

Una vez asegurada la hipoglucemia (glucemia venosa en aparato reflectante SÍ es válida, glucemia capilar NO es válida):

1. Vía venosa lo más grande posible (hay que poner glucosado hasta el 15% en ocasiones) y poner sobre la marcha 2 ml/kg de glucosmón al 33% y sondaje uretral.

2. Líquidos: 150 cc/kg/día.

3. Glucosa: comenzar con 10 mg/kg/min (equivale a poner i.v. glucosado al 10% a un ritmo de 6 cc/kg/hora, con lo que también cubrimos las necesidades de líquidos) hasta mantener glucemias entre 110-140 mg/dl.

4. Si existe acidosis metabólica:

a) Si pH < 7 y cetonuria > ++ : bicarbonato i.v. 0,5 molar c.c. = E.Bases × kg en la 10 hora y repetir pH y gases. Seguir corrigiendo hasta llegar a pH 7,1 con bicarbonato sódico 0,5 molar cc = E.Bases × kg (en 1 hora). Controlar iones.

Si persiste la cetonuria ++ o la glucemia es > 240 mg/dl, añadir perfusión de insulina en fisiológico a dosis de 0,2 U /kg/hora hasta normalizar glucemia y negativizar cetonuria.

b) Con hiperlactacidemia:

> 25 mM: sospechar sepsis por gram (–), anaerobio facultativo G. Morbidorum u otro similar. Vigilar coagulación intravascular diseminada.

15-25 mM con cetonuria ++ : sospechar defecto de la gluconeogénesis, mantener infusión de glucosa, bicarbonato e insulina, bajará el lactato progresivamente.

7-10 mM: defecto de la gluconeogénesis o alteración mitocondrial.

3-7 mM: con cetonuria ++ : defecto de gluconeogénesis/citopatía mitocondrial – acidemia propiónica – metilmalónica – defecto múltiple de carboxilasas (MCD) – acidemia orgánica, puede precisar medidas extraordinarias. Con cetonuria (–): defecto de síntesis de acetil CoA o defecto de cetogénesis.

c) Con hiperamonemia:

+ Hiperlactacidemia + cetonuria + + : propiónica – metilmalónica – MCD, preparar medidas extraordinarias de detoxificación (exanguinotransfusión – hemodiálisis – hemoperfusión, la diálisis peritoneal no es demasiado efectiva). Bajar amonio hasta 150 µmoles/l.

+ Hiperlactacidemia + cetonuria (–): trastorno de β oxidación mitocondrial de FFA, puede necesitar medidas de detoxificación extraordinarias si el amonio es > 250 µmoles/l persistentemente.

5. Sin acidosis, sólo hiperamonemia:

+ cetonuria (–) y amonio < 250 µmoles/l: sospechar HHHH, poner glucosa i.v. y vigilar estrechamente, puede mejorar con MCT (triglicéridos de cadena media) hasta conseguir el diazóxido, pero no introducirlos hasta haber descartado alteración de oxidación mitocondrial de FFA de cadena media (alto riesgo con MCT).

+ cetonuria + + : sospechar acidosis orgánica o ciclo de la urea descompensado.

6. Tratamiento de cofactores:

a) En todos los casos hasta el diagnóstico definitivo, añadir:

– Carnitina i.v.: 100 mg/kg/día (repartir en 6 dosis).

– Riboflavina: 100 mg / 8 h × SNG.

– Tiamina: 100 mg / 8 h × SNG.

– Piridoxina: 100 mg / 8 h × SNG.

– Biotina: 20 mg/ 8 h × SNG (sólo Medebiotín Forte en España).

– 0Hcobalamina i.m.: 2 mg días alternos (sólo Megamil B12 en España).

b) En hiperamonemia > 150 µmoles/l: arginina a 500 mg/kg/día × SNG.

7. Tratamiento de detoxificación:

a) Exanguinotransfusión (2,5 volúmenes): hemodiálisis si el peso lo permite y el centro hospitalario puede hacerlo o hemoperfusión, en los siguientes casos:

1. Si amonio > 500 µmoles/l al ingreso y no ha bajado en 2 horas.

2. Si amonio > 250 µmoles/l y que sube en las siguientes 3 horas.

3. Si baja el amonio después de una exanguinotransfusión o una hemodiálisis y en 3 horas vuelve a subir a niveles de alto riesgo.

4. Si cetonuria + + + + con hiperlactacidemia > 15 mM que no mejoran en 4-6 horas con aporte de glucosa e insulina.

5. En acidosis muy severas (pH < 7,1) que en 2 horas no han mejorado con medidas habituales y/o que se acompañen de hiperamonemia > 250 µmoles/l.

6. En sospechas de sepsis con afectación grave del estado general y severísima hiperlactacidemia.

b) En caso de hiperamonemia severa añadir a todo lo anterior (arginina + exanguinotransfusión o hemodiálisis) benzoato sódico × SNG o por vía i.v. a dosis máximas de 250 mg/kg/día + fenilbutirato 500 mg/kg/día (si pide medicamentos extranjeros hay que tenerlo previsto antes).

Tratamiento de mantenimiento

Cada enfermedad tiene el suyo, y puede ser motivo de otra exposición[24-26].

BIBLIOGRAFÍA

1. Aynsley-Green A. Hypoglycaemia. Recent Adv. Paediatr 1992; 10: 37-62.

2. Hems DA, Whitton PD. Control of hepatic glycogenolysis. Physiol Rev 1980; 60: 1-50.

3. Chen YT, Burchell A. Glycogen storage diseases. En: Scriver CHR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. The Metabolic and molecular basis of inherited disease (7.ª ed.). Nueva York: McGraw-Hill 1995; 935-965.

4. Wanders RJA, Vreken P, Den Boer MEJ, Wijburg FA, Van Gennip AH, Ijlst L. Disorders of mitochondrial fatty acyl-CoA β oxidation. J Inher Metab Dis 1999; 22: 442-487.

5. Pintos G, Briones MP, Marchante C, Sanjurjo P, Vilaseca MA. Protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los trastornos del ciclo de la urea. Anal Esp Pediat 1997; Supl 89: 1-8.

6. Bonham JR. The investigation of hypoglycaemia during childhood. Ann Clin Biochem 1993; 30: 238-247.

7. Cornblath M, Reisner SH. Blood glucose in the neonate and its clinical significante. N Engl J Med 1965; 273: 378-381.

8. Koh THHG, Aynsley-Green A, Tarbit M, Eyre JA. Neural dysfunction during hypoglycaemia. Arch Dis Child 1988; 63: 1353-1358.

9. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neuro-developmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. BMJ 1988; 297: 1304-1308.

10. Bonnefont JP, Specola NB, Vassault A, Lombes A, Ogier H, De Klerk JBC y cols. The fasting test in paediatrics: application to the diagnosis of pathological hypo- and hyperketotic states. Eur J Pediatr 1990; 150: 80-85.

11. Martínez-Pardo M, Hijano Bandera F, Pallarés E, Rubí J, García MJ, López-Siguero JP y cols. Hiperinsulinismo con Hiperamoniemia persistente. Anal Esp Ped 1998; Supl 114: 54- (P. oral n.º 5).

12. Merinero B, Castro M, Gangoiti J, Martín MA, Pérez-Cerdá C, Alonso F y cols. Carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency with infantile presentation: biochemical and genetic analysis. J Inherited Metab Dis 1998; 21 (Supl 2): 61 (A 122).

13. Ding JH, He G, Yang B-Z, Roe D, Vianey-Saban CH, Roe Ch. 1998: very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: clinicaL fenotypes and mutations. J Inher Metab Dis 21: (Supl 2): 62. P 124.

14. Del Valle JA, García MJ, Merinero B, Pérez-Cerdá C, Román F, Jiménez A y cols. (CEDEM); Martínez-Pardo M, Ludeña C, Camarero C, del Olmo R (Departamento de Pediatría). Hospital Ramón y Cajal; Durán M, Wadman SK. A new patient with dicarboxylic aciduria suggestive of medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency presenting as Reye's syndrome. J Inher Metab Dis 1984; 7: 62-64.

15. Heales SJR, Woolf DA, Leonard JV. Rapid diagnosis of medium – chain acyl CoA dehydrogenase deficiency by measurement of Cis-4- decenoic acid in plasma. J Inher Metab Dis 1991; 14: 661-667.

16. Jaraba MP, Jaraba S, Vázquez G, Luque M, Gill R, Ribes A. Estudio de un paciente con deficiencia de acil CoA deshidrogenasa. Anal Esp Ped 1998; Supl 114; 67 (post 26).

17. Rhead WL, Roettger V, Marshall T, Amendt B. Multiple acyl-CoA deshydrogenation disorder responsive to riboflavin: substrate oxidation, flavin metabolism and flavoenzyme activities in fibroblasts. Pediatric Research 1993; 33 (2): 129-135.

18. Coates MP, Tanaka K. Molecular basis of mitochondrial fatty acid oxidation defects. J Lipid Res 1992; 33: 1099-1110.

19. Gibson KM, Cassidy SB, Seaver LH, Wanders RJA, Kennaway NG, Mitchell GA y cols. Fatal cardiomyopathy associated with $3OH_3$ methyl glutaryl CoA lyase deficiency. J Inherited Metab Dis 1994; 17: 291-294.

20. Pérez-Cerdá, Merinero B, Sanz P, Jiménez A, Hernández C, García MJ y cols. A new case of succinyl-CoA: acetoacetate transferase deficiency. J Inherited Metab Dis 1992; 15: 371-373.

21. Leonard JV, Middelton B, Seakins JWT. Acetoacetyl CoA Thiolase deficiency presenting as ketotic hypoglycemia. Pediatric Research 1987; 21 (2): 211-213.

22. Cromby CH, Manning NJ, Pollit RJ, Powell S, Bennett J. 6-Methyluracil excretion in 2 methyl acetoacetyl-CoA thiolase deficiency in two children with an unexplained recurrent ketoacidaemia. J Inherited Metab Dis 1994; 17: 81-84.

23. Chin-Siang Ch, Suk-Chun M, Wen-Jye Sh, Chao-Huei Ch. Oral glucose lactate stimulation test in mitochondrial diseases. Pediatr Neurol 1992; 8: 445-449.

24. Martínez-Pardo M. Tratamiento dietético en los errores congénitos del metamolismo. En: Tratado de nutrición. Hernández M, Sastre A, editores. Madrid: Díaz de Santos, 1999; 868-887.

25. Johnston S. Tratamiento dietético en los errores congénitos del metabolismo de presentación precoz. An Esp Pediatr 1998; (Supl 114): 34-37.

26. Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, editores. Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment (2ª ed.). Nueva York: Springer-Varlag, 1996.

Etiología y patogenia del hiperinsulinismo

P. Thornton

Assistant Professor of Pediatrics. Clinical Director of the Hyperinsulinism Center. The Children's Hospital of Philadelphia.

(An Esp Pediatr 2000; 52 (Supl 1): 1-12)

Six years ago, at the end of my fellowship training, I gave a talk at Pediatric Grand Rounds in the Children's Hospital of Philadelphia. The high point of the talk was the announcement that a major breakthrough had been made into hyperinsulinism. We had determined that what had previously been known by 5 or 6 names was actually the one disease, "Congenital Hyperinsulinism". In the next 30 minutes I hope to convince you that "Congenital Hyperinsulinism" is a heterogeneous disorder with at least 5 know molecular defects and many more unknown.

HISTORY OF HYPERINSULINISM

McQuarrie, first described a syndrome of idiopathic hypoglycemia of infancy in 1953. He differentiated this from glycogen storage diseases and hypopituitarism. 25 cases were found in Minnesota and the majority had generalized seizure disorders and severe brain damage. He noted a strong familial component in these patients with 11 sib pairs. Cochrane in 1956 noted that many patients became hypoglycemic after ingesting a high leucine load, and coined the phrase "Leucine Sensitive Hypoglycemia". In 1970 Brown and Young described "Nesidioblastosis in a 3 month old who had a pancreatectomy for severe hypoglycemia. Over the years many debates have focused on the histo-pathology of hyperinsulinism cumulating in the current classification of focal and diffuse hyperinsulinism. Debate continued about familial versus sporadic cases. In 1990 and 1991 however three papers came out suggesting that Hyperinsulinism was an Autosomal Recessive (AR) condition. This rapidly led to the studies by Glaser et al that lead to the identification of a Hyperinsulinism locus on chromosome 11p15.1 in 1994. Shortly thereafter the Sulphonylurea receptor gene was identified at 11p15.1 and Thomas et al in 1995 identified the first genetic defects in patients with Hyperinsulinism. Since then we have learned that the SUR 1 gene and the Kir6.2 genes are both located beside each other on 11p15.1, that their gene products form an octameric protein called the ATP sensitive Potassium Channel (K_{ATP}). There are currently at least 40 mutations described in SUR1 and three in KIR6.2. These mutations act in an AR manner. In 1994, however, Thornton et al reported that there were some families in whom vertical transmission of HI occurred. Over the next few years the molecular etiology of these families was elucidated. First Glaser et al in 1998 described an activating mutation in the glucokinase gene that was the cause of the hyperinsulinism in one of the families. Around that time reports of a syndrome of hyperinsulinism associated with Hyperammonemia were appearing and in 1998 Stanley et al described the genetic cause of this. They found mutations in the Glutamate dehydrogenase gene that caused regulatory changes that resulted in an abnormal sensitivity to leucine, which triggered insulin release. Most recently, as a result of many years of speculation about the differentiation of focal hyperinsulinism and diffuse hyperinsulinism by the Paris group, the molecular etiology of these two conditions were determined. Both deLonly et al and Ryan et al demonstrated that patients with focal disease had inherited a mutation in the K_{ATP} channel from their father and lost part of chromosome 11p15.1 from the mother. The resultant Loss of heterozygosity at the HI locus resulted in disease in that part of the pancreas where the maternal 11p15.1 was lost.

These five different conditions all behave in distinct manners and I would like to now review the specific abnormalities in more detail.

Autosomal recessive hyperinsulinism due to K_{ATP} defects

The K_{ATP} channel is encoded by the SUR1 and Kir6.2 genes both located together on chromosome 11p15.1. Their gene products form the sulphonylurea receptor and the Potassium selective pore respectively. Neither the SUR1 nor the Kir6.2 can function independently, but four sub-units of each protein come together to make the K_{ATP} channel. This channel is assembled intracellularily and brought to the cell surface

Correspondencia: Dr. P. Thornton. The Children's Hospital of Philadelphia. Philadelphia, PA 19104. USA.

membrane. Here it plays a vital role in insulin secretion. As glucose levels rise and the energy flux inside the beta cell changes with increased ATP and decreased ADP, the K_{ATP} channel closes. The resultant change in the membrane potential triggers opening of the voltage gated Calcium channel, influx of calcium down a gradient, and this rise intracellular calcium triggers insulin release. Diazoxide acts on the K_{ATP} to open the channel and thus prevent voltage gated calcium influx. The sulphonylureas such as tolbutamide close the K_{ATP} channel and stimulate insulin release. It is clear therefore, that as the K_{ATP} channel is non-functioning in children with AR HI, neither diazoxide nor tolbutamide will have any affect on the secretion of insulin. In addition changes in calcium levels in the blood may have a significant affect.

The clinical features of this disorder are those of the classical description of HI LGA babies with severe hypoglycemia from the first days of life, requiring markedly increased glucose infusion rates to maintain the plasma glucose in the normal range. They are not responsive to diazoxide and rarely to Octreotide. Some respond to calcium channel blockers. Treatment is by 95% pancreatectomy and most have hypoglycemia post op. At surgery the histology shows diffuse disease of the pancreas with the cardinal feature being islet cell nuclear hypertrophy. There is a high long-term risk of Diabetes.

Loss of heterozygosity with paternal K_{ATP} channel defect

This is the newest form of HI to be described. A subgroup of patients with HI, who were clinically identical to the AR HI patients, were noted to have focal disease of the pancreas. Resection of this focal lesion cures the patients. It was then observed that when molecular analysis of the focal tissue was performed, there was a loss of the maternal copy of chromosome 11p15.1. Subsequently it was shown that LOH alone was not sufficient to cause HI and that these patients also carried mutations in the genes encoding the K_{ATP} channel. Thus these patients have a combination of islet cells that function completely normally and a minority that function identically to the AR K_{ATP} channel HI cells. It is this difference that has allowed us to develop a strategy to differentiate diffuse from focal disease using the biochemical properties of the beta cells. The normal cells in the pancreas with a functioning K_{ATP} channel respond to IV Tolbutamide by secreting insulin whereas the K_{ATP} channel defective cells respond to IV calcium. Thus a rise in Insulin in response to IV Calcium and IV tolbutamide indicates focal disease, and a rise to only Calcium indicates diffuse disease.

Glucokinase hyperinsulinism

There is only one proband to date that have been found to have GK HI. Clinically this is a mild form of HI with children presenting usually after the first year of life. Their HI is easily controlled with Diazoxide and surgery is unnecessary. Mutations in Glucokinase have traditionally been associated with Diabetes. However in this kindred there is an activating mutation in GK. This has the effect of increasing the sensitivity of the beta cell to glucose, and lowering the threshold for glucose stimulation of insulin release. As glucokinase is the rate limiting step in the metabolism of glucose once it enters the cell, increased GK activity results in increased glucose metabolism. This will markedly change the ATP: ADP ratio in the cell, stimulate the K_{ATP} channel to close, depolarize the cell membrane and secrete insulin.

Glutamate dehydrogenase hyperinsulinism

GDH HI is the second most common form of HI at this time. It has been noted since 1996 that certain patients have both hyperinsulinism and hyperammonemia. The elevated ammonia levels do not appear to cause harm as they are associated with low glutamine levels which is thought to be the most toxic compound in the urea cycle disorders. The clinical condition was described by Zammarchi et al and Weinzimmer et al and is characterized by a milder form of HI that usually, but not always, presents in later infancy. The children tend to be diazoxide responsive and rarely require surgery. Stanley et al in 1998 elucidated the biochemical explanation for this disorder and subsequently described the molecular etiology. Glutamate dehydrogenase catalyses the deamination of Glutamate to alpha-ketoglutarate. Alpha-ketoglutarate enters the Kreb's cycle generating ATP. This ATP, as we know, acts through the K_{ATP} channel to stimulate insulin release. Glutamate can also be transaminated to glutamine to mop up one ammonium in the pathway for nitrogen scavenging. Glutamate is also converted to N-acetyl Glutamate (NAG) by NAG Synthetase. NAG is an allosteric activator of carbamyl phosphate synthetase, the first step of the urea cycle. Therefore, increased activity of GDH causes increase glutamate to alpha-ketoglutarate with the production of excess ammonia and ATP. The ATP stimulates insulin secretion causing hypoglycemia. The decreased glutamate impairs the urea cycle causing the hyperammonemia. Mutations in GDH causing HI are activating mutations.

In addition to the above forms of H, there are many patients in whom the precise etiology is unclear, and in whom linkage studies indicate, that their forms of HI do not link genetically to any of the known 5 HI causing genes.

I hope that I have now shown you that there are in fact many different etiologies to HI and that this is indeed a heterogeneous disorder. Much work remains to be done to identify the unknown forms of HI, and to develop better therapeutic approaches. Our goal continues to be the prevention of hypoglycemic brain damage, and early

diagnosis and aggressive intervention is the key to achieving this goal.

RELEVANT ARTICLES

Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, Saudubray JM, Nihoul-Fékété C, De Lonlay-Debeney P, Brunelle F, Otonkoski T, Thornton P, Lindley KJ. The Practical Management of Hyperinsulinism in Infancy: Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000 Mar; 82 (2): F98-F107.

Benjamin Glaser, Prebakaran Kesavan, Ma'ayan Heyman, Elizabeth Davis, Antonio Cuesta, Andreas Buchs, Charles A. Stanley, Thornton PS, M. Alan Permutt, Franz M. Matschinsky, Kevan C. Herold. Familial Hyperinsulinism Caused by a Novel Glucokinase Mutation. N Engl J Med 1998; 338: 226-230.

Glaser B, Thornton P, Otonkoski T, Junien C. The Genetics of Neonatal Hyperinsulinism. Arch Dis Child Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000 Mar; 82 (2): F79-F86.

Rahier J, Guiot Y, Sempoux C. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: a heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblastosis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000 Mar; 82 (2): F108-112.

Ruth M Shepherd, Karen E Cosgrove, Rachel E O'Brien, Philippa D Barnes, Carina Ämmälä, Mark J Dunne on behalf of the EU funded European Network for Research into Hyperinsulinism in Infancy (ENRHI). Hyperinsulinism of infancy: towards an understanding of unregulated insulin release. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000 Mar; 82 (2): F87-F97.

Ryan F, Devaney D, Joyce C, Nestorowicz A, Permutt MA, Glaser B, Barton DE, PS Thornton. Hyperinsulinism: The molecular aetiology of focal disease. Arch Dis Child 1998; 79: (5) 445-447.

Stanley CA. Hyperinsulinism in infants and children. Pediatric Endocrinology. Ped Clinics of North America.1997: 44; (2) 363-374.

Stanley CA, Lieu YK, Hsu BYL. Burlina AB, Greenberg CR, Hopwood NJ, Perlman K, Rich BH, Zammarchi E, Poncz M. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of glutamate dehydrogenase gene. N Engl J Med 1998; 338: 1352-1357.

Thornton PS, Marta S Satin-Smith, Kevan Herold, Benjamin Glaser, Ken C Chiu, Ann Nestorowicz, M. Alan Permutt, Lester Baker,

Hipoglucemia por hiperinsulinismo persistente en la infancia: tratamiento

M. Gussinyé, E. Vicens-Calvet, M.A. Albisu, N. Potau, D. Yeste y A. Carrascosa

(An Esp Pediatr 2000; 52 (Supl 1): 13-16)

El tratamiento de la hipoglucemia por hiperinsulinismo persistente en la infancia presenta tres aspectos:

1. Tratamiento sintomático de la crisis de hipoglucemia.
2. Tratamiento para conseguir la estabilización de la glucemia (tratamiento conservador).
3. Tratamiento quirúrgico, que consistiría en la extirpación del adenoma (representaría la curación) o en su defecto en la pancreatectomía subtotal.

El tratamiento sintomático de las crisis de hipoglucemia es una situación de extrema urgencia, en cualquier edad en que se presente, pero particularmente en el periodo neonatal y lactancia, donde el riesgo de daño cerebral irreversible es mayor que en otras edades. El tratamiento de la crisis es similar en cualquier edad; consiste en la administración de *glucagón* por cualquier vía a dosis de 0,1 mg/kg/dosis, seguida de la admistración de glucosa, necesarias para mantener la normoglucemia.

Es necesario administrar el *glucagón* en todo recién nacido de peso adecuado que presente hipoglucemia, prácticamente sólo puede tratarse de un exceso de consumo, sepsis, hiperinsulinismo o un déficit de cortisol y/o ACTH; en cualquiera de estos casos, si tiene un peso adecuado tendrá reservas de glucógeno para superar la hipoglucemia, pero en el caso de hipoglucemia por hiperinsulinismo, pondrá en funcionamiento la fosfoenolpirucarboxiquinasa (PEPCK), enzima muy importante de la neoglucogénesis, que se encuentra inhibida por la insulina y que en el momento del nacimiento es estimulada por el glucagón (fig. 1). Si se tratara de una hipoglucemia por persistencia del hiperinsulinismo intrauterino, esta enzima importante para la neoglucogénesis se encuentra inhibida, y la administración de glucagón la estimularía.

TRATAMIENTO CONSERVADOR PARA EVITAR LAS HIPOGLUCEMIAS

Administración de los hidratos de carbono que precise para mantener la normoglucemia, que en el periodo neonatal será preciso entre 15-20 mg/kg/minuto, por vía parenteral en forma de suero glucosado, posteriormente en forma de fórmula láctea enriquecida con dextrinomalatosa por gastroclisis continua las 24 horas. Si la evolución es favorable pasar a alimentación discontinua diurna con forma láctea enriquecida con dextrinomaltosa y nocturna por gastroclisis con glucosado a las dosis que precise para mantener la normoglucemia.

En la primera infancia, seguir con alimentación discontinua diurna (el horario será el que marque el paciente) y glucosado nocturno por gastroclisis, que se tendrá que retocar según las necesidades del paciente, que van disminuyendo a partir de los 2 años de edad y a los 6-7 años de edad se puede suspender, salvo excepciones. *Probablemente no precisarán otro tipo de tratamiento.*

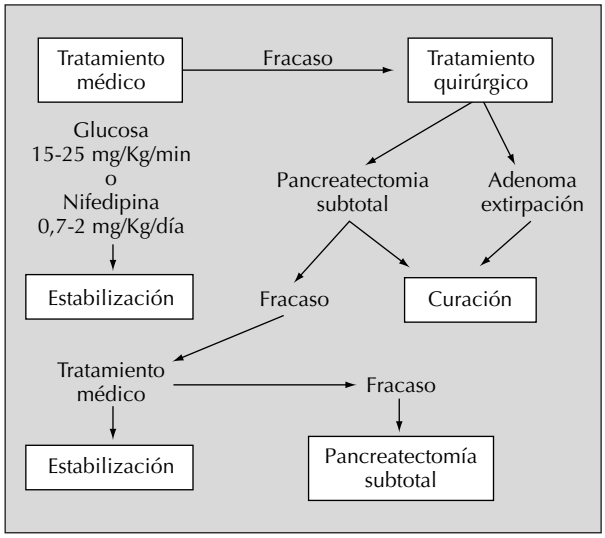


Figura 1. *Protocolo del tratamiento médico y quirúrgico del hiperinsulinismo.*

Diazóxido

Estabiliza el canal K-ATP abierto (fig. 2).

Correspondencia: Dr. M. Gussinyé. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil del Vall d'Hebron. Barcelona.

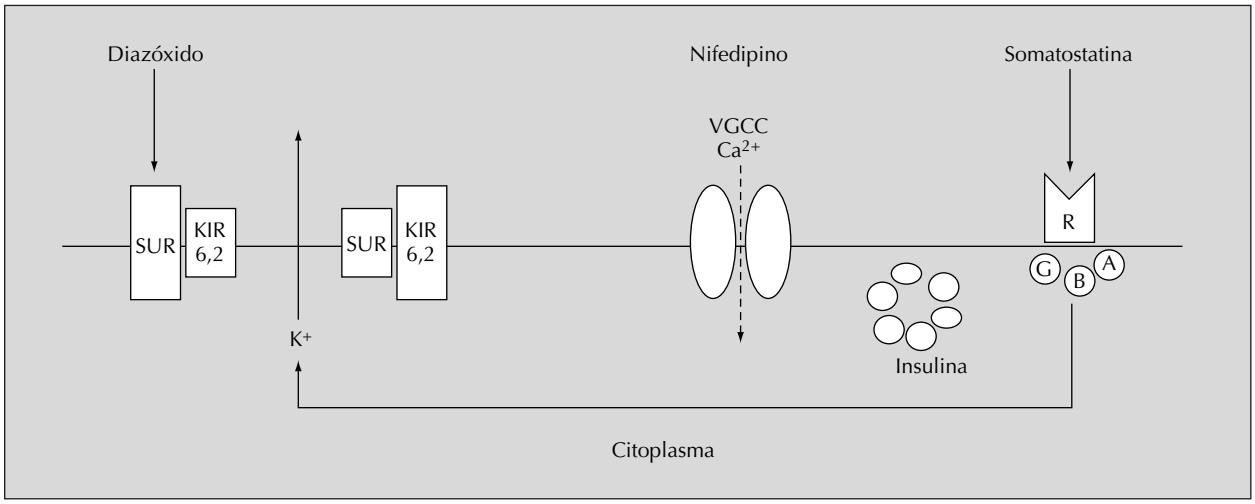


Figura 2. *Mecanismos de acción del Diazóxido, Nifedipino, Somatostatina y análogos.*

Precisa el canal SUR y KIR íntegro.

Afecta la secreción de insulina, no su síntesis.

Dosis de 15-20 mg/kg/día. La dosis total administrada en el periodo neonatal normalmente no debe retocarse y cuando la dosis es de 5-7 mg/kg/día se puede suspender. Acostumbra a suceder a los 6-7 años de edad.

Es efectiva en un 30-50% de los pacientes.

Efectos indeseables

Hipertricosis, que desaparece al suspender el tratamiento.

Hipernatremia y retención de líquidos, asociarla con tiacidas.

Hiperuricemia.

Trombocitopenia.

Somastostanina y análogos

Actúan sobre el canal del potasio, por hiperpolarización de la célula beta, manteniéndolo abierto con la consecuente inhibición de la entrada de calcio y de la secreción de insulina.

Inhiben también la secreción de glucagón, GH y enzimas pancreáticas. La dosis inhibitoria de la secreción de insulina es casi el doble de la que se precisa para inhibir la secreción de GH y enzimas pancreáticas.

Efectos indeseables

Parálisis intestinal.

Vómitos.

Esteatorrea.

Colelitiasis.

Déficit de GH.

Hiperglucemias-hipoglucemias.

Somastostatina

Sólo se utilizará cuando fracase el tratamiento conservador y se decida la intervención quirúrgica, para estabilizar las glucemias y evitar la pancreatitis durante el acto quirúrgico. Se acompañará de alimentación parenteral total.

Dosis: 6 μg/kg/hora (la dosis inhibitoria de la GH y páncreas exocrino es de 3,5 mcg/kg/hora).

Análogos de la somatostatina

Octeotrida (acción rápida).

Dosis: 2,5-10 μg/kg/6 horas, por vía subcutánea o endovenosa y puede sustituir la somastotanina en periodo perioperatorio.

Lanreótida (acción *depot*).

Se utilizará para evitar los picos de secreción de insulina, sólo en adultos (talla final adquirida); si presenta hipoglucemias no será por efecto rebote sino porque la dosis no es frenadora. Deberán controlarse las vitaminas liposolubles, el ácido fólico y la B_{12}.

Dosis: 40 mg/14 días (es la dosis recomendada para la acromegalia).

En la paciente que hemos tenido oportunidad de utilizarla, tenia 17 años, hipoglucemias desde el año y medio de edad, disminuyeron la hipoglucemias pero no desaparecieron, fue preciso añadir nifedipino. Presentó con la Lanreótida abdominálgias post administración en las tres primeras inyecciones, esteatorrea que se autolimitó a los 8 meses de tratamiento y precisó suplementos de vitamina B_{12} y ácido fólico.

Nifedipino

Bloquea el canal del calcio, impidiendo la secreción de insulina.

Dosis: 0,7-2 mg/kg/día.

La paciente en la que hemos tenido oportunidad de utilizarlo presentó los primeros días hiperglucemias; también recibía lanreótida. Se suspendió esta última y el perfil glucémico sólo con nifedipino no fue el deseado, por lo que

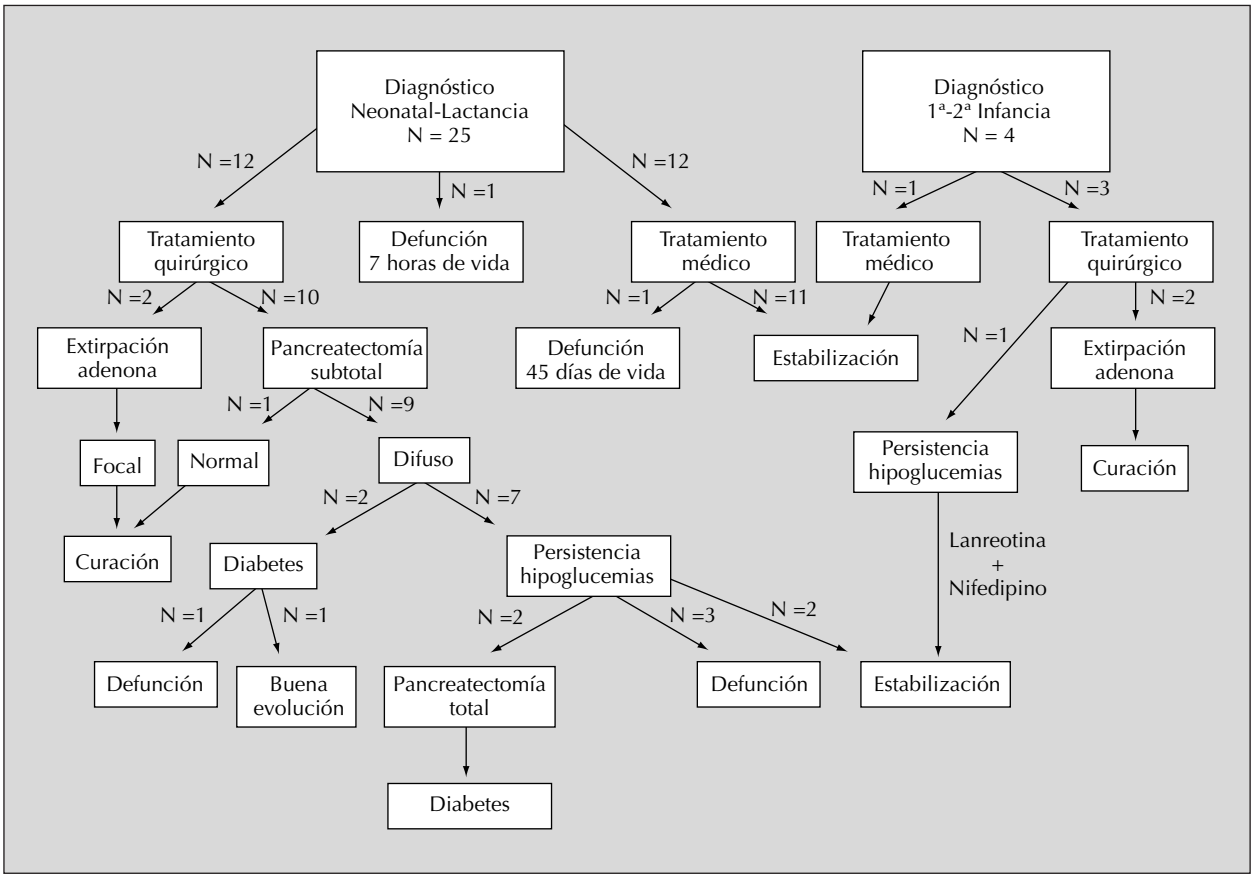


Figura 3. *Evolución y tratamiento de los 29 pacientes con hiperinsulinismo que hemos tenido la oportunidad de observar.*

se reintrodujo el análogo de la somastostatina. Con nifedipino más lanreótida no presenta hipoglucemias.

Glucagón

Se utilizará en las hipoglucemias agudas, a dosis de 0,1 mg/kg.

En el preoperatorio se ha utilizado en perfusión continua, a dosis de 2-10 μg/kg/hora, pero se duda de su efectividad.

Tratamiento quirúrgico

Lesión focal

Es el tratamiento de elección cuando se ha podido demostrar una lesión focal sea por arteriografía o por dosificación de insulina de diferentes puntos de drenaje por cateterismo de la vena esplénica. En el perioperatorio algunos grupos dosifican la insulina capilar en diferentes puntos de drenaje a la vena porta, otros intentan buscar el adenoma por ecografía perioperatoria. Si se extirpa la lesión focal es curativo.

Lesión difusa

Cuando fracasa el tratamiento conservador y aunque no se haya podido demostrar ninguna lesión focal por las exploraciones realizadas, se debe ir a la intervención quirúrgica, porque a veces, cielo abierto, se puede apreciar una lesión focal, por medio de la visión o por el tacto. Si no se observa nada especial se realizará una pancreatectomía subtotal, que por nuestra experiencia y la de otros autores no sirve para nada si no se extirpa el adenoma.

Nuestra experiencia

Desde 1974-1999 hemos tenido la oportunidad de observar a 29 pacientes con hipoglucemia persistente por hiperinsulinismo (fig. 3): 1 falleció a las 7 horas de vida, otro, que presentaba una miocardiopatía, murió a los 45 días de vida de una sepsis. Los otros 27, 23 las manifestaciones clínicas se presentaron en el periodo neonatal o lactancia,de estos 12 siguieron tratamiento quirúrgico, 2 de ellos se observó en el acto quirúrgico un adenoma que al extirparse representó la curación, en 10 se practicó pancreatectomia subtotal y solo en uno desaparecieron las hipoglucemias, la anatomía patológica del páncreas la clasificó como normal (probablemente debía haber una focalidad que no fue observada en los cortes realizados), en 2 pacientes presentaron diabetes y cuadro malabsortivo, en los otros 7 persistencia de las hipoglucemias igual que antes de la intervención, en 2 de ellos, se les practicó una segunda intervención, una pancreactectomia total, transformandoles

en diabéticos. Los 11 que siguieron tratamiento médico, con alimentación enteral continua nocturna y discontinua diurna y algunos de ellos acompañados de diazóxido, la evolución ha sido buena, consiguiéndose suspensión del tratamiento

En los 4 pacientes que se diagnosticaron después del año de vida, uno siguió una buena evolución con tratamiento médico y 3 precisaron intervención quirúrgica, uno de 13 años edad diagnosticado de adenoma por arteriografia, otro de 5 años de edad se observó el adenoma en el acto operatorio, la extirpación del adenoma representó la curación, en el tercer paciente diagnosticado al año de edad, siguió una buena evolución con tratamiento médico, pero a los 9 años de edad se reinstauraron las hipoglucemias, a los trece años de edad se le practicó una pancreatectomia subtotal porqué por las exploraciones realizadas parecia haber una focalidad en cola de pancreas, no se confirmó por anatomía patológica y las hipoglucemias persistieron, actualmente está en tratamiento con Nifedipino y Lanreótida.

Por estos motivos pensamos que una pancreactectomía subtotal no nos soluciona el problema y que el tratamiento conservador es lo que más beneficia al paciente. Actualmente no tratamos con ningún medicamento a las hipoglucemias hiperinsulinémicas persistentes, sólo utilizamos pautas dietéticas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Al-Rabeeah A y cols. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: experience with 28 cases. J Pediatr Surg 1995 Aug.; 30 (8): 1119-1121.

Apak RA y cols. Preoperative use of octreotide in a newborn with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. J Pediatr Endocrinolol Metab 1998 Mar; 11 Suppl 1: 143-145.

Bas F y cols. Successful therapy with calcium channel blocker (nifedipine) in persistent neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. J Pediatr Endocrinol Metab 1999 Nov-Dec; 12(6): 873-838.

Gussinyé N, Toran A. Carrascosa. Hipoglucemia, en Tratado Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Ed. J. Argente, A. Carrascosa, R. Gracia, R. Rodríguez. Madrid 1995.

Londay-Debeney P, y cols. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. N Engl J Med 1998; 340: 1169-1175.

Mahachoklertwattana P y cols. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term outcome follwing subtotal pancreatectomy. J Pediatr Endocrinol Metab 2000 Jan; 13 (1): 37-44.

Mahachoklrtwattana P y cols. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term outcome following subtotal pancreatectomy. J Pediatr Endocrinol Metab 2000 Jan; 13 (1): 37-44.

Rahmah R y cols. Management and short-term outcome of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy (nesidioblastosis) Singapore Med J 1999 Mar; 40 (3): 151-156.

Shilyansky J, Fisher S, Cutz E y cols. Is 95% pancreatectomy the procedure of choice for treatment of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of the neonate? J Pediatr Surg 1997 Feb; 32 (2): 342-346.

Deficiencias hormonales e hipoglucemias

A. Ferrández Longás y M.P. Ferrández Arenas

(An Esp Pediatr 2000; 52 (Supl 1): 17-20)

Aunque no suele ser el síntoma principal de los defectos endocrinos, la hipoglucemia debe ser tenida en cuenta al tratar los cuadros clínicos que afectan a aquellas hormonas contrarreguladoras de la misma. Si bien en el déficit de GH-IGFI el motivo principal del tratamiento es conseguir una talla lo más normal posible y en el déficit de síntesis de cortisol, especialmente en la hiperplasia suprarrenal congénita, evitar la pérdida de sal y la virilización, otras manifestaciones como la hipoglucemia deben ser consideradas en la importancia que tienen. De hecho, la causa mayor de mortalidad en el déficit de GH asociado al de ACTH, excluyendo la mortalidad por tumores del SNC, son las crisis suprarrenales y la hipoglucemia[1]. Este tipo de hipoglucemias pertenece al grupo de las llamadas postabsortivas o de ayuno.

HORMONAS CONTRARREGULADORAS DE LA HIPOGLUCEMIA

Ante una situación de hipoglucemia las hormonas directamente implicadas en su normalización son el glucagón, las catecolaminas epinefrina y norepinefrina, la GH y el cortisol. Jerárquicamente, la primera actuación del organismo ante una situación de hipoglucemia es una disminución fuerte de la secreción de insulina, si es que ésta no es la responsable del cuadro, como sucede en el hiperinsulinismo.

A la supresión de la insulinemia le sigue un pico secretorio rápido de glucagón; si éste no es suficiente para normalizar la glucemia, se produce una secreción de epinefrina. Detrás de esta escala jerárquica antihipoglucemiante, se encuentra la GH y el cortisol, que actuarían más bien en hipoglucemias prolongadas. La secreción de GH y cortisol no es imprescindible para la recuperación de la hipoglucemia brusca provocada por la insulina[2,3]. De hecho, si existe un déficit de glucagón y epinefrina en presencia de insulina se produce una hipoglucemia aunque la GH y el cortisol sean normales, lo que indica un escalón bajo de estas dos últimas hormonas en la cascada jerárquica contrarreguladora de la hipoglucemia[4].

A pesar de ello, la hipoglucemia forma parte de la sintomatología de estos déficits hormonales aunque se da especialmente en las situaciones de ayuno prolongado y cuando se trata de déficit combinados.

DÉFICIT DE GH (GHD)

Los efectos más importantes de la GH son el anabolizante proteico y el lipolítico. Otro efecto metabólico menos importante es el hiperglucemiante. Aunque en los primeros 20 minutos tras ser administrada provoca una hipoglucemia, posteriormente eleva los niveles de glucemia.

La GH eleva la glucemia, limitando por un lado su utilización periférica y por otro estimulando la neoglucogénesis. Si bien a los 20-30 minutos la GH administrada i.v. provoca una caída de la glucemia, independiente de la insulina y del IGFI, inmediatamente la eleva. El estímulo de la neoglucogénesis lo hace la GH por un lado a través de la síntesis de aminoácidos, especialmente alanina, y por otro de la lipólisis, que convierte los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol. Aminoácidos y glicerol son sustratos importantes para la síntesis de glucosa.

Desde el punto de vista clínico es clásico asociar el GHD con episodios hipoglucémicos, especialmente en el periodo neonatal y durante los 5 primeros años de vida. La situación idónea para observar esto es la ausencia congénita y selectiva de GH por delección del gen codificador para la GH o tipo IA descrito por Illig y cols. en 1970[5-7]. Los 6 pacientes con que se describió este tipo IA de ausencia de GH se han desarrollado con inteligencia normal, lo que hace presumir que no sufrieron hipoglucemias severas ni en el periodo neonatal ni en los primeros años de su vida[6]. Esta observación habla por principio en contra de la existencia de hipoglucemias severas en el déficit selectivo de GH.

En el *déficit combinado de GH y ACTH* la hipoglucemia es un síntoma frecuente pudiendo ser una crisis convulsiva por hipoglucemia e hipocortisolismo uno de los síntomas precoces del panhipopituitarismo[8].

En casos de un déficit múltiple antehipofisario con disminución de GH, ACTH, LH y FSH la presencia de micropene con crisis hipoglucémicas sugieren de inmediato el diagnóstico.

Correspondencia: Dr. A. Ferrández. Servicio de Pediatría. Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

En conclusión, el déficit selectivo de GH no parece suponer un riesgo severo de hipoglucemias aunque este hecho sea repetidamente publicado. Sí que es un riesgo seguro la asociación de un GHD a un déficit de ACTH, especialmente en el periodo neonatal, a lo largo de los primeros cinco años de la vida y cuando existe un periodo previo de ayuno prolongado.

Factores concomitantes que suponen riesgo adicional de hipoglucemias en el déficit de GH

Uno de los riesgos más importantes de hipoglucemia, dado el consumo actual entre los jóvenes, es el alcohol. Esta hipoglucemia inducida por el alcohol se ve favorecida cuando las reservas de glucógeno están disminuidas, por ejemplo por ayuno o en situaciones de pérdida del apetito. Esta droga inhibe la neoglucogénesis sin afectar a la glucogenolisis, probablemente por su conversión a acetalaldehido y acetato por la alcohol-deshidrogenasa y aldehido-deshidrogenasa, que conlleva una reducción del dinucleótido nicotinamidaadenina, un cofactor necesario para que diversos precursores ingresen en la vía de la neoglucogénesis. Pero además de este efecto directo, el alcohol frena la respuesta del cortisol y de la GH a la hipoglucemia; esto hace más vulnerables al alcohol a los pacientes deficitarios en estas hormonas, mientras que no afecta a la contrarregulación del glucagón y tampoco de la epinefrina aunque la respuesta a ésta se muestra más retrasada[9,10]. En experimentación animal, la GH incrementa la acción de la enzima alcohol deshidrogenasa, que a través de un proceso de oxidación supone el mecanismo de eliminación más importante del alcohol[11].

En casos deficitarios en GH es verosímil pensar que este mecanismo de eliminación del alcohol esté disminuido, con lo que pequeñas o normales cantidades de alcohol provocarían un incremento anormal de éste y una hipoglucemia, además de otros efectos secundarios del alcohol. En estas situaciones la hipoglucemia es resistente al glucagón y debe tratarse con la administración i.v. de glucosa.

DÉFICIT DE ACTH

Como acabamos de exponer, asociado al de GH el déficit de ACTH es una causa frecuente de hipoglucemias. El déficit selectivo de ACTH es una situación realmente excepcional en pediatría, observándose fundamentalmente en la edad adulta. En general, la administración de CRH-$_{41}$ no provoca una elevación del ACTH indicando su origen hipofisario[12].

Entre los síntomas clínicos, la hipoglucemia es el más frecuente presentándose en el 56% de los casos, seguido de pérdida de peso (32%), hipotensión, anemia y fatiga (26%)[13].

Una situación de insuficiencia suprarrenal con niveles bajos de ACTH es lo que induciría a la sospecha diagnóstica, que debería confirmarse, y extender el estudio al resto de hormonas hipofisarias. Una respuesta pobre de éstas no debe tomarse como demostración de un déficit selectivo de ACTH, ya que el déficit secundario de cortisol puede dar esta baja respuesta que debería reevaluarse con tratamiento sustitutivo con corticoides[14].

DÉFICIT DE GLUCAGÓN

El glucagón interviene en la regulación de la glucemia como primera hormona en la cadena contrarreguladora, activando con efecto transitorio tanto la glucogenolisis como la neoglucogénesis hepática.

Su déficit es excepcional en la infancia cursando con hipoglucemia neonatal refractoria al tratamiento convencional y cediendo con la administración de glucagón[15].

DÉFICIT DE CORTISOL

Puede ser debido a un déficit de ACTH, al que ya nos hemos referido anteriormente, o ser consecuencia de un fallo primario suprarrenal. En este último caso se trata, en general, de una hiperplasia suprarrenal congénita o de una insuficiencia suprarrenal adquirida. El cuadro de hipoplasia congénita suprarrenal en cualquiera de sus formas es excepcional[16].

En el caso de hiperplasia suprarrenal congénita el diagnóstico es relativamente fácil en las niñas por su virilización y más difícil en los niños.

El cortisol es hiperglucemiante al limitar por un lado la utilización periférica de glucosa y por otro estimular la neoglucogénesis. La hipoglucemia, en el caso de la insuficiencia suprarrenal, es sin embargo un síntoma acompañante de los más llamativos como son la pérdida salina y la progresiva virilización en el caso de hiperplasia.

DÉFICIT DE IGF-I

En la descripción original del síndrome, Laron y cols. ya comunicaron la presentación de crisis compatibles con hipoglucemias[17].

En un trabajo posterior Laron y cols. comunicaron los resultados del estudio metabólico de 26 pacientes de los cuales 12 tenían una historia de crisis hipoglucémicas en la infancia[18]. En este estudio demostraron que un buen número de estos pacientes tenía valores bajos de glucemia en algún periodo de su evolución, los niveles de ácidos grasos libres estaban elevados, los de insulina en respuesta a la infusión de arginina descendidos y los de GH muy elevados. Seis pacientes mostraron una intolerancia a la glucosa con una sobrecarga oral de tipo diabético con respuestas heterogéneas de la insulina en esta prueba. Todo ello indica un efecto directo del IGFI sobre la regulación de la glucemia y un cierto fracaso de la GH para regularla por sí misma, a pesar de una buena movilización de los ácidos grasos. Muchos años después Rosenfeld y cols. confirmaron la existencia de episodios hipoglucémicos en un grupo numeroso de pacientes israelíes y ecuatorianos[19]. El 45% de los casos analizados presentaron hipoglucemias. Entre los pacientes ecuatorianos, denominados "conversos" por su origen hispano, al-

gunos adultos presentaron durante la infancia repetidas crisis de hipoglucemia que dificultaron su asistencia escolar. Los síntomas iban desde fuertes cefaleas, palidez o vómitos, hasta convulsiones generalmente nocturnas, entre las 4 y 6 de la madrugada. Estos síntomas eran más frecuentes en los primeros años de vida y mejoraban con la edad aunque podían reaparecer con el ayuno prolongado.

Es difícil explicar cómo una hormona que es hipoglucemiante provoca hipoglucemias cuando falta. La administración i.v. en un solo bolus de IGFI de 100 mcg/kg en 8 adultos sanos voluntarios provocó un descenso de la glucemia hasta el 50% del valor basal a los 30 minutos, normalizándose a los 120 minutos[20], algo similar a lo que observamos en la administración intravenosa de insulina.

Dado que la vía lipolítica está respetada, podría ser que la neoglucogénesis a partir de los aminoácidos fuera insuficiente. La GH precisaría del IGFI para la incorporación de alanina a la neoglucogénesis, situación que se agravaría en situaciones de ayuno. También podría existir una especial sensibilidad de estos pacientes a la insulina aunque los niveles de ésta se hallen disminuidos.

La administración algo más prolongada de IGFI en infusión durante 6 días no provoca por el contrario hipoglucemia[21].

Tratamiento

El tratamiento de fondo de las hipoglucemias debidas a déficit hormonales es la sustitución de la hormona responsable, GH, cortisol, IGFI, etc. En relación al déficit de GH selectivo prácticamente no se suele plantear porque la hipoglucemia no forma parte del cuadro clínico. Si al déficit de GH se añade el de ACTH, adquirido por ejemplo tras el tratamiento de un tumor cerebral, lo más corriente, aunque a decidir en cada caso, es asociar a la GH una pequeña dosis diaria de corticoides; en general con 10 mg diarios de hidrocortisona repartidos en 2 tomas suele ser suficiente para mejorar el estado general, la astenia, el decaimiento y evitar crisis de hipoglucemia. Por otro lado esta dosis no provoca síntomas de Cushing y no interfiere en el crecimiento. Si el déficit combinado es congénito en el marco de un panhipopituitarismo el tratamiento es prácticamente obligado desde el principio, administrando hidrocortisona a dosis entre 5 y 10 mg al día en 2 dosis y monitorizando la dosis según evolución clínica y niveles de cortisol en sangre y orina.

En el caso de un déficit de cortisol por hiperplasia suprarrenal congénita la dosis de hidrocortisona en torno a 20 mg/m_2/día en 2 dosis asociada o no a mineralocorticoides evita las crisis hipoglucémicas.

Los déficit selectivos de ACTH y glucagón son tan excepcionales que apenas entran en consideración terapéutica. Para el déficit de ACTH selectivo es aplicable lo referido al déficit combinado de ACTH y GH.

En el caso del déficit de IGFI la experiencia con el tratamiento sustitutivo no permite todavía evaluar definitivamente su eficacia a largo plazo.

La administración prolongada, de varios años, subcutánea de IGFI en un grupo de 40 pacientes europeos y australianos provocó hipoglucemias con o sin síntomas en 17 de ellos y en dos de éstos convulsiones[22]. Evitar estados de ayuno prolongado y tratamiento sintomático si se presenta, es probablemente lo más que podemos hacer para prevenir o tratar las hipoglucemias de este tipo de pacientes hasta que se haya perfeccionado la terapéutica con IGFI.

Resumen

La presentación de hipoglucemias provocada por déficit hormonales no suele ser un síntoma preeminente debido probablemente a la existencia de mecanismos contrarreguladores. Sin embargo, tanto en el déficit de cortisol como en el combinado de GH y ACTH existe, especialmente en el periodo neonatal y en los primeros años de vida, un riesgo demostrado de hipoglucemia que debe detectarse y tratarse. Los periodos prolongados de ayuno y la ingestión de alcohol contribuyen también a ello. Con el paso de los años la hipoglucemia de estos cuadros tiende a mejorar debiendo individualizarse el tratamiento en cada caso.

Bibliografía

1. Grumbach MM, Bin-Abbas BS, Kaplan SL. The growth hormone cascade: progress and long-term results of growth hormone treatment in growth hormone deficiency. Horm Res 1998; 49 (Supl 2): 41-57.

2. Rizza RA, Cryer PE, Gerich JE. Role of glucagon, epinephrine and growth hormone in human glucose counteregulation: effects of somatostatin and adrenergic blockade on plasma glucose recovery and glucose flux rates following insulin induced hypoglycemia. J Clin Invest 1979; 64: 62-71.

3. Voorhees ML, Jakubowski AF, MacGillivray MH. The adrenomedullary and glucagon responses of hypopituitary children to insulin induced hypoglycemia. Pediatr Res 1981; 15: 912-915.

4. Cryer PhE. Glucose homeostasis and hypoglycemia. En: Williams Textbook of Endocrinology. Wilson JD, Foster DW, Eds. 8.ª Ed. 1992: 1223-1253.

5. Illig R, Prader A, Ferrández A, Zachamann M. Hereditary prenatal gorwth hormone deficiency with increase tendency to growth hormone antibody formation. En: Kracht J (Ed). Endokrinologie der Entwicklung und Reifung, Berlin, Springer Verlag 1970: 246-247.

6. Ferrández Longás A, Mayayo E, Labarta JI, Ciprés L. Déficit hereditario de GH. En: Actualizaciones en Endocrinología, Crecimiento II. Herrera E, Pavía C, Yturriaga R, eds. 1995: 25-39.

7. Mullis P, Flück Ch. Molecular genetics of growth hormone deficiency. En: Growth Hormone Therapy in KIGS. 10 Years Experience. Ranke M, Wilton P, eds. 1999: 31-42.

8. Artavía-Loria E, Chaussain JL, Bougneres PF, Job JC. Frequency of hypoglycemia in children with adrenal insufficiency. Acta Endocrinol 1986 (Suppl); 279: 275-278.

9. Kriesberg RA, Owen W, Siegal AM. Ethanol induced hyperlacticacidemia: inhibition of lactate utilization. J Clin Invest 1971; 50: 166-174.

10. Marks V. Alcohol and carbohydrate metabolism. Clin Endocrinol Metab 1978; 7: 33-41.

11. Potter JJ, Yang VW, Mezey E. Regulation of the rat class I alcohol dehydrogenase gene by growth hormone. Biochem Biophys Res Comm. 1993; 191: 1040-1045.

12. Koide Y, Kimura S, Inoue S, Ikeda M, Uchida K, Ando J y cols. Responsiveness of hypophysial-adrenocortical axis to repetitive administration of synthetic ovine corticotrophinreleasing hormone in patients with isolated ACTH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63 (2): 329-335.

13. Stacpoole PW, Interlandi JW, Nicholson WE, Rabin D. Isolated ACTH deficiency: a heterogeneous disorder. Critical review and report of four new cases. Medicine 1982; 61 (1): 13-24.

14. Tsagarakis J. Isolated Adrenocorticotrophic Hormone Deficiency. En: Clinical Endocrinology Grossman A, Ed. Part. 4. Neuroendocrinology: Hypothalamopituitary disease 1992: 194-197.

15. Vidnes J, Oyasaeter S. Glucagon deficiency causing severe neonatal hypoglycemia in a patient with a normal insulin secretion. Pediatr Res 1977; 11: 943-949.

16. Oliver A. Insuficiencia Suprarrenal. En: Algoritmos diagnóstico-terapéuticos en Endocrinología Pediátrica. Ferrández Longás A, Pombo A.M., Rodríguez Hierro F, Yturriaga MR, eds. 1997: 329-337.

17. Laron Z, Pertzelan A, Mannheimer J. Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone. A new inborn error of metabolism?. Israel J Med Sci. 1966; 2: 152-155.

18. Laron Z, Karp M, Pertzelan A, Kauli R, Keret R, Doron M. The syndrome of familial dwarfism and high plasma immunoreactive human growth hormone (IR-HGH). En: Growth and growth hormone. Pecile A, Müller E, eds. Excerpta Medica Amst. 1972: 458-482.

19. Rosenfeld RG, Rosenbloom AL, Guevara-Aguirre J. Growth Hormone (GH) Insensitivity due to Primary GH Receptor Deficiency. Endocrine Reviews 1994; 15 (nº 3): 369-390.

20. Guler HP, Schmid C, Zapf J, Froesch R. Effects of recombinant insulin-like growth factor-I on insulin secretion and renal function in normal human subjects. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 2868-2872.

21. Guler HP, Zapf J, Froesch ER. Short-term metabolic effects and half-lives of intravenously administered insulin-like growth factors I in healthy adults. N Engl J Med 1987; 317: 137-140.

22. Wilton P. Treatment with recombinant insulin-like growth factor-I of children with growth hormone receptor deficiency (Laron syndrome). Acta Paediatr 1992; Suppl. 282: 137-141.

Hirsutismo en la adolescencia

L. Ibáñez

Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona.

(An Esp Pediatr 2000; 52 (Supl. 1): 21-22)

El hirsutismo se define clínicamente como el exceso de crecimiento de vello corporal en la mujer, en zonas consideradas típicamente androgénicas. En general, se debe a una hiperproducción glandular de andrógenos, o a un aumento del metabolismo androgénico a nivel cutáneo.

En la adolescencia, el hiperandrogenismo ovárico funcional es la causa más frecuente de hirsutismo (alrededor del 65% de los casos); el aumento de la producción de andrógenos a nivel periférico y las formas tardías de hiperplasia suprarrenal congénita constituyen, respectivamente, el 20% y 6% de los casos de hirsutismo.

El protocolo diagnóstico debe incluir una anamnesis y examen físico detallados, con valoración del grado de hirsutismo (escala de Ferriman y Gallwey), y características de los ciclos menstruales. La determinación basal de gonadotrofinas, 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), testosterona, androstendiona, dehidroepiandrosterona-sulfato (DEAS) y de la proteína transportadora de los esteroides sexuales [sex hormone-binding globulin (SHBG)] permitirá detectar la presencia de hiperandrogenismo, y orientar el origen suprarrenal u ovárico del exceso de andrógenos. Las determinaciones hormonales deben practicarse en la fase folicular del ciclo menstrual o después de al menos dos meses de amenorrea. Si los niveles de 17-OHP son $\geq$ 200 ng/dL (6 nmol/L), se recomienda la práctica de un test de ACTH, para descartar la existencia de una forma tardía de déficit de 21-hidroxilasa. La utilización de agonistas del GnRH, como el acetato de leuprorrelina (500 μg, dosis única, subcutánea) ha demostrado ser de utilidad en la identificación del origen ovárico del exceso de andrógenos.

Las adolescentes con historia de pubarquia precoz idiopática debida a adrenarquia precoz (aparición de vello pubiano antes de los 8 años acompañada de un aumento de la secreción de andrógenos suprarrenales para la edad cronológica), presentan una incidencia elevada de hiperandrogenismo ovárico, que en general se acompaña de una secreción exagerada de andrógenos suprarrenales, de hiperinsulinismo en respuesta a una sobrecarga oral de glucosa estándar y de un perfil lipídico aterogénico. Estas alteraciones pueden estar precedidas por un periodo libre de hasta tres años postmenarquia, durante el cual los ciclos menstruales son aparentemente normales, pero anovulatorios, y suelen ser más frecuentes en aquellas pacientes con peso bajo al nacer para la edad gestacional y/o con respuestas elevadas de la 17-OHP a la estimulación con ACTH al diagnóstico de la pubarquia precoz.

El tratamiento dependerá de la etiología del hirsutismo y de la sintomatología predominante. En los casos de hiperandrogenismo, el tratamiento irá dirigido a suprimir la producción glandular de andrógenos, o a bloquear su acción a nivel periférico. En el hiperandrogenismo ovárico funcional, el tratamiento con antiandrógenos (flutamida) es eficaz a medio plazo (6-9 meses) en la reducción del grado de hirsutismo, siendo de gran utilidad la realización concomitante de medidas cosméticas. Sin embargo, los antiandrógenos no consiguen la reversibilización del hiperinsulinismo y de las alteraciones lipídicas. Recientemente, en mujeres adultas, se han utilizado con éxito los agentes sensibilizantes de la insulina (metformina y troglitazona), que al parecer consiguen no sólo reversibilizar el hiperinsulinismo, sino que también reducen las cifras de andrógenos y normalizan los ciclos menstruales. Los inhibidores de la 5α-reductasa, como el finasteride, se han utilizado en el tratamiento del hirsutismo periférico, pero no existe experiencia sobre su eficacia en adolescentes. La duración del tratamiento queda aún por determinar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical Review 56. Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 810-815.

2. Castello R, Tosi F, Perrone F, Negri C, Muggeo M, Moghetti P. Outcome of long-term treatment with the 5α-reductase inhibitor finasteride in idiopathic hirsutism: clinical and hormonal effects during a 1-year course of therapy and 1-year follow-up. Fertil Steril 1996; 66: 734-740.

3. de Leo V, Lanzetta D, D'Antona D, la Marca A, Morgante G. Hormonal effects of flutamide in young women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 99-102.

Correspondencia: Dra. L. Ibáñez. Servicio de Pediatría. Hospital San Juan de Dios. Barcelona.

4. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 3299-3306.

5. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev 1997; 18: 774-800.

6. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. Endocr Rev 1995; 16: 322-353.

7. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab 1961; 21: 1440-1447.

8. Ibáñez L, de Zegher F, Potau N. Anovulation after precocious pubarche: early markers and time course in adolescence. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 2691-2695.

9. Ibáñez L, de Zegher F, Potau N. Premature pubarche, ovarian hyperandrogenism, hyperinsulinism and the polycystic ovary syndrome: from a complex constellation to a simple sequence of prenatal onset. J Endocrinol Invest 1998; 21: 558-566.

10. Ibáñez L, Potau N, Carrascosa A. Androgens in adrenarche and pubarche. En: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D, eds. Androgen excess disorders in women. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1997; 73-84.

11. Ibáñez L, Potau N, Chacón P, Pascual C, Carrascosa A. Hyperinsulinemia, dyslipemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. Diabetología 1998; 41: 1057-1063.

12. Ibáñez L, Potau N, Francois I, De Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3558-3562.

13. Ibáñez L, Potau N, Virdis R, y cols. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 1599-1603.

14. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, y cols. Source localization of androgen excess in adolescent girls. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 1778-1784.

15. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Riqué S, Saenger P, Carrascosa A. Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor-binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2283-2288.

16. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17α activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1996; 335: 617-623.

17. Nestler JE, Jakubowicz. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17α activity and serum androgens. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 4075-4079.

18. Rittmaster RS. Hirsutism. Lancet 1997; 349: 191-195.

19. Siegel SF, Finegold DN, Urban MD, McVie R, Lee PA. Premature pubarche: etiological heterogeneity. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 239-247.

20. Taylor AE. Polycystic ovary syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27: 877-902.

21. Wyne KL, Bradshaw KD. Treatment of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Curr Op Endocrinol Diab 1998; 5: 321-329.

Uso de la biología molecular en endocrinología pediátrica

L. Castaño

Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes. Departamento de Pediatría. Universidad del País Vasco. Hospital de Cruces. Barakaldo.

(An Esp Pediatr 2000; 52 (Supl 1): 23-25)

ENFERMEDAD GENÉTICA

Las enfermedades pueden ser de origen genético, ambiental o ambas. El interés de la tecnología molecular tiene una doble orientación diagnóstica y terapeútica (terapia genética, aún por desarrollar).

En el planteamiento del estudio de una enfermedad genética debemos considerar:

– Conocer si es una enfermedad monogénica (p. ej., diabetes insípida central) o poligénica (p. ej., diabetes tipo 1).

– Saber si el presunto gen o genes son conocidos (p. ej., déficit de 5α-reductasa) o desconocidos.

– En este último caso, en el mismo cromosoma pueden conocerse otros genes próximos al ignorado y se utilizarían como marcadores próximos (diagnóstico aproximativo) (p. ej., HLA y diabetes) o el gen es totalmente desconocido y se ignora su situación en el genoma (en ese caso no se puede hacer estudios) (p. ej., la diabetes neonatal o la mayoría de los trastornos del crecimiento).

GEN A ESTUDIAR

Para hacer un análisis genético es importante, previamente a iniciar el estudio, definir el gen que se quiere estudiar. Esta labor la debe de realizar el médico clínico, que después de un análisis cuidadoso de los síntomas, signos y datos complementarios (imagen, analítica, etc.) debe de concretar el nivel del trastorno bioquímico y orientar el posible gen alterado (así, p. ej., ante un seudohermafroditismo el médico clínico debe de decidir si se investigarán genes que controlan el desarrollo gonadal, un gen de las vías metabólicas de los esteroides, etc.). Es un error pensar que el genetista molecular decidirá el gen a estudiar y es importante recordar que los estudios genéticos de casos clínicos mal orientados hacen perder tiempo y dinero.

MATERIAL NECESARIO

Personas

En los estudios genéticos generalmente es importante estudiar a *toda la familia* (caso índice, padres, hermanos e hijos). Es adecuado planificar la extracción de la muestra al mayor número posible de familiares el mismo día, para enviarlas juntas al centro de referencia.

En las enfermedades autosómicas recesivas es fundamental demostrar la alteración en los dos alelos en el caso índice y un alelo alterado en cada uno de los padres. En las enfermedades autosómicas dominantes es importante estudiar, además del caso índice (que tendrá un alelo mutado), a sus padres, lo que nos informará de cuál de los dos progenitores ha transmitido la enfermedad. En caso de que los dos padres tengan sus dos alelos normales hay que pensar que la mutación génica es de *novo*.

El estudio de hermanos o hijos nos indicará si alguno de ellos ha heredado la mutación y puede desarrollar la enfermedad o si son portadores (un alelo alterado en caso de herencia autosómica recesiva).

Material

Una vez definido el gen que se quiere estudiar, se debe decidir si se investigarán alteraciones estructurales (simple alteración del gen) o las alteraciones funcionales (ver la consecuencia de la mutación del gen). Para el primero se estudia el ADN genómico, aquel que tiene los intrones y los exones (hasta el presente la mayor parte de las mutaciones se han demostrado en los exones o en la zona de unión intrón/exón o zona de *splicing*) y se estudian sólo los exones y zonas de *splicing*.

Para ver las alteraciones funcionales se pueden estudiar las propias proteínas (no es de nuestro interés aquí) y el

Correspondencia: Dr. Luis Castaño. Unidad de Investigación. Hospital de cruces.
Teléfono: 94 600 6376. Fax: 94 6006076 E-mail: lcastano@hcru.osakidetza.net.

ARN transcrito (o ARN mensajero – ARNm) a partir de los exones del ADN genómico.

Para estudiar el ADN genómico generalmente se hace el estudio en sangre periférica (se extrae el ADN de las células nucleadas de la sangre). Hay que recordar que todas las células nucleadas del organismo (excepto los gametos) tienen el mismo ADN genómico.

Para hacer un estudio de ARNm hay que disponer del tejido donde se expresa o se produce la proteína. En este caso se extrae el ARNm del tejido, éste se trasforma en ADN complementario o ADNc por un método de retrotranscripción o transcripción inversa (en el laboratorio) y se estudia por los métodos habituales. El estudio de ARN tiene la desventaja de tener que disponer del tejido donde se produce la proteína (p. ej., páncreas para estudiar ARN de insulina), pero tiene la ventaja de que podemos estudiar al mismo tiempo función y estructura. La mayoría de los casos en que se estudian genes estructurales por su facilidad se analiza sangre periférica.

Condiciones de extracción y envío de la muestra

Siempre se debe de solicitar las condiciones de extracción (cantidad, sistema de envío, etc.) al laboratorio de referencia. No obstante, unas condiciones generales pueden resumirse así:

A. *Sangre total* (para extraer el ADN genómico):

1. Cantidad: varía en función del tipo de estudio desde 1-20 ml. En niños pequeños puede hacerse la mayoría de los estudios con cantidades mínimas (microlitros).

2. Sangre total con anticoagulante (heparina o *EDTA*). Es más fácil trabajar en el laboratorio con sangre extraída con EDTA.

3. Después de ser extraída, la sangre se puede enviar a temperatura ambiente en servicios de 24 horas al laboratorio de referencia (siempre que no haga mucho calor ambiental).

4. Si no se envía en el día, se puede congelar la sangre total y después se enviaría congelada cuando se quiera. Algunos laboratorios prefieren que se separen los leucocitos al sacar al paciente la sangre y congelarlos.

B. *Tejido* (para extraer ARN):

– *El tejido* extraído se debe de trocear (pequeños fragmentos, p. ej., como un garbanzo) y *se congela inmediatamente después de su extracción*.

– *Siempre se enviará la muestra congelada* en servicio de 24 horas (el mejor sistema para enviarlo congelado es la nieve carbónica que mantiene el tejido a una temperatura de – 80 °C).

– Durante el tiempo que pasa el tejido almacenado (desde que se extrae hasta que se estudia) debe permanecer a temperatura lo más baja posible. Lo mejor es a – 170 °C (en nitrógeno líquido) o al menos en congeladores de – 80 °C. No es aconsejable que un tejido esté congelado a temperaturas superiores (p. ej., a – 20 °C) ya que el ARN se puede degradar.

– Cuando se quiere estudiar ARN de una muestra es muy importante que la muestra nunca llegue a descongelarse (ni durante su almacenamiento, ni durante el envío al centro de referencia).

PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO GENÉTICO

Una vez decidido el gen que se quiere estudiar, es ya función del genetista molecular definir el tipo de método de estudio. Se decidirá el método de análisis en función de la estructura del gen. Así, es diferente que tenga 1 o 2 exones o que tenga 20-30 exones; también es importante el tamaño de los exones o la composición de nucleótidos (p. ej., genes ricos en GC-guanina-citosina, son más difíciles de estudiar).

En términos generales existen varios métodos de estudio:

– *Secuenciación*: es el método directo y definitivo. Tiene el inconveniente que si hay muchos exones, o éstos son muy grandes o hay muchas personas para estudiar, es muy largo, laborioso y caro.

– *Métodos indirectos o de cribado*: existen diferentes métodos que simplemente nos localizan en qué exón está la mutación y nos ayudan a seleccionar la zona alterada. Posteriormente se secuencia solamente ese exón supuestamente alterado. Estas técnicas se basan en que un fragmento de ADN tiene un patrón diferente de electroforesis en función de su secuencia de nucleótidos (cuando hay una mutación hay un cambio en esta secuencia). Según el tipo de técnica diferenciamos entre:

- SSCP: *Single Stranded Conformational Polymorphism*
- DGGE: *Denaturing Gradient Gel Electrophoresis*
- RFLP: *Restriction Fragment Length Polymorphism*
- PCR-RFLP: *Polymerase Chain Reaction-RFLP*
- Otros: *RNase cleavage*, EMC (*Enzymatic Mismatch Cleavage*), OLA (*Oligonucleotide Ligation Assay*), etc.

TIPOS DE ALTERACIONES

Polimorfismos y mutaciones

Existen algunas diferencias en determinados genes que no implican patología o pérdida de función. Estas variaciones genéticas se denominan polimorfismos (p. ej., el sistema sanguíneo ABO, con tres variantes A, B y O y la región HLA). Estos polimorfismos o cambios son consecuencia de mutaciones (cambios en la estructura o secuencia de ADN de los genes) que han ocurrido durante la evolución, y que no han sido eliminadas por la selección natural porque no constituyen ninguna desventaja para su portador. Si el cambio de nucleótidos produjera una patología o incapacidad al individuo portador estamos ante el concepto genético de mutación (a excepción de algunas mutaciones supuesta-

mente silenciosas). También podemos definir los cambios (polimorfismo *versus* mutación) en la frecuencia en que se encuentran en la población (polimorfismo sólo si su frecuencia es superior al 1%).

Diferenciamos en mutación somática, cuando la mutación se produce en alguna de las células somáticas (todas las células del organismo excepto los gametos), que sólo afecta a las células derivadas de la célula mutada, afectará sólo a dicho órgano o sistema y no se transmite a la descendencia o mutación en línea germinal (gametos) que estará presente en todas las células; se transmite y formará parte del genoma de la descendencia.

Tipos de mutaciones y sus consecuencias

Desde el punto de vista físico, las alteraciones que puede sufrir un gen pueden ser: deleciones, inserciones, sustituciones, etc. Pueden afectar a grandes regiones cromosómicas y ser visibles por técnicas de citogenética (hablando entonces de trisomías, traslocaciones, pérdida de fragmentos cromosómicos...), o bien pueden tratarse de alteraciones que afectan a unos cuantos nucleótidos, o ser simplemente una alteración de un solo nucleótido o base (mutación puntual).

Existen diferentes tipos de mutaciones puntuales en función de la alteración que producen:

– *Missense mutation* o *mutación de sentido erróneo:* una sustitución puntual de un nucleótido por otro en la región codificante de un gen (incluida en los exones) puede suponer que el aminoácido codificado por el codón o triplete sea sustituido por otro. La consecuencia funcional variará en función del aminoácido sustituido.

– *Nonsense mutation* o *mutaciones sin sentido:* la sustitución de una base por otra puede dar lugar a la aparición de un codón de terminación y consecuentemente a una proteína truncada.

– *Silent mutation o mutación silenciosa:* el cambio de nucleótido no supone cambio de aminoácido (recordemos que distintos tripletes pueden codificar para el mismo aminoácido; p. ej., CAT y CAG codifican ambos el aminoácido glutamina).

– *Frameshift mutation* o *alteración de la pauta de lectura:* cuando se producen inserciones o deleciones puntuales y se alteran los tripletes. Todos los aminoácidos a partir de la mutación son diferentes.

– *Splicing mutation* o *mutación en la zona de unión intrón-exon:* el ARNm incluye algún intrón que no se ha podido separar.

Alteración funcional

Es importante recordar que una vez detectada e identificada la alteración en la secuencia de nucleótidos, es necesario definir en qué medida dicho cambio puede influir en la funcionalidad biológica del gen alterado. Las alteraciones que causan mutaciones *nonsense* o *frameshift* eliminan completamente la actividad proteica, ya que truncan su síntesis prematuramente o producen un péptido diferente. No obstante, los efectos de mutaciones que causan la sustitución de un único aminoácido (*missense*), o alteraciones de regiones intrónicas o no traducidas, no son siempre los mismos. En algunos casos, pueden suponer la pérdida total de actividad, pero en otros pueden no tener efectos tan dramáticos, e incluso ser simplemente formas polimórficas normales de la población (no asociadas a patología). En estos casos son necesarios estudios funcionales, bien *in vivo* o *in vitro*, o estudios familiares y poblacionales que confirmen la asociación del cambio genómico con el fenotipo patológico. En este sentido, la detección de mutaciones no descritas previamente exigen la demostración, al menos *in vitro* (bien en sistemas de expresión o en animales de laboratorio) de que el cambio de secuencia se traduce en un cambio funcional.

En resumen, cada vez son más las enfermedades asociadas a trastornos de la información genética. Su conocimiento y una correcta interpretación de los datos redundará sin duda en una asistencia clínica más adecuada.

El tiroides ante el siglo XXI

E. Mayayo Dehesa

(An Esp Pediatr 2000; 52 (Supl 1): 26-33)

En las últimas décadas se han adquirido conocimientos transcendentales acerca del tiroides y su repercusión en la edad pediátrica. Dichos conocimientos constituyen la base de las inquietudes que se plantean ante el siglo XXI. El Grupo de Trabajo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica ha interpretado que dichas inquietudes están dirigidas a 4 grandes áreas: *a)* desarrollo fetal, prematuridad y déficit de yodo; *b)* hipotiroidismo congénito; *c)* enfermedad tiroidea autoinmune, y *d)* nódulos y cáncer de tiroides. Es por ello por lo que dicho grupo ha creado en su seno 4 comisiones de trabajo, dedicadas a cada una de estas áreas. A ellas nos vamos a referir en este manuscrito.

DESARROLLO FETAL, PREMATURIDAD Y DÉFICIT DE YODO

Las hormonas tiroideas son imprescindibles para el desarrollo cerebral del niño durante la etapa pre y posnatal. Durante la gestación, es fundamental que la madre tenga un nivel adecuado de hormonas tiroideas para que el desarrollo cerebral del embrión y feto se realice con normalidad. Durante la primera mitad las hormonas tiroideas son de procedencia exclusivamente materna, dado que el tiroides fetal empieza a sintetizar significativamente hormonas tiroideas a partir de las 20 semanas de gestación. Se podría decir que durante este tiempo la placenta es la "glándula tiroides" del embrión-feto, transfiriendo las hormonas tiroideas maternas. Durante la segunda mitad este papel lo comparte con el tiroides fetal y tiene una importancia decisiva cuando el feto presenta hipotiroidismo, protegiendo en gran medida su desarrollo cerebral[1] o madurando el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo fetal cuando su tiroides está indemne. En consecuencia, las tres situaciones que pueden afectar negativamente el desarrollo cerebral del feto y posterior desarrollo intelectual del niño son: *a)* déficit de yodo; *b)* hipotiroidismo materno, y *c)* prematuridad. Las dos primeras están relacionadas con la hipotiroxinemia materna y la tercera con la interrupción brusca del aporte de hormonas tiroideas maternas. Estas situaciones pueden dar lugar en el niño a, desde un retraso mental importante, a una merma del cociente intelectual más sutil, pero que puede suponer un *handicap* para su rendimiento escolar y cualificación profesional.

Déficit de yodo

Constituye la gran deuda que dejamos sin resolver en el siglo XX, a pesar de que la OMS tenía marcado el objetivo de erradicar la deficiencia de yodo en el mundo en el año 2000, y a pesar de que las Naciones Unidas lo reconoció como un derecho humano de la infancia. Para su resolución bastaría con la decisión de yodar universalmente la sal y garantizar que cada persona ingiera la cantidad recomendada de yodo según su edad. En la actualidad continúa siendo un problema importante de salud pública que afecta a unos 800 millones de personas en el mundo[2].

Aunque los trastornos por déficit de yodo (TDI) afectan a los individuos de todas las edades, las consecuencias más importantes, al producir retraso mental, tienen lugar en el feto, recién nacido y en el niño, y van, en dependencia de su intensidad, desde trastornos neurológicos y retraso mental, cuando la carencia es grave, a disminución del cociente intelectual cuando la deficiencia es moderada o leve[3]. Los daños más graves se producen cuando la carencia de yodo se produce en la primera mitad de la gestación.

Cuando se prolonga la deficiencia a la segunda mitad, los niños RN tienen, como consecuencia, un nivel de TSH aumentado. Ello ha servido para introducir un nuevo indicador a los ya existentes (porcentaje de bocio en la edad escolar, yoduria) de la prevalencia del déficit de yodo en la población general, según el porcentaje de RN que tienen una TSH > 5 mU/ml, considerándose que una población presenta déficit de yodo, cuando más de un 3% de sus RN tienen dicho nivel[4]. Datos recientes indican que las dos terceras partes de la población española presentan un déficit leve de yodo[5,6].

En un estudio sobre 786 mujeres embarazadas pertenecientes a 5 áreas españolas también se ha comprobado que un 72-93% de ellas ingiere una cifra de yodo inferior a la

Correspondencia: Dr. E. Mayayo. Servicio de Pediatría. Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

recomendada, que dicha ingesta repercute en la concentración sérica de FT4 y que ello se subsana administrando un preparado polivitamínico que contiene yodo[7]. En la edad posnatal los RN prematuros alimentados con fórmulas que no contienen la concentración adecuada de yodo constituyen un grupo de especial riesgo[8,9].

Hipotiroidismo materno

Además de la hipotiroxinemia producida por déficit de yodo las mujeres embarazadas pueden presentar otras patologías causantes de hipofunción tiroidea, que de no ser detectada y tratada desde etapas tempranas de la gestación puede dar lugar, en función de su intensidad, a un grave retraso mental en sus hijos, o cuando menos a una disminución de su cociente intelectual. Dichos hipotiroidismos pueden pasar desapercibidos y no ser diagnosticados ni tratados si no se procede a su cribado. Así, Haddow y cols.[10] han detectado por cribado en Nueva Inglaterra la existencia de hipotiroidismos en mujeres embarazadas (75% producidos por tiroiditis autoinmune) y han demostrado que aunque el hipotiroidismo sea leve, o incluso asintomático, puede afectar negativamente el cociente intelectual de sus hijos, de forma que los hijos cuyas madres presentaban el nivel de TSH por encima del percentil 98 tienen 4 puntos menos de CI que los de los hijos de un grupo control, comprobando también el efecto beneficioso obtenido en la inteligencia de los niños con la instauración de tratamiento sustitutivo con L-tiroxina. Pop VS y cols.[11] han publicado también, recientemente, los resultados obtenidos en un estudio realizado en mujeres embarazadas holandesas, aparentemente sanas, acerca de su función tiroidea a las 12 semanas de gestación y su repercusión sobre el desarrollo intelectual de sus hijos a los 10 meses de edad, constatando una correlación lineal significativa entre las cifras de FT4 de las madres y el CI de sus hijos (r, 0,46; p = 0,03) y un menor CI en aquellos hijos cuyas madres tenían una concentración sérica de FT4 por debajo del percentil 10. Acaba de ser publicada una revisión sobre este tema[12].

La prevalencia del hipotiroidismo materno durante el embarazo es variable en los diferentes países. En una recopilación realizada sobre 14.000 mujeres embarazadas de Japón, Bélgica y Estados Unidos, el 0,3, 2,2 y 2,5%, respectivamente, presentaban concentraciones elevadas de TSH. Si en lugar de utilizar la cifra de TSH como criterio de selección para identificar las posibles disfunciones tiroideas se estudia la presencia de anticuerpos antitiroideos elevados, se detecta que hasta un 10% de las mujeres embarazadas aparentemente eutiroideas presentan esta complicación al final del primer trimestre de la gestación[12-14].

Considerando conjuntamente el déficit de yodo y el hipotiroidismo materno, la frecuencia de complicaciones por hipotiroxinemia materna puede llegar a ser de 1/40. Esta frecuencia podría ser la que correspondiera a España. De ser así, dado que en nuestro país nacen cada año algo más de 300.000 niños, la resolución de este doble problema podría suponer la mejoría del cociente intelectual de unos 7.500 niños cada año. Para ello es necesario introducir modificaciones en el plan de salud de las mujeres embarazadas en el siglo XXI, lo que significa instaurar un cribado sistemático de la disfunción tiroidea. Como paso previo, el Grupo de Trabajo de Tiroides de la SEEP está elaborando en la actualidad, en colaboración con la Dra. G. Morreale y el Dr. Escobar, un protocolo de "Estudio sobre la nutrición de yodo en embarazadas y cribado de la hipofunción tiroidea materna durante la gestación".

Prematuridad

En los niños RN prematuros se interrumpe bruscamente el aporte materno de hormonas tiroideas y de yodo que son necesarias para la maduración del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo fetal, de forma que cuanto mayor es la prematuridad mayor es la inmadurez de dicho eje y de la glándula tiroides para acumular yodo y sintetizar hormonas tiroideas. Una de sus consecuencias es la hipotiroxinemia del RN prematuro, cuya intensidad se halla relacionada con la edad gestacional y con la patología neonatal[15]. Tal fenómeno se ha considerado tradicionalmente como "fisiológico" pero se ha entablado una polémica en la comunidad científica internacional a raíz de los resultados obtenidos en varios estudios y comprobarse su efecto negativo en el desarrollo cerebral cognitivo y motor de los niños que la presentan[15]. Así, se ha visto que RN prematuros de < 33 semanas cuya T4 estaba por debajo de – 2,6 DE respecto a RN a términos normales, tienen un riesgo de presentar parálisis cerebral 11 veces superior a los RN prematuros no hipotiroxinémicos, y un CI medio 15,4 puntos inferior a la edad de 2 años[16]. En otro estudio en el que se evaluó el nivel de tiroxina en 717 RN prematuros, un 32% de ellos desarrolló hipotiroxinemia grave (< 3 DE); el cociente intelectual de estos niños valorado a los 5 y 9 años de edad estaba relacionado con el nivel de T4 que presentaban en la primera semana de vida[17]. Los resultados de estos estudios sugieren que la hipotiroxinemia de los RN prematuros no es un fenómeno fisiológico, por lo que se plantea la conveniencia o necesidad de instaurar tratamiento con LT4. El efecto de dicho tratamiento sobre el desarrollo cerebral se ha evaluado en varios estudios prospectivos en RN prematuros de menos de 27 semanas de gestación, y se ha constatado una mejoría de su desarrollo psicomotor[18].

No obstante, los estudios realizados hasta ahora no han logrado definir el momento y en qué niños habría que administrar hormonas tiroideas. En principio, parece que los niños subsidiarios de tratamiento son los muy inmaduros, no precisando tratamiento los que tienen más de 28 semanas de gestación a no ser que se asocien con elevaciones del nivel de TSH (> 20 mU/ml). Tampoco se han establecido las dosis óptimas de L-tiroxina. Se han utilizado dosis de 10, 8 y 6 μg/kg/día[19]. También se está valorando la con-

veniencia de asociar T3 al tratamiento con T4. Cuando se despejen más estas dudas, se pondrá en marcha en España un estudio colaborativo que está elaborando el Grupo de Trabajo de Tiroides de la SEEP bajo la dirección de las Dras. S. Ares y G. Morreale y que se espera sea operativo a la entrada del siglo XXI.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

En este ámbito es donde se han producido los avances y logros más espectaculares. Se refieren a dos aspectos: *a)* cribado sistemático neonatal del hipotiroidismo, y *b)* desarrollo de la biología molecular.

Cribado neonatal

La ausencia de sintomatología clínica durante los primeros meses de vida y la evidencia de que el retraso en el diagnóstico y tratamiento origina retraso mental obligó a diseñar y poner en marcha programas de cribado sistemático neonatal del hipotiroidismo congénito. Ello ocurrió hace 25 años. Desde entonces se han sometido a cribado unos 150 millones de recién nacidos en el mundo y se han detectado unos 42.000 casos, lo que señala una incidencia de un caso por cada 3.500 RN[20].

En la actualidad se conocen ya los resultados obtenidos a largo plazo respecto al cociente intelectual de los niños detectados. También se están conociendo datos acerca de su rendimiento escolar. En el siglo XXI vamos a conocer la cualificación profesional y en definitiva su integración social.

Respecto al CI, los resultados obtenidos en los diversos programas están demostrando que se está consiguiendo el objetivo principal, evitar el retraso mental, ya que los pacientes detectados y tratados precozmente tienen globalmente un CI normal[21-25]. No obstante, la puntuación media obtenida en aquellos niños con hipotiroidismo es inferior a la media obtenida en los controles, lo que indica que muchos niños no están alcanzando su verdadero potencial intelectual completo y presentan déficit sutiles neurocognitivos que pueden dificultar parcialmente el aprendizaje. En pacientes adolescentes se ha observado, en relación a la población general, menor rendimiento en la capacidad visoespacial y en menor grado en la motricidad fina y *scores* algo inferiores en las pruebas de comprensión del vocabulario (área del lenguaje), memoria retentiva (área de la memoria), coordinación visomotora (área de la motricidad fina) y área de la atención, y se ha constatado la existencia de correlación entre la maduración ósea (indicador de la antigüedad prenatal del hipotiroidismo) y la capacidad visoespacial, el nivel de T4 al diagnóstico con las capacidades de atención, táctil, lectura, memoria narrativa, coordinación visomotora y capacidad sintáctica, mientras que el hipotiroidismo posnatal se ha relacionado con la capacidad de búsqueda, discriminación y reconocimiento de objetos familiares. Por otro lado, el nivel de T4 sérica en el momento de realizar el test ha mostrado una correlación negativa con la atención y memoria. Ello ha llegado a sugerir, extrapolando los resultados obtenidos en experimentación animal, que en los niños hipotiroideos pueden producirse alteraciones específicas en áreas cerebrales dependientes de la duración pre y posnatal del hipotiroidismo y en la calidad de ajuste del tratamiento, de forma que el hipotiroidismo prenatal podría alterar áreas parietales posteriores (procesamiento de la localización espacial); el hipotiroidismo posnatal áreas temporales inferiores (procesamiento de la identificación), mientras que las alteraciones de la atención irían ligadas a disfunción del núcleo caudado y las de la memoria a defectos del hipocampo[25]. Se desconoce si estas alteraciones están producidas por desincronización estructural entre neuronas o por alteraciones en la formación de mielina. Esto probablemente se podrá aclarar en un futuro, si se dispone de técnicas de neuroimagen sofisticadas.

Lo que parece claro es que en el siglo que va a comenzar hay que intensificar las medidas de optimización de los programas de cribado, que pasan por proporcionar a la madre gestante un adecuado aporte de yodo y de hormonas tiroideas para su transferencia fetal y protección del SNC; por lograr comenzar el tratamiento lo más precozmente posible, en la primera semana tras el nacimiento, con una dosis adecuada inicial, y por conseguir un exquisito equilibrio terapéutico en el seguimiento de los pacientes detectados. Llegada esta optimización a su grado máximo, se podrá aclarar la polémica entablada en la comunidad científica en la última década sobre si el daño neurológico constatado en algunos pacientes es de origen intrauterino e irreversible, lo que obligaría al diagnóstico y tratamiento prenatal, o si dicho daño depende de variables relacionadas con el tratamiento y es minimizable con las medidas de optimización aludidas.

Desarrollo de la biología molecular

Los avances más recientes en biología molecular se refieren a los conocimientos actuales de los genes implicados en la etiopatogenia del hipotiroidismo congénito que conllevan la clonación de nuevos genes y la generación de animales con deficiencia de estos genes *(knock-out),* y hacen que la caracterización de mutaciones sea una investigación pionera en el estudio actual del hipotiroidismo congénito. El desarrollo de la biología molecular lo dividimos en 2 apartados: *a)* hipotiroidismo esporádico, y *b)* hipotiroidismo hereditario.

Hipotoroidismo esporádico: disgenesias tiroideas. Se trata de trastornos de la morfogénesis tiroidea (agenesia, ectopia e hipoplasia), que son los más frecuentes, suponiendo en España el 87,2% de los hipotiroidismos congénitos primarios permanentes[26]. Aunque generalmente son esporádicos, se han descrito casos familiares. En su etiopatogenia se especula con una génesis multigénica o multifactorial en la que están implicados factores genéticos, ambientales e inmunológicos.

Respecto a los factores genéticos, se ha demostrado ya que mutaciones del gen *TSH-R* son causantes de hipoplasia o agenesia tiroidea. En la actualidad se está investigando y descubriendo el papel que ejercen los factores de transcripción tiroideos TTF1, TTF2 y Pax 8, codificados por genes localizados en los cromosomas 14, 9 y 2, respectivamente. A través de estudios experimentales en animales *knock-out,* en los que se ha delecionado los genes, y de observaciones humanas, se ha comprobado la responsabilidad de estos genes en la producción de disgenesias tiroideas. Además de estos factores, se están identificando otros que se expresan en los esbozos embrionarios del tiroides en etapas embriológicas más tempranas como los genes *HoxA-3* y *HoxB-3*[27]. La investigación que se ha iniciado en las postrimerias del siglo XX aclarará muchos aspectos en el siglo XI.

Hipotiroidismo hereditario. Los trastornos hereditarios pueden deberse a hipotiroidismos primarios, hipotálamo-hipofisarios y periféricos (síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas).

Respecto al *hipotiroidismo primario,* los trastornos se conocen con el término de dishormonogénesis, que son errores que resultan del bloqueo total o parcial de cualquiera de los procesos implicados en la síntesis y secreción de hormonas tiroideas, que se heredan generalmente según patrón autosómico recesivo. Representan un 10-20 % de la etiología global del hipotiroidismo congénito.

En la actualidad se han localizado los genes y se ha identificado la base molecular de cada uno de los trastornos. Los defectos de respuesta o insensibilidad a la TSH pueden ser producidos por defectos del receptor de TSH (TSH-R) o por defectos de la proteína Gsα. Los primeros se producen por mutaciones inactivadoras del gen del TSH-R localizado en el cromosoma 14[28-32]. La base molecular de los defectos de la proteína Gsα, que se asocian a seudohipoparatiroidismo tipo IA, radica en mutaciones del gen de dicha proteína localizada en el cromosoma 20[33].

Recientemente se ha descubierto la base molecular de los defectos de captación-transporte de yodo al identificarse una proteína transportadora de yodo denominada NIS (Na^+/I^- *Symporter*) cuyo gen codificante está localizado en el cromosoma 19[34-36]. El trastorno más frecuente, el déficit de organificación, se produce por mutaciones del gen *TPO* localizado en el cromosoma 2 que codifica la enzima tiroperoxidasa necesario para la organificación[37-40]; dicho proceso necesita también un sistema generador de H_20_2, y aunque existen casos compatibles con defecto de este sistema aún no se ha identificado su base molecular. Muy recientemente se ha descubierto la base molecular del síndrome de Pendred y se han descrito mutaciones del gen responsable (*PDS*) localizado en la región cromosómica 7q22-31-1 que codifica por una proteína denominada pendrina, que parece ser una proteína transportadora de cloro y de yodo que actúa posiblemente como un segundo transportador de yodo dependiente de cloro que está localizado posiblemente en la membrana apical del tirocito[41-42]. El defecto de la síntesis de tiroglobulina (Tg) se produce por diversos defectos genéticos, entre los que se encuentran diversas mutaciones del gen *Tg* localizado en el cromosoma Sq24[43-46]; también puede producirse por expresión reducida del factor de transcripción específica del tiroides TTF1[47]. Por último, en los defectos de desyodación, aunque no se han descrito aún defectos genéticos, se han clonado los genes que codifican las enzimas desyodasas[48].

Conocida la base molecular de los trastornos causantes de dishormonogénesis, el reto ante el siglo XXI es incorporar estos conocimientos y tecnología, disponible hoy en laboratorios de investigación muy cualificados, a la práctica asistencial rutinaria hospitalaria, previa orientación diagnóstica y selección de pacientes por parte del clínico. Además, es muy posible en un futuro que el estudio de las mutaciones responsables se incorpore al programa de cribado del hipotiroidismo congénito.

Respecto al *hipotiroidismo hipotálamo-hipofisario,* los conocimientos adquiridos en este ámbito han sido muy recientes. En 1998 Wondisford[49] identificó el gen codificante de la subunidad B de la TSH humana, y ya se han descrito 3 mutaciones en áreas diferentes y en poblaciones distintas, responsable del déficit aislado de TSH[50]. También se han descrito mutaciones esporádicas o familiares del factor de transcripción Pit 1, que activa los genes *GH, PRL* y *TSH*, y causan déficit combinado de estas hormonas[51,52]. Más recientemente, se ha identificado un nuevo factor de transcripción denominado Prophet de Pit 1 (Prop 1) y ya se han encontrando en humanos 3 alteraciones diferentes de este gen (mutaciones y deleciones) que produce un déficit combinado de LH, FSH, PRL y TSH[53,54].

En los programas de cribado neonatal del hipotiroidismo congénito, basados en la determinación primaria de TSH, no se detecta el hipotiroidismo central. Dado que se han descrito pacientes con grave retraso psicomotor, es posible que en el siglo que está por venir, si se dispone de un método de cribado TSH + T4 que no incremente el coste actual, se detecte también sistemáticamente en el recién nacido. Queda pendiente también la identificación precoz del hipotiroidismo periférico producido por el *síndrome de resistencia generalizada a las hormonas tiroideas.* En la actualidad, aunque se trata de un trastorno congénito que produce retraso mental, sólo el 35 % de los casos se ha diagnosticado antes de los 10 años de edad, y muy excepcionalmente antes de los 7 años. El defecto molecular radica en mutaciones del receptor TRβ[55,56].

ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE

La autoinmunidad tiroidea puede producir trastornos congénitos o adquiridos causantes de hipofunción o de hiporfunción de la glándula.

Los trastornos congénitos generalmente son transitorios y debidos al paso transplacentario durante la gestación de

anticuerpos estimuladores o inhibidores de la función tiroidea, procedentes de madres que han presentado o presentan enfermedad tiroidea autoinmune (enfermedad de Graves o tiroiditis de Hashimoto). Cuando predominan los anticuerpos estimuladores del receptor (TSI), puede producirse hipertiroidismo fetal y/o neonatal. Cuando lo hacen los anticuerpos inhibidores, puede producirse hipotiroidismo neonatal, bien por paso transplacentario de anticuerpos antitiroideos clásicos (antimicrosomales, antitiroglobulina) o de anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH (TBII)[57-59]. Muy excepcionalmente el hipotiroidismo congénito puede ser permanente, y entonces se produce por paso de anticuerpos bloqueadores del crecimiento tiroideo (TGII).

La tiroiditis de Hashimoto constituye la causa más frecuente de hipotiroidismo, mientras que el hipertiroidismo producido por enfermedad de Graves es muy poco frecuente en la edad pediátrica. Tanto una como otra tienen una patogenia autoinmune –trastornos organoespecíficos–, aunque con una etiología multifactorial y un modo de herencia poligénico. El reto planteado en la actualidad, dejando aparte los aspectos inmunológicos, es el de identificar mejor los genes implicados, dado que en el momento actual sólo existen aproximaciones genéticas a través de estudios de población basados en análisis de casos y controles, análisis clásicos de linkaje y análisis de desequilibrio de linkaje[60]. Si se consigue, en un futuro podrá tener gran repercusión, al permitir adoptar medidas profilácticas y obtener un pronóstico, lo cual tendrá implicaciones terapéuticas.

Aparte de la posible terapia inmunológica que pueda desarrollarse, recientemente se ha apuntado que la identificación de la tiroiditis de Hashimoto en fase precoz de eufiroidismo podría tratarse con dosis profilácticas de L-tiroxina en aras a evitar el progresivo deterioro de la glándula[61].

El tratamiento del hipertiroidismo por enfermedad de Graves en el niño continúa siendo a finales del siglo XX uno de los temas más controvertidos. Actualmente se dispone de 3 opciones terapéuticas: fármacos antitiroideos, yodo radiactivo y tratamiento quirúrgico (tiroidectomía); pero ninguna proporciona curación específica y las tres pueden producir complicaciones. Hoy día, el tratamiento médico con metimazol o carbimazol continúa siendo la primera opción terapéutica en pediatría, a pesar de que los resultados son peores en niños que en adultos. Todavía persisten muchas dudas acerca de la duración del tratamiento, de la conveniencia o no de asociación con L-tiroxina, del cumplimiento y de los factores pronósticos involucrados. Se necesita realizar estudios de investigación acerca de la existencia de los factores genéticos implicados y de posibles polimorfismos del gen del receptor de TSH, que de descubrirse ayudarían mucho en la opción terapéutica. Por este motivo, la Sociedad Europea de Tiroides (ETA) y la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE) han elaborado por consenso un protocolo de tratamiento con fármacos antitiroideos en niños y adolescentes en aras a aclarar estas dudas y optimizar el tratamiento. Respecto al yodo radiactivo, queda por establecer el riesgo real de desarrollar cáncer de tiroides en el niño a largo plazo. De momento, a la vista de las consecuencias del desastre nuclear de Chernobil y del riesgo de irradiación externa, que es mayor en edades inferiores a 5 años, se considera como una segunda opción terapéutica en edades superiores[62].

NÓDULOS Y CÁNCER DE TIROIDES

Los nódulos tiroideos tienen una incidencia baja en la edad pediátrica (1,2%). Un 75% corresponde a adenomas benignos. Las neoplasias tiroideas malignas representan el 0,5% de todos los tumores y sólo el 10% se dan en pacientes de menos de 21 años[63].

En los últimos años se está consiguiendo un gran avance en el conocimiento de los aspectos etiopatogénicos y diagnósticos del cáncer de tiroides. Conocimientos que van a proseguir en el siglo XXI y van a conducir a logros terapéuticos, como puede ser la terapia génica.

En un aspecto tan importante como el de la etiopatogenia del cáncer de tiroides, la biología molecular está estableciendo las bases moleculares, algunas de las cuales tienen ya una gran repercusión en el niño. Las bases moleculares que se han identificado son la inactivación de genes supresores tumorales y mutaciones que activan protooncogenes celulares. Así, a finales de los años setenta se descubrió la proteína P53, que es una fosfoproteína nuclear del cromosoma l7p implicada en el control del ciclo celular, la replicación del ADN, la plasticidad genómica y la muerte celular programada. Se han descrito mutaciones del gen que la codifica en tumores tiroideos generalmente anaplásicos. También se han identificado defectos moleculares en el oncogén *ras*, que codifica la proteína 21, y en el *c-myc, c-fos* y *ret*, cuyo oncogén activado, el PTC ha sido detectado en el 25% de los carcinomas papilares[64].

En el niño ha tenido gran repercusión la identificación de las mutaciones responsables del carcinoma medular familiar que forma parte de las neoplasias endocrinas múltiples MEN 2A y MEN 2B. Corresponden a mutaciones en el oncogén *ret* localizado en el cromosoma 10, de forma que el estudio genético ha desplazado al de calcitomina basal o estimulada (test de pentagastrina) y ha permitido, con seguridad, la decisión del tratamiento quirúrgico precoz (tiroidectomía) en los niños poseedores de la mutación específica, de forma profiláctica antes de los 5 años de edad en los niños con MEN IA y antes del año en los que padecen MEN 2B.

En la actualidad se están llevando a cabo estudios sobre el papel que representan los factores de transcripción tiroideos TTF1, TTF2 y Pax 8 en los procesos de desarrollo y diferenciación de las células tiroideas, y en su papel sobre las células transformadas, y por tanto indiferenciadas. Se ha comprobado que en esas células no se expresan o no son funcionantes los genes de los factores de transcrip-

ción aludidos, mientras que sí se expresan los de los factores TTF1 y Pax 8 en adenomas tiroideos diferenciados, disminuyendo su expresión en los carcinomas anaplásicos o indiferenciados. Ello podría suponer en un futuro que en el estudio de estos factores de transcripción pudiera utilizarse como marcadores pronósticos en el cáncer de tiroides, al expresar el estado tiroideo ya que sus niveles podrían medirse en las muestras obtenidas por PAAF[27].

El desgraciado accidente nuclear de Chernobil, que tuvo lugar en 1986, no sólo ha confirmado el papel desempeñado por las radiaciones ionizantes dentro de la etiología del cáncer de tiroides, sino que ha puesto de manifiesto la mayor sensibilidad y vulnerabilidad a dichas radiaciones del niño, especialmente de los más jóvenes, en los que el mencionado accidente ha incrementado la incidencia de cáncer de tiroides (carcinoma papilar, casi exclusivamente) 34 veces en las áreas afectadas[65,66].

Por último, los avances logrados en los procedimientos diagnósticos han sido también importantes. Unos están destinados sobre todo al diagnóstico inicial, caso de la ecografía de alta resolución y el PAAF[67]. Otros están destinados al seguimiento de los pacientes, como es la determinación de la concentración sérico de tiroglobulina (Tg) y más recientemente de Tg mARN[68], y la administración de TSH recombinante que permite el rastreo Con I^{131} sin necesidad de suspender el tratamiento supresor con L-tiroxina[69].

BIBLIOGRAFÍA

1. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Calvo R, Escobar del Rey F. Maternal thyroid hormones during pregnancy: effects in the fetus in congenital hypotizyroidism and in iodine deficiency. En: Beven BB, Shulman DT, editores. Adv Perinatal. Thyroidology. Press York: 1991; 133-136.

2. Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Yodación universal de la sal: un derecho humano de la infancia. Endocrinología 1998; 45: 3-16.

3. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. Thryoid 1994; 4: 107-128.

4. Delange F. Neonatal thyroid screning as a monitoríng tool for the control control of iodin deficiency. Acta Pediatr 1999; Supl 432: 21-24.

5. Dullin E. Reunión del Grupo de Trabajo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Noviembre 1999 (datos no publicados).

6. Mayayo E, Gascón A, Arnáiz S, Bocos P, Labarta JI, Ferrández A. Monitorización del déficit de yodo en Aragón a través del programa de screening neonatal del hipotiroidismo congénito (HC). XXI Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la AEP. Palma de Mallorca, 13-15 de mayo 1999. An Esp Pediatr 1999; Supl. 125: 62-63.

7. Zapico M, Morreale G, Mayayo E, Labarta JI. Iodine nutrition during pregnancy in five differente areas of Spain. Evaluation of the desirabillty of iodine supplementation. 38th Annual Meeting of the European Society for paediatric Endocrinology (ESPE). Varsovia, 29 agosto-1 septiembre 1999.

8. Ares-Segura S, Quero-Jiménez J, Durán S, Presas MJ, Herruzo R, Morreale de Escobar G. Iodine content of infant formulas and lodine intake of premature babies: high risk of iodine deficiency. Arch Dis Child 1994; 71: 184-191

9. Rite S, Guirado F, Mayayo E, García de Jalón A, Perez R, Labarta JI y cols. Influencia de la ingesta de yodo, tipo de alimentación y nivel sérico de selenio en la función tiroidea de recién nacidos prematuros (RNP). XXI Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la AEP. Palma de Mallorca, 13-15 de mayo 1999. An Esp Pediatr 1999; Supl 125: 62-63.

10. Haddow JE, Palomav GE, Allan WC, Williams JR, Hingght GH, Gagnon S y cols. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsecuent neuropsychological development of the child. N Eng J Med 1999; 341: 549-555.

11. Pop VJ, Kuispews JL, Van Baar A, Vorkek G, Van Sib MM, De Vijlder RN y cols. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. Clinical Endocrinology 1999; 50: 149-155.

12. Klein RZ, Mitchell ML. Maternal hypothyroidism and child development. Horm Res 1999; 52: 55-59.

13. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD y cols. Prevalence of thyrold deficiency in pregnan women. Clin Endocrinol (Oxf) 1991; 35: 41-46.

14. Utiger RD. Maternal hypothyroidism and fetal development (editorial). N Eng J Med 1999; 341: 601-602.

15. Ares S, Morreale G, Quero J. Alteraciones tiroideas neonatales. En: Diéguez, C, Pavía C, Yturriaga R, editores. Actualizaciones en endocrinología: tiroides. Madrid: McGraw Hill-Interamericana 1999; 105-132.

16. Lucas A, Rennle J, Baker BA, Morley R. Low plasma triiodotironine concentration and outcome in preterm infants. Aich Dis Child 1998; 63: 1201-1206.

17. Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. Transient hypothyroxinemia in preterm infants and neurodevelopment at age of two years. N Engl J Med 1996; 334: 821-827.

18. Fisher DA. Editoria: The hypothyroxinemia of prematurity. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1701-1703.

19. Vanhole C, Aerssens P, Navalers G, Casneuf A, Devliegier H, Van den Berghe G y cols. L-thyroxine treatment of preterm newborns: clinical and endocrine effects. Pediatr Research 1997; 42: 87-92.

20. Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4332-4334.

21. Tillotson SL, Fuggle PW, Smith I, Aedes E, Grant DB. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. BMJ 1994; 309: 440-445.

22. Derksen-Lubsen G, Verkerk PH. Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: analisis of literature data. Pediatr Res 1996; 39: 561-566.

23. Mayayo E, Oyarzábal M, Puga b, Labarta JI, Ferrández A. y Grupo de Trabajo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la AEP. Evaluación del cociente de desarrollo (CD)/cociente intelectual (CI) y de los factores implicados en niños con hipotiroidismo congénito (HC) detectados por screening neonatal. An Esp Pediatr 1995; 43: 128-134.

24. Mayayo E, Puga B, Valle A, Labarta JI, Ferrández Longás A. Desarrollo psicomotor del hipotiroidismo congénito. En: Diéguez C, Pavía C, Yturriaga R, editores. Actualizaciones en endocrinología: tiroides. Madrid: McGraw-Hill Interamericana 1998; 297-330.

25. Rovet JE Congenital hypothyroidism: Long-term outcome. Thyroid 1999; 9: 741-748.

26. Mayayo E, Rodríguez Arnao D, Del Valle J, Espigares R, Martul P, Sobradillo B y cols. Encuesta 1996 del Real Patronato de prevención y atención a personas con minusvalía sobre hipotiroidismo congénito: datos de 567 pacientes detectados por screening neonatal. XX Congreso de la Sociedad Española de

Endocrinología Pediátrica de la AEP. Barcelona, 30 de abril - 1 y 2 de mayo de 1998.

27. Santisteban P. Biología, molecular del tiroides. En: Diéguez C, Pavía C, Yturriaga R, editores. Actualizaciones en Endocrinología: Tiroides. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana 1999; 7393.

28. Sunthornthepvarakul T, Gottschalk ME, Hayasi Y, Refetoff S. Resistance to thyrotropin caused by mutations in the thyrotropin -receptor gene. N Engl J Med 1995; 332: 155-160.

29. De Roux N, Mirashi M, Braumer R, Houang M, Carel JC, Granier M y cols. Four families with loss of function mutations of the thyrotropin receptor. J Clin Endocr Metab 1996; 81: 4229-4235.

30. Abrarnovicz M, Duprez L, Parma J, Vassart G, Heinrichs C. Familial congenital hypothyroidism due to inactivating mutations of the thyrotropin receptor causing profound hypoplasia of the thyroid gland. J Clin Invest 1997; 99: 3018-3024.

31. Bieberinann H, Shoneberg T, Kuhne K, Krude H, Schultz G, Gudermann T y cols. Mutations of the human thyrotropin receptor gene causing thyroid hypoplasia and persistent hypothyroidism. J Clin Endocr Metab 1997; 82: 3471-3480.

32. Gagné N, Parma J, Deal C, Vassart G, Van Vliet G. Apparent congenital athyreosis due to compound heterozygosity for inactivating mutations in the thyrotropin receptor (TSH-R) gene. Horm Res 1997; 48 (Supl 2): 164.

33. Spiegel AM. The molecular basis of disorders caused by defects in G proteins. Horm Res 1997; 47: 89-96.

34. Fujiwara H, Tatsumi K, Miki K, Harada T, Miyai K, Takai S. Congenital hypothyroidism caused by a mutation in the Na^+/I^- symporter. Nat Genet 1997; 16: 124-125.

35. Matsuda A, Kosugi S. A homozygous missense mutation of the sodium/iodide symporter gene causing iodide transport defect. J Clin Endocr Metab 1997; 82: 3966-3971.

36. Pohlenz J, Rosenthal IM, Weiss RE, Jhiang SM, Burant C, Refetoff S. Congenital hypothyroidism due to mutation in the sodium/iodide symporter: identification of a nonsense mutattion producing a downstream cryptic 3' splice site. J Clin Invest 1998; 101: 1028-1035.

37. Medeiros-Neto G, Billerbeck AEC, Wajchenberg, BL, Targovnik HM. Defective organification of iodide causing hereditary goitrous hypothyroidism. Thyroid 1993; 3: 143-159.

38. Kimura S, Kotani T, MacBride OW, Urneki K, Hirai K, Nakayarna T y cols. Human thyroid peroxidase: complete cDNA and protein sequence, chromosome mapping and identífication of two alternatively spliced mRNAs. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 5555-5559.

39. Bikker H, Vulsma T, Baas F, De Vijlder JJM. Identifícatiom of five novel inactivating mutations in the human thyroid peroxidase gene by denaturing gradient gel electrophoresis. Hum Mutat 1995; 6: 9-16.

40. Bikker H, Baas F, De Vijlder JJM. Molecular analysis of mutated thyroid peroxidase in patients with total iodide organification defects. J Clin Endocr Metab 1997; 82: 649-653.

41. Kraiem Z, Heinfich R, Sadeh O, Shiloni E, Nassir E, Hazani E y cols. Sulfate transport is not impaired in Pendred Syndrome thyrocites. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 2574-2576.

42. Scott DA, Wang R, Kreman TM, Sheffield WC, Karhishki LP. The Pendred sindrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. Nature Genetics 1999; 21: 440-443.

43. Medeiros-Neto G, Targovnik HM, Vassart G. Defective thyroglobulin synthesis and secretion causing goiter and hypothyroidism. Endocr Rev 1993; 14: 165-183.

44. Medeiros-Neto G, Kim PS, Yoo SE, Vono J, Targovnik HM, Camargo R y cols. Congenital hypothyroid goiter with deficient thyroglobulin. Identification of an endoplasmic reticulum storage disease with induction of molecular chaperones. J Clin Invest 1996; 98: 2838-2844.

45. Kim PS, Kwon OY, Arvan P. An endoplasmic reticulum storage disease causing congenital goiter with hypothyroidism. J Cell Biol 1996; 133: 517-527.

46. Targovnik HM, Medeiros-Neto G, Varela V, Cochaux P, Wajchenberg BL, Vassart G. A nonsense mutation causes human hereditaty congenital goiter with preferential production of a 171-nucleotide-deleted thyroglobulin ribonucleic acid messenger. J Clin Endocr Metab 1993; 77: 210-215.

47. Acebrón A, Aza-Blanc P, Rossi DL, Lamas L, Santisteban P. Congenital human thyroglobulin defect due to low expression of the thyroid-specific transcription factor. J Clin Invest 1995; 96: 781-785.

48. St Germain DL, Galton VA. The deiodinase family of selenoproteins. Thyroid 1997; 7: 655-668.

49. Wondisford FE, Radovick S, Moates JM, Usala SJ, Weintraub BD. Isolation and characterization of the human thyrotropin β-subunit gene. J Biol Chem 1988; 263: 12538-12542.

50. Doeker BM, Pfäffle RW, Poffienz J, Andler W. Congenital central hypothyroidism due to a homozygous mutation in the thyrotropin β-subunit gene ffollows an autosomal recesive inheritance. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1762-1765.

51. Cohen LE, Wondisford FE, Salvatoni A, Magimie M, Brucker-Daves F, Weintraub BD y cols. A "Hot spot" in the Pit 1 gene responsible for combined pituitary hormone deficieny: clinical and molecular correlates. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 679-684.

52. Pernasetti F, Milner RDG, Al Ashwal AAZ, De Zegher F, Chavez VM, Muller M y cols. Pro 239 Ser: a novel recessive mutation of the Pit 1 gene in seven middle eastern children with growth hormone, prolactin and thyrotopin deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2079-2083.

53. Sornson MW, Wu W, Dasen JS y cols. Pituitary lineage determination by the prophet of Pit 1 homeodomain factor defective in ames owarfism. Nature 1996; 384: 327-333.

54. Flück CH, Deladoey J, Rutishauser K, Eblé A, Marti V, Wu W y cols. Phenotypic variability in familial combined pituitary hormone deficiency caused by a PROP1 gene mutation resulting in the substitution of Arg-Cys at codon 120 (R120C). J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3727-3734.

55. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. Endocrine Rev 1993; 14: 348-399.

56. Usala SJ, Bale AE, Gesundheit N, Weinberger C, Lash RW, Wondisford FE y cols. Tight linkage between the syndrome of generalized thyroid hormone resistance and the human the human c-erbA gene. Mol Endocrinol 1988; 2: 1217-1220.

57. Brown RS, Bellisario RL, Botero D, Fournier L, Abrams CAL, Cowger ML y cols. Incidence of transient congenital hypothyroidism due materal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 1147-1151.

58. Pasquier S, Torresani T, Werder E, Gnehm HpE. Hypothyroidie neonatale transitoire par transfer transplacentaire d'anticorps antirécepteurs de la thyréoestimuline hypophysaire. Scheweiz Med Wocheuschr 1997; 127: 1824-1828.

59. Root AW. The role of materal autoinmune thyroid disease in neonatal hypothyroidism (editorial). AJDC 1992; 146: 1029-1030.

60. Allahabadia A, Gough SCL. The different aproaches to the genetic analysis of autoimmune thyroid disease. J Endocrinol 1999; 663-713.

61. Schumm-Draeger PM, Padberg S, Heller K. Prophylactic levothyroxine therapy in patients with Hashimoto's tkyroiditis. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999; 107 (Supl 3): 84-87.

62. Rivkees SA, Sklar C, Frecmark M. Clinical Review 99: the management of Grave's disease in children, with special emphasis on radiioiodine treatment. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3767-3776.

63. Cerdá J, Rodríguez A, Molina E, Peligros MI, Navascués JA, Rodríguez-Arnao MD y cols. Tumores tiroideos en la infancia. Cir Pediatr 1999; 12: 65-70.

64. Gómez Sáez JM. Cáncer de tiroides. En: Dieguez C, Pavia C, Yturriaga R, (editores). Actualizaciones en Endocrinología: Tiroides. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1999; 271-295.

65. Williams D. Thyroid cancer and the Chernobyl Accident (editorial). J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 6-7.

66. Nikiforov Y, Gnepp GR, Fagin JA. Thyroid lesions in children and adolescents after the Chernobil disaster: Implication for the study of radiation tumoregenesis. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 9-14.

67. Cap J, Ryska A, Rehorkova P, Hovorkova E, Kerckes Z, Pohhetalova D. Sensitivity and specifily of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid: clinical point of view. Clin Endocrinol 1999; 51: 509-515.

68. Ringl MD, Balducci-Silano PL, Anderson JS, Spencer CA, Silverman J, Siarling YH y cols. Quantitative reverse transcription polymerasa chain reaction of circulating thyroglobulin messenger ribonucleic acid for monitoring patients with thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4037-4042.

69. Hangen BR, Pacini F, Reiners CH y cols. A comparison of recombinant human thyrothropin and thyroid hormone witlidrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 3877-3885.

Bases fisiológicas, moleculares, diagnósticas y terapéuticas del crecimiento

J. Argente

Profesor Titular de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid. Jefe de la Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid.

(An Esp Pediatr 2000; 52 (Supl 1): 34-38)

INTRODUCCIÓN

Los grandes avances efectuados en los últimos diez años en los conocimientos fisiológicos y diagnóstico-terapéuticos en la disciplina del crecimiento humano normal y patológico son de tal envergadura que hacen predecir un futuro próximo optimista. Los próximos años en la investigación del crecimiento humano estarán presididos por el incremento en nuestros conocimientos fisiológicos, moleculares, diagnósticos y terapéuticos. El incremento en los conocimientos moleculares desarrollará, sin duda, nuevas estrategias dirigidas tanto al diagnóstico como al tratamiento de la patología del crecimiento humano[1].

El crecimiento humano, entendido como un proceso biológico determinado genéticamente y modulado por factores ambientales, consistente en el aumento de la masa corporal, la diferenciación y la maduración morfológica, puede alterarse por defecto (hipocrecimiento) o por exceso (hipercrecimiento), aun cuando el hipocrecimiento de origen hormonal haya poseído una mayor atención[2].

ELEMENTOS FISIOLÓGICOS

Los conocimientos fisiológicos se desarrollarán en diferentes vertientes. Por una parte, el reciente descubrimiento del péptido Ghrelin[3], molécula endógena de 28 aminoácidos específica para el receptor de secretagogos de la hormona de crecimiento (GH) identificada en el estómago de la rata, plantea la existencia de un mecanismo de regulación de la liberación de GH distinto al de la hormona hipotalámica estimulante de GH (GHRH). El hecho de que dicho péptido esté presente en el ser humano y en la rata, indica que la liberación de GH desde la hipófisis puede estar regulada no sólo por GHRH, sino también por ghrelin. Junto a ello, es presumible un mejor conocimiento de las funciones de las proteínas de transporte de los factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGFBP1-6)[4], de los péptidos relacionados con estas IGFBPs (IGFBPr), de la subunidad ácido lábil (ALS) y de las proteínas de transporte de la hormona de crecimiento (GHBP).

ELEMENTOS MOLECULARES

Los conocimientos moleculares en la interpretación de la patología del hipocrecimiento (armónico, disarmónico, primordial con retraso de crecimiento intrauterino e hipocrecimiento posnatal) y del hipercrecimiento se ampliarán considerablemente.

En efecto, junto a las anomalías moleculares conocidas causantes del *hipocrecimiento armónico* (tabla 1), se intensificará la búsqueda de nuevos genes involucrados en el desarrollo hipofisario[5,6] que puedan ser causantes de deficiencia de GH, así como posibles mutaciones en los factores de transcripción que intervienen en la señalización intracelular del receptor de GH (JAK2, STAT5, MAPK)[6], de la proteína IGFBP-3 y del receptor de IGF-I (tabla 2).

Se intensificará la búsqueda de anomalías en genes localizados en los *gonosomas*, tanto en el X como en el Y, una vez que ya se han detectado casos aislados de mutaciones en alguno de ellos que se asocian con talla baja. En particular, anomalías del gen SHOX[7] cartografiado en la región seudoautosómica, de los cromosomas X e Y, cuya presencia o ausencia tiene un efecto significativo sobre la estatura. Se han descrito resultados preliminares sobre el efecto de la hormona de crecimiento biosintética en pacientes con anomalías del gen SHOX[8]. Se investigarán mutaciones en el gen *BTK* (Xq21.3-q22)[9], implicadas como única causa de inmunodeficiencia y déficit aislado de GH (tipo 3). Además, ciertos casos de talla baja y deleción del brazo largo del cromosoma Y (46, XYq-), que apoyan la hipótesis de la presencia de uno o más genes relacionados con el crecimiento en el brazo largo del cromosoma Y, generará una amplia investigación. De hecho, se ha cartografiado en su porción proximal, cercano al centrómero, un gen específico de crecimiento

Correspondencia: Dr. J. Argente. Hospital Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. Teléfono: 91 503 59 15/91 503 59 12. Fax: 91 503 59 15/91 574 46 69. E-mail: argenteFEN@teleline.es

TABLA 1. **Bases genéticas establecidas del hipocrecimiento armónico**

	Fenotipo	Herencia
Deficiencia aislada de GH		
GH1 (17q22-24)	↓ GH, Tipo IA	AR
GH1 (17q22-24)	↓ GH, Tipo IB	AR
GH1 (17q22-24)	↓ GH, Tipo II	AD
BTK (Xq21.3-q22)	↓ GH, Tipo III	X
rGHRH(7p14)	↓ GH	AR
Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias		
Pit1 (3p11)	↓ GH, ↓ βTSH, ↓ Prl	AR, AD
Prop1 (5q)	↓ GH, ↓ βTSH, ↓ Prl, ↓ FSH, ↓ LH	AR, AD
Malformaciones embriológicas		
Hesx1 (3p21.1-21.2)	Displasia septoóptica	AR o Esp
ZIC2 (13q32)	Holoprosencefalia	AD o AR
Sonic Hedgehog (7q36)	Holoprosencefalia	AD o AR
RIEG1 (4q25-q26), RIEG2 (13q14)	Síndrome de Rieger	AD
EEC1 (7q11.2-q21.3) y EEC2	Síndrome EEC	AD, AR
3p22-26 (D)	Anemia de Fanconi	AR
15q26.1	Síndrome de Bloom	AR
Insensibilidad a la GH		
rGH (5p13-p12)	Dominio extracelular (GHBP ↓ o N)	AR
rGH (5p13-p12)	Dominio transmembrana (GHBP ↑)	AR
rGH (5p13-p12)	Dominio intracelular (GHBP ↑ o N)	AD
Deficiencia primaria de IGF-I		
IGF-I (12)	Deficiencia de IGF-I	AR

(*GCY*-"growth control in the Y")[10], que deberá requerir más atención.

Las bases moleculares del *hipocrecimiento primordial*, que acompaña retraso del crecimiento intrauterino con hipocrecimiento posnatal, se han establecido en al menos el 10% de los casos, siendo debidas a alteraciones de uno o varios genes localizados en el cromosoma 7 y que están sometidos a impronta gamética[11,12]. El futuro inmediato aportará más datos al respecto.

Las bases moleculares del *hipocrecimiento disarmónico debido a displasias esqueléticas*, ya con alteraciones primarias del hueso (osteodisplasias) capaces de producir os-

TABLA 2. **Bases genéticas posibles de deficiencia de IGF-I**

	Posible anomalía	Posible fenotipo
Deficiencia aislada de GH por disfunción hipotalámica		
TEBP	Anomalía de hipófisis y otros órganos	DCHH
GSH1	Desarrollo anómalo de la hipófisis	DCHH
DAT1	Desarrollo anómalo de la hipófisis	↓ GHRH
GHRH (20q11.2)	Secreción anómala de GH	↓ GH
Deficiencia aislada de GH por disfunción hipofisaria		
Pitx1	Anomalía de hipófisis y otros órganos	DCHH S. Treacher-Collins
Otx1	Activación anomal de transcripción	↓ GH, ↓ FSH, ↓ LH
Lhx3	Anomalía de la hipófisis y otros órganos	DCHH
Lhx4	Anomalía de la hipófisis y otros órganos	DCHH
Zn15	Activación anormal de transcripción	↓ Prop1
Krox24	Anomalía de hipófisis y ovarios	↓ GH y ↓ LH
Insensibilidad a la GH		
JAK2/STAT5/MAPK	Anomalías en señalización IC del rGH	↓ IGF-I
Defectos primarios del transporte de IGF		
IGFBP	Defecto transporte IGF-I	Resistencia IGF ↑ aclaramiento IGF
Resistencia a IGF		
rIGF-I	Defecto del rIGF-I	Resistencia IGF

DAT1: transportador de dopamina; DCHH: deficiencia combinada de hormonas hipofisarias; JAK2: Quinasa Janus; MAPK: Quinasa activada mitógena; STAT5: transductor de señal y activador de transcripción 5.

TABLA 3. **Bases genéticas conocidas de las displasias esqueléticas**

Anomalías cualitativas/cuantitativas de las proteínas del cartílago
Anomalías colágeno I:
√ Osteogénesis imperfecta:
Tipo I (COL1A1, 17q21)
Tipo II (COL1A1, 17q21 y COL1A2, 7q22.1)
Tipo III (COL1A1 y COL1A2)
Tipo IV (COL1A1 y COL1A2)
Anomalías colágeno II:
√ Displasias espondiloepifisarias (COL2A1, 12q13.1-q13.3)
Anomalías colágeno IX (COL9A2, 6p21.3)
Anomalías colágeno X (COL10A1)
Anomalías colágeno XI (COL11A2, 6p21.3)
Anomalías de la proteína matriz oligomérica del cartílago (COMP, 19p12-13.1)
Errores innatos del metabolismo del cartílago
Displasia diastrófica por anomalías del gen transportador del sulfato (DTDST, 5q32-q33)
Anomalías en el gen de la arilsulfatasa (ARSE, Xq22.32)
Anomalías de enzimas lisosomales:
√ Mucopoliscaridosis y mucolipidosis
Alteraciones en los reguladores locales del cartílago de crecimiento
Displasias tanatofóricas, acondroplasia e hipoacondroplasia (FGFR3, 4p16.3)
Displasia tipo Jansen (PTHRP, 3p22-p21.1)
Alteraciones sistémicas que influencian el desarrollo del cartílago
Anomalías en la función peroxisomal:
√ Forma rizomélica de condrodisplasia punctata (PEX7, 4p16-p14)
√ Síndrome de Zellweger (PEX1, 7q11.23; PEX6, 6p21.1; PEX2, 8q21.1 y PEX5, 12)
Deficiencia de adenosín-deaminasa (ADA, 20q13.11)
Anomalías en las que el gen ha sido identificado, pero aún se ignora su mecanismo patogénico
Displasia campomélica (SOX9-factor de transcripción relacionado con el gen determinante del sexo del cromosoma Y, "SRY"-, 17q24.1-q25.1)
Exóstosis múltiples y síndromes tricorrinofalángicos (EXT1, 8q23-q24.1; EXT2, 11p12-p11, EXT3, 19p)

teopenia u osteosclerosis, ya del cartílago (condrodisplasias) con tronco corto o extremidades pequeñas, son extraordinariamente complejas. Pese a haberse descrito un amplio número de alteraciones monogénicas, aún resta por conocer las bases moleculares de muchas de estas enfermedades[1] (tabla 3).

Las bases moleculares del *hipercrecimiento* han sufrido un gran avance en la última década. La tabla 4 representa las bases moleculares conocidas y posibles del hipercrecimiento humano. Se espera que en los próximos años podamos acceder al conocimiento de las bases genéticas hoy desconocidas[13,14].

ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS

Los conocimientos diagnósticos se ampliarán en varios sentidos. Por una parte, la metodología auxológica permitirá predecir mejor el pronóstico de talla adulta de los pacientes; se enfocarán de forma más adecuada los criterios diagnósticos de la deficiencia de GH. Es presumible que abandonemos el empleo de las clásicas pruebas farmacológicas de estimulación de GH[15]. Es posible que el empleo de la molécula ghrelin[3], así como de nuevos secretagogos, sean de utilidad en el diagnóstico bioquímico de la deficiencia de GH.

El diagnóstico de deficiencia aislada de GH o deficiencia combinada de hormonas hipofisarias cambiará sustancialmente. En efecto, en pocos años el proyecto "genoma humano" nos informará sobre la localización de todos los genes implicados en el crecimiento humano. El empleo, mediante técnica de PCR, de microchips a los que se incorporarán las secuencias de todos los genes conocidos involucrados en el crecimiento, nos informará de la expresión o no de un determinado gen y de la presencia o no de mutaciones en el mismo. Este proceder diagnóstico será rápido, fiable y sensible, obviando la realización de geles más o menos farragosos y del empleo de la técnica de Southern blot.

Las técnicas de imagen, en particular la resonancia magnética nuclear[16], ofrecerán una definición cada vez mayor, que nos permitirá objetivar con más precisión la existencia de anomalías en el área hipotálamo-hipofisaria, demostrando con mayor nitidez alteraciones en la forma y estructura de la hipófisis (aplasia, hipoplasia, agenesia), desconexión hipotálamo-hipofisaria, neurohipófisis ectópica, alteraciones anatómicas de la línea media (agenesia del cuerpo calloso y septum pellucidum), procesos tumorales, lesiones óseas y lesiones traumáticas, entre otras, asociadas a deficiencias hormonales de la adenohipófisis.

La metodología de determinación de la densitometría ósea ha contribuido a filiar la existencia de procesos de osteopenia u osteoporosis en pacientes con deficiencia de IGF-I, tanto en el momento del diagnóstico, como tras el tratamiento con hormona de crecimiento biosintética. El diagnóstico de estas anomalías y su seguimiento clínico será de relevancia. La realización de estudios de densitometría grasa permitirá conocer mejor la distribución de la masa grasa en pacientes con deficiencia de GH, tanto en el momento del diagnóstico, como tras el tratamiento.

ELEMENTOS TERAPÉUTICOS

Los conocimientos terapéuticos presumiblemente cambiarán la forma de actuación ante la deficiencia de GH y, tal vez, ante la resistencia a la acción de la misma. Aun cuando los resultados son preliminares, es posible que la administración de hormona de crecimiento biosintética en presentación depot ocupe un lugar destacado en el futuro inmediato. Sabremos más, sin duda, del hipotético papel de los secretagogos administrados por vía oral. Conoceremos las respuestas a algunas preguntas aún no contestadas de forma universal: dosis óptima de GH durante la pubertad, talla final en pacientes con deficiencia de GH y en pacientes con talla baja sin deficiencia de GH tratados con esta hormona, beneficio real a largo plazo del tratamiento con GH en pacientes con síndrome de Turner, beneficio del tratamiento

TABLA 4. **Bases moleculares, establecidas o posibles del hipercrecimiento**

		Patogenia y base molecular
Genes extra de crecimiento		
Klinefelter (47,XXY)	Gen SHOX extra	Extra X
Trisomía X (47,XXX)	Gen SHOX extra	Extra X
Síndrome 47,XYY	Genes GCY y SHOX extra	Extra Y
Secreción de GH ↑ (Tumores hipofisarios)		
Esporádico		
Gigantismo/Acromegalia	Activación de proteína Gs α	Mutaciones somáticas gen GNAS 20q12-q13.2
	Pérdida alélica en 11q13q Sobreexpresión de PTTG	11q13
Síndrome de McCune-Albright	Activación de proteína Gs α	Mutaciones somáticas gen GNAS 20q12-q13.2
Familiar		
MEN-1	y pérdida alélica en 11q.13	Mutaciones en gen MEN-1 11q13
Factores de crecimiento extra		
IGF-II		
Beckwith-Wiedemann	Sobreexpresión de IGF-II	Duplicaciones o disomías 11p15.5, ± metilación alterada de IGF-II o H19
Simpson-Golabi-Behmel	¿Modulación anormal de IGF-II?	Mutaciones en gen GPC3 (Xq26)
IGF-I Insulina		
Obesidad	Hiperinsulinismo-IGF-I libre	
Lipodistrofia	Hiperinsulinismo	
Hijo de madre diabética	Hiperinsulinismo	
Niños gigantes	Hiperinsulinismo	
Receptores de factores de crecimiento extra		
Partington	Señalización anormal	Duplicación 4p16.3 (Gen extra FGFR-3?
Deficiencia de factores necesarios para detener el crecimiento		
Deficiencia de aromatasa	Deficiencia de estrógenos	Mutaciones gen CYP19 15q21.1
Deficiencia receptor estrogénico	Deficiencia de estrógenos	Mutaciones gen receptor de estrógenos 6q25.1
Hipogonadismo	Deficiencia de estrógenos	
Deficiencia de factores necesarios para prevenir el alargamiento óseo		
Marfan	Fibrilina anormal	Mutaciones del gen FBN1 15q21.1
Beals (CCA)	Fibrilina anormal	Mutaciones del gen FBN2 5q23-31
Homocistinuria	Colágeno anormal	Mutaciones del gen CBS 21q21
Alteraciones de genes supresores tumorales relacionados con la regulación de ciclo celular y crecimiento		
Neurofibromatosis tipo 1	Disregulación de la proliferación celular	Mutaciones del gen NF1 17q11.2
Síndromes de Cowden y Bannayan-Riley-Ruvalcaba	Disregulación de la proliferación celular	Mutaciones del gen PTEN 10q2

con GH en pacientes con retraso de crecimiento intrauterino, beneficio del tratamiento con GH en pacientes con hipoacondroplasias, riesgos del tratamiento con GH a largo plazo, entre otras[17]. Tal vez algún tipo de displasias menores puedan beneficiarse del tratamiento con hormona de crecimiento. No obstante, la mayoría de estos pacientes se beneficiarán, al menos inicialmente, del desarrollo de las técnicas quirúrgicas. El número reducido de pacientes en el mundo con resistencia a la acción de GH o con deficiencia primaria de IGF-I o resistencia a éste, limitará la investigación y el desarrollo de nuevas drogas con utilidad terapéutica. En efecto, aunque el IGF-I recombinante es una realidad que no ofrece dificultades técnicas[18], el número potencial de enfermos, de no encontrarse otras indicaciones, será pequeño y, por ende, de menor interés para su comercialización. No obstante, la comunidad científica deberá responder afirmativa o negativamente a su empleo[19] para forzar la existencia del mismo en beneficio de los pacientes afectados.

El futuro a medio plazo que todos deseamos es el de la terapia génica. Aunque su aplicación, tanto prenatal como posnatal, es la gran esperanza para todos los pacientes afectados de anomalías genéticas, el grado de desarrollo tecnológico presente, las dificultades metodológicas, las limitaciones presupuestarias incluso de los países privilegiados y, en fin, los problemas éticos, no permiten prever que su instauración será inmediata[20].

A pesar de ello, el gran reto de este nuevo siglo será el de resolver o mitigar los problemas derivados de la falta de una nutrición adecuada para una gran parte de la población mundial. El esfuerzo y la investigación en nuevas formas de obtención de nutrientes aplicables a países menos favorecidos, deberá presidir el futuro inmediato.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beitins IZ. Opportunities and challenges in pediatric clinical research. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4302-4306.

2. Argente J, Pérez-Jurado LA, Sotos JF. Bases moleculares de la patología del crecimiento. Rev Esp Ped 2000 (en prensa).

3. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999; 402: 656-660.

4. Le Roith D, Butler AA. Insulin-like growth factors in pediatric health and disease. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4355-4361.

5. Parks JS, Brown MR, Hurley DL, Phelps CJ, Wajnrajch MP. Heritable disorders of pituitary development. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4362-4370.

6. López-Bermejo A, Buckway CK, Rosenfeld RG. Genetic defects of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. TEM 2000; 11: 39-49.

7. Rao E, Weiss B, Takami M, y cols. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. Nauture Genet 1997; 16: 54-62.

8. Binder G, Schwarze CP, Ranke MB. Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic effect of recombinant human growth hormone. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 245-249.

9. Conley ME, Burks AW, Herrog HG, Puck JM. Molecular analysis of X-linked agammaglobulinemia with growth hormone deficiency. J Pediatr 1992; 119: 392-397.

10. Ogata T, Tomita K, Hida A, Matsuo N, Nakahori Y, Nakagome Y. Chromosomal localization of a Y specific growth gene(s). J Med Genet 1995; 32 (7): 572-575.

11. Joyce CA, Sharp A, Walker JM, Bullman H, Temple IK. Duplication of 7p12.1-p13, including GRB10 and IGFBP1, in a mother and daughter with features of Silver-Russell syndrome. Hum Genet 1999; 105: 273-280.

12. Monk D, Wakeling EL, Proud V, Hitchins M, Abu-Amero SN, Stanier P, Preece MA, Moore GE. Duplication of 7p11.2-p13, including GRB10, in Silver-Russell syndrome. Am J Hum Genet 2000; 66: 36-46.

13. Sotos JF. Overgrowth, section II. Clin Pediatr 1996; 35: 579-590.

14. Eugster EA, Pescovitz OH. Gigantism. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4379-4384.

15. Juul A. Skakkebaek NE. Prediction of the outcome of growth hormone provocative testing in short children by measurement of serum levels of IGF-I and IGFBP-3. J Pediatr 1997; 130: 197-204.

16. Nagel BHP, Palmbach M, Ranke MB. Magnetic resonance imaging in growth hormone deficiency. En: Ranke Mb, Wilton P, eds.. Growth hormone therapy in KIGS-10 years'experience. Heidelberg, Leippzig: Barth; 1999; 65-71.

17. Guyda HJ. Four decades of growth hormone therapy for short children: Whay have we achieved? J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4307-4316.

18. Laron Z. The essential role of IGF-I lessons from the long-term study and treatment of children and adults with Laron syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4397-4404.

19. Laron Z. Clinical use of insulin-like growth factor-I. Yes or no? Pediatr Drugs 1999; 1: 155-159.

20. Caplan AL, Wilson JM. The ethical challenges of in utero gene therapy. Nat Genet 2000; 24: 107.

La endocrinología pediátrica ante el siglo XXI: suprarrenales

A. Oliver

(An Esp Pediatr 2000; 52 (Supl 1): 39-43)

En un mundo donde pocas cosas parecen predecibles, donde cada día nos trae nuevas sacudidas políticas y económicas, donde incluso nos amenazan cambios radicales en el medio, la certidumbre se ha vuelto un valor poco frecuente. El futuro es incierto, pero esta incertidumbre se encuentra en el corazón de la creatividad humana. El tiempo se vuelve "construcción" y la creatividad una forma de participar en esta construcción. Como dijo Aurelio Peccei, fundador del Club de Roma: "La invención del futuro es la invención humana más importante y difícil."

Personalmente para excrutar ese futuro sin inventarlo, vamos a basarnos en el análisis de las tendencias científicas actuales y en los problemas que permanecen en la actualidad en el ámbito de las glándulas suprarrenales, para intentar aventurar las posibles conquistas venideras.

La glándula suprarrenal fue prácticamente ignorada hasta mediados del siglo pasado, cuando Addison describió con detalle la enfermedad (Addison T. On the constitucional and local effects of the suprarenal capsules. Londres: Samuel Higley Pub., 1855).

Los trabajos de Brown-Séquard demostraron poco después que las cápsulas suprarrenales eran indispensables para la vida, y que la suprarrenalectomía bilateral llevaba ineludiblemente a la muerte (Brown-Séquard GE. Recherche expérimentale sur la physiologie et la pathologie des capsules surrénales. CR Séances Soc Biol 1856; 43: 422-425).

Estudios posteriores de Houssay y Lewis, a principios de siglo, demuestran que la zona cortical era indispensable para la vida (Houssay BA, Lewis JT. The relative importance to life of cortex and medula of the adrenal glands. Am J Physiol 1923; 64: 513-521).

En estudios más recientes fueron describiendo Cushing en 1932 y Conn en 1955 los conceptos de hiperfunción. Dos años después de la presentación de Cushing, se observó la contribución etiológica de los tumores adrenales a este síndrome y el papel terapéutico de la adrenalectomía (Cushing H. Basophil adenoma of pituitary body. Bull Johns Hopkins Hosp 1932; 50: 137-142. Conn JW. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. J Lab Clin Med 1955; 45: 3. Walers W, Wilder RM, Kepler EJ. The suprarenal cortical syndrome with presentation ot ten cases. Ann Surg 1934; 100: 670-688.)

En años posteriores se sintetizaron los esteroides suprarrenales, y se observó el mecanismo de acción de las hormonas que regulan la función de la corteza suprarrenal ACTH y angiotensina-II, así como los cuadros clínicos y anomalías de los déficit enzimáticos. Últimamente, desde el año 1984 a nuestros días, se ha venido realizando la clonación de los genes que codifican las diferentes enzimas de la esteroidogénesis y los receptores de la ACTH y de la angiotensina (tabla 1).

La proteína StAR *(Stroidogenic Acute Regulatory Proteina)*, transporta el colesterol al interior de la mitocondria (Linn y cols., 1995) y es el único defecto esteroidogénico no codificado por una enzima. El gen que codifica a esta proteína se encuentra localizado en el cromosoma 8 (8p.11.2).

Uno de los avances más importantes en las últimas décadas, ha sido el estudio de los receptores hormonales. Actualmente se han clonado cerca de un millar de receptores, pero se desconocen los ligandos de algunos (receptores huérfanos). En patología humana se ha conseguido caracterizar las anomalías moleculares de algunos de ellos.

En relación a la suprarrenal, la insensibilidad de la corticosuprarrenal a la ACTH (Migeon, 1968), trastorno hereditario de herencia autosómica recesiva, debida a mutaciones del receptor de la ACTH, y localizado en el cromosoma 18p11.2. Estos receptores están acoplados a la adenilciclasa a través de la proteína G (Migeon CJ, Kenny FM, Kowarski A y cols. The syndrome of adrenocortical unresponsiveness to ACTH. Report of six cases. Pediatr Res 1968; 2: 501-513. Clark AJL, Webwe A. Molecular insights into inherited ACTH resistance syndromes. Trends Endocrinol Metab 1994; 5: 209-214).

El *seudohipoaldosteronismo* (PHA), descrito en el año 1958, se presenta por mutaciones de los receptores AT_1 y AT_2 de la angiotensina (Cheek DB, Perry JW. A salt wasting syndrome in infancy. Arch Dis Child 1958; 33: 353-356).

Correspondencia: Dr. A. Oliver. Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid.

La endocrinología pediátrica ante el siglo XXI: gónadas

L. Audí Parera

Unidad Investigación Endocrinología y Nutrición Pediátricas. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

(An Esp Pediatr 2000; 52 (Supl 1): 44-51)

Ha sido durante la segunda mitad del siglo XX cuando se ha ido desarrollando la endocrinología pediátrica, ampliándose progresivamente los conocimientos clínicos, diagnósticos y terapéuticos, de la mano del avance progresivo de la bioquímica, de la biología celular y molecular, de la ingeniería genética, de la farmacología y de la informática. El avance en conocimientos se ha acelerado durante la última década; no por ello llegamos al segundo milenio habiéndose ya completado el mapa del genoma humano ni teniéndose en mano todas las armas terapéuticas necesarias para tratar todas las anomalías congénitas o adquiridas.

Los pediatras endocrinológos viven, desde el nacimiento hasta el final de la pubertad, toda la ontogenia del desarrollo del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG) en los dos sexos. Uno de los campos en los que mayores avances se han realizado a lo largo de los últimos años es precisamente en el conocimiento de la fisiopatología de la diferenciación gonadal y genital. Ello nos lleva al inicio del siglo XXI con, probablemente, la mayor parte de las armas necesarias para diagnosticar buena parte de las anomalías de la diferenciación sexual. Sin embargo, existen varios niveles en los que es evidente que aún tenemos lagunas y otros que ahora mismo todavía ignoramos. Por otra parte, los avances en las técnicas de biología molecular que permiten hallar aquellas mutaciones responsables de la mayor parte de las anomalías de la diferenciación sexual todavía no están al alcance de todos los equipos o cuanto menos todavía no hemos podido o sabido organizar de forma eficaz las colaboraciones nacionales e internacionales que permitan mayor seguridad y rapidez.

Las deleciones y mutaciones en los genes que codifican proteínas con funciones vitales para la normal diferenciación sexual (gónadas y genitales internos y externos) y el normal funcionalismo del eje HHG conllevan la falta, disminución o aumento, en algunos casos, de las funciones correspondientes. La tabla 1 refiere los principales genes implicados en la diferenciación sexual y en la regulación del eje HHG, su localización cromosómica, las proteínas codificadas así como las anomalías descritas en sus mutaciones en humanos.

Varios genes han sido implicados como causa de hipogonadismo hipogonadotropo. El primero descrito corresponde a la forma familiar ligada al cromosoma X. El gen mutado responsable, KAL (tabla 1), situado a nivel Xp22.3, es necesario para el desarrollo de los bulbos olfatorios y las neuronas productoras de LHRH[1,2]. En el gen GNRH1 (tabla 1), que codifica la proteína LHRH, todavía no ha podido demostrarse la existencia de mutaciones responsables de hipogonadismo hipogonadotropo familiar no ligado al X, aunque existe un modelo de ratón con mutación en este gen[1,2]. Algunos casos de pacientes con mutación del gen PROP1 (tabla 1), que codifica un factor de transcripción necesario para la diferenciación de las células hipofisarias productoras de GH, de prolactina y de TSH, presentan déficit de LH y de FSH, por lo que se piensa que es también necesario para el desarrollo de las células gonadotropas[1,3]. Mutaciones en el gen del receptor del LHRH (GNRHR) (tabla 1) son responsables de casos familiares de hipogonadismo hipogonadotropo[4-6]. Finalmente, las mutaciones en el gen DAX1, localizado en el cromosoma X (tabla 1), también provocan, además de hipoplasia suprarrenal, hipogonadismo hipogonadotropo por afectación hipotalámica e hipofisaria[7-10]. Otros factores de transcripción serán probablemente descritos como necesarios para el desarrollo y regulación del sistema gonadotropo: por ejemplo, queda por demostrar que, en humanos, el factor de transcripción SF1 (steroidogenic factor 1) sea necesario para la secreción de gonadotrofinas como ocurre con el modelo murino.

Los déficit selectivos de gonadotropinas por mutaciones en los genes correspondientes han sido demostrados en humanos. El gen de la subunidad β de la gonadotropina LH está localizado en el cromosoma 19q13.32 (tabla 1). Se han descrito mutaciones que provocan la síntesis de mo-

Correspondencia: Dra. L. Audí. Unidad de Investigación Endocrinología y Nutrición Pediátricas. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

La endocrinología pediátrica ante el siglo XXI: diabetes

M.J. López García

Unidad Endocrinología Infantil Hospital Clínico. Universidad de Valencia.

(An Esp Pediatr 2000; 52 (Supl 1): 52-56)

DIABETES TIPO 1

Como para cualquier otra enfermedad crónica que afecta a un gran número de pacientes y que supone una carga social y económica importante, los avances en estos últimos años han sido numerosos. Los aspectos genéticos, ambientales-epidemiológicos e inmunológicos estrechamente relacionados con la patogenia de la enfermedad, han permitido definir tanto su desarrollo autoinmune como sus etapas preclínicas y han asentado las bases de la investigación hacia su posible prevención y/o curación en un porvenir no tan lejano.

Si con el siglo XX el tratamiento de la diabetes se hizo posible y el niño llegó a adulto y surgió una "segunda enfermedad" ligada a la aparición de complicaciones crónicas vasculares, es de esperar que a lo largo de estos próximos años ambos aspectos de la diabetes (su desarrollo como enfermedad y sus complicaciones) puedan ser "erradicados" o totalmente controlados.

¿Prevención?

La diabetes tipo 1 en el momento del diagnóstico clínico representa el estadio final de la autodestrucción de las células beta que ha ido ocurriendo en forma asintomática durante un periodo de tiempo desconocido[1]. La capacidad de identificación de individuos con riesgo de desarrollar diabetes podría hacerse a través de una historia familiar positiva, o por sus hallazgos genéticos, o a través de marcadores inmunológicos o metabólicos. Cualquiera de estos aspectos considerados aisladamente van a tener una serie de ventajas e inconvenientes y unas claras diferencias en su valor predictivo; lo que hace necesario su estudio combinado. En el momento actual el uso clínico de cribado debe ser todavía considerado en la mayoría de las ocasiones dentro del contexto de protocolos de investigación[2].

La prevención de la diabetes abarcaría tres niveles diferentes de actuación:

1. *La prevención primaria* incluiría todas las estrategias encaminadas a la disminución del riesgo de presentar diabetes en niños antes de que aparezca el daño celular y se basaría en la posible neutralización de factores genéticos y ambientales, capaces de ejercer un efecto negativo desde su nacimiento. Ello sería parcialmente viable únicamente sobre poblaciones de alta incidencia donde se podría hacer evidente, con la disminución del número de casos nuevos por año, la efectividad de unas determinadas medidas. De aquí los ensayos clínicos sobre recién nacidos de alto riesgo en Finlandia con la supresión de los derivados de leche de vaca de su alimentación, hasta el año de edad[3].

2. *La prevención secundaria* tendría como meta frenar la destrucción celular en individuos con signos de tal proceso en actividad. El problema de estos estudios es la necesidad de un gran reclutamiento de pacientes para encontrar aquellos que sigan los criterios establecidos, lo cual supone a su vez un largo periodo de seguimiento. Además, la realización selectiva sobre los familiares de personas con diabetes tipo 1 conlleva una escasa cobertura en la búsqueda de los individuos potencialmente diabéticos ya que se está estudiando únicamente al 5-10% de la población total de riesgo[2]. Ello es debido a que los hallazgos inmunológicos actuales no parecen tener el mismo valor predictivo sobre familiares que sobre el resto de población[4].

Otro problema sería la selección adecuada de los candidatos a tratar, y que esta identificación pudiera hacerse lo más precozmente posible. Los diferentes estudios sobre los marcadores de respuesta inmune ligados a la presencia de ICAS, anti-GAD (anticuerpos antidescarboxilasa del ácido glutámico, GAD 65), AAI (anticuerpos antiinsulina) y los más recientemente descritos AI-2 (antitiroxinfosfatasa) no son capaces de garantizar con toda certeza aquellos individuos que van a desarrollar la enfermedad. El tener los 4 anticuerpos positivos no supone necesariamente contraer la enfermedad[5] y el tenerlos negativos o con positividades aisladas al inicio del estudio, no exluye definitiva-

Correspondencia: Dra. M. J. López García. Unidad Endocrinología Infantil Hospital Clínico. Universidad de Valencia. Av. Blasco Ibañez 17.

Growth hormone insensitivity

M.O. Savage, C. Camacho-Hübner, L.B. Johnston, K.A. Woods, C. Azcona, C.P. Burren, L. Metherell and A.J.L. Clark

Departments of Endocrinology, St Bartholomew's and The Royal London School of Medicine and Dentistry, London, UK.

(An Esp Pediatr 2000; 52 (Supl 1): 57-58)

Growth hormone (GH) insensitivity may be defined as the clinical and biochemical deficiency of IGF-I associated with normal or elevated GH secretion. GH insensitivity may be either genetic or acquired. This lecture will discuss GH insensitivity of genetic origin related to defects of the GH-IGF-I axis. GH receptor defects are responsible for the majority of cases of inherited GH insensitivity. Classical GH insensitivity syndrome (GHIS) described by Laron (Laron syndrome) is caused by a homozygous mutation of the GH receptor and is characterised by extreme post-natal growth failure, abnormal cranio-facial development, spontaneous hypoglycaemia and micropenis in boys. Final height in untreated subjects is approximately 120-130 cm.

A large, predominantly European, series of GHIS patients (n = 82, from 23 countries) was assembled for IGF-I therapy. The subjects in this series, administered jointly with Pharmacia & Upjohn, fulfilled criteria of elevated GH, low IGF-I and IGFBP-3, and absent IGF-I and IGFBP-3 responses to exogenous hGH. Analysis of clinical and biochemical data demonstrated that GHIS is a heterogeneous disorder. There was a range of heights from – 2.2 to – 10.4 SDS (mean – 6.09) and a range of biological defects, taking IGFBP-3 as an index of GH insensitivity, with values of IGFBP-3 SDS ranging from – 1.4 to – 14.9 (mean – 8.5). There was a positive correlation between height and IGFBP-3 SDS ($r = 0.45$, $P = < 0.001$). Nineteen out of 82 patients (83%) had normal values of GHBP. As a group these GHBP positive subjects had a milder height deficit than the GHBP negative patients (– 4.9 vs – 6.45, $P = 0.001$). A recent analysis of facial features in GHIS subjects has indicated that within a cohort of 54 patients from the European series, those with normal facies (n = 9) had normal values of GHBP. The presence of GHIS patients with normal facies, ie not having the features of Laron syndrome, has lead to the introduction of the term "partial GH insensitivity" or atypical GHIS.

Analysis of the GH receptor (GHR) gene was performed in 21 families (32 subjects) in the European series by Amselem in Créteil, France and Clark, Woods and Metherell, at St Bartholomew's Hospital, London. Homozygous mutations were identified in all 21 families. GHIS was genetically heterogeneous. There were nonsense, frame shift, missense, intronic and compound heterozygous mutations. The majority were in exons 3-7 of the GHR gene which code for the extracellular domain of the GHR. A new mutation has been identified in the intron between exons 6 and 7, which may impair receptor dimerisation. An intracellular splice site mutation in exon 8 was associated with normal GH binding, hence normal GHBP, and an absent intracellular domain in the GHR protein causing severe GH insensitivity. No genotype: phenotype relationship was demonstrated between mutations of the GHR and height SDS in the population of European GHIS patients.

Screening of the GHR gene for mutations in exons 8-10 was carried out in 34 patients with idiopathic short stature (ISS). No functional mutations were identified. The diagnosis of GH insensitivity in ISS has been demonstrated by heterozygous mutations causing a dominant-negative effect on GHR function. This cause of ISS would appear to be rare and clinical and biochemical phenotyping of short children, prior to genetic analysis is recommended.

Genetic defects of the GH-IGF-I axis downstream of the GHR are theoretical causes of GH insensitivity. In 1996, we demonstrated a deletion of the IGF-I gene (Woods et al. NEJM 1996; 335, 1363-1367) in a patient with severe IUGR, high GH, undetectable IGF-I and normal IGFBP-3. This child, the only such case yet to be described, has severe insulin resistance, related to high GH secretion and normal direct effects of GH acting through an intact GHR. With

Correspondencia: Professor Martin O Savage. Paediatric Endocrinology Section. Department of Endocrinology. St Bartholomew's Hospital. London EC1A 7BE. Teléfono: + 44 207 601 8468. Fax: + 44 207 601 8468.
E-mail: m.o.savage@mds.qmw.ac.uk. ESPE Fax No: + 44 207 726 2743.
ESPE E-mail: ESPE.Secretariat@mds.qmw.ac.uk

Hipogonadismo: diagnóstico y tratamiento

P. Martul

Jefe de Sección. Sección de Endocrinología Pediátrica. Profesor Asociado. Universidad del País Vasco. Hospital de Cruces. Cruces. Barakaldo. Vizcaya.

(An Esp Pediatr 2000; 52 (Supl 1): 59-62)

Sigue siendo práctica y eficaz la diferenciación de los hipogonadismos en hipergonadotrópicos (con fallo de función en la gónada) e hipogonadotrópicos (con fallo en hipotalámo y/o hipófisis). La deficiencia puede ser total o parcial y afectar a una o ambas funciones gonadales (producción de esteroides y germinal). Las causas son muy variadas. En la tabla 1 se han recopilado las principales de origen hipogonadotrópico, aunque algunas de ellas raramente se observan durante la infancia (p. ej., hiperprolactinemia) y en la tabla 2 las de origen hipergonadotrópico.

Dentro del apartado de "idiopático" poco a poco se van dilucidando las causas y, así, con la ayuda de la biología molecular se encuentran mutaciones del gen del receptor de GnRH, de β LH o alteraciones del gen DAX 1.

Por otra parte debe tenerse en cuenta que en diferentes síndromes puede aparecer un hipogonadismo hipogonadotrópico (tabla 3).

TABLA 1. **Causas de hipogonadismo hipogonadotrópico**

Panhipopituitarismo
Idiopático
Tumoración hipofisaria o hipotalámica
Misceláneo
Enfermedad granulomatosa
Traumatismo
Vasculitis
Infarto
Hemocromatosis
Deficiencia aislada de gonadotrofinas
Síndrome de Kallman y variantes
Hipogonadismo hipotalámico idiopático
Deficiencia aislada de LH
Deficiencia aislada de FSH
Hipoplasia adrenal congénita ligada al cromosoma X
Defectos de desarrollo de la línea media
Síndromes con diversas malformaciones (tabla 2)
Prader-Willi
Laurence-Moon-Bardet-Biedl
Alteraciones sistémicas
Deficiencias nutritivas
Enfermedades crónicas
Ponderales: desnutrición severa y obesidad mórbida
Yatrogenia
Farmacológica
Radioterápica
Quirúrgica
Hiperprolactinemia
Ejercicio físico de alta competición
Retraso constitucional de la pubertad (?)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS

La ausencia de datos clínicos de hipogonadismo durante la infancia es la regla. Tan sólo la presencia de micropene o criptorquidia en algún varón puede hacer sospechar de la existencia de un hipogonadismo, pero ni es patognomónica (se da también en el déficit de GH y en otras situaciones no hormonalmente deficitarias), ni su ausencia excluye la deficiencia gonadal. Por lo tanto, y si se descarta la sospecha del hipogonadismo por otras características asociadas (p. ej., diversos síndromes, alteraciones evidentes: tumoraciones o radioterapia hipotálamo-hipofisaria), sólo el retraso de aparición de la pubertad será la primera indicación de una deficiencia de estas características. Sin embargo, aquí se produce el principal problema para alcanzar un diagnóstico temprano al resultar muy difícil distinguirlo de una variante normal del desarrollo: el retraso constitucional del crecimiento y adolescencia.

Respecto al hipogonadismo hipogonadotrópico los estudios hormonales son escasamente discriminatorios en la época previa a la pubertad por lo que el momento en que se realiza el diagnóstico, y por lo tanto el inicio del tratamiento, suele ser tardío. La ausencia de caracteres sexuales secundarios, junto con un tamaño infantil de las gónadas (por palpación testicular o ecografía ovárica), es suficiente para valorar una situación prepuberal. En todo caso, la confirmación, según el sexo, de bajos niveles de testosterona circulante, o de estrógenos (directamente o por citología vaginal/vesical), permiten una sencilla, fácil y rápida comprobación. No debe olvidarse que en relación a la causa del hipogonadismo (p. ej., una tumoración hipofisa-

Correspondencia: Dr. P. Martul. Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Cruces. Barakaldo (Vizcaya).

Situación intersexual

R. Gracia Bouthelier

(An Esp Pediatr 2000; 52 (Supl 1): 63-65)

La situación intersexual constituye una situación clínica que en su presentación en la época neonatal va a originar una gran situación de angustia en los padres y es algo que el médico debe conocer muy bien, ya que de su correcta y rápida actuación puede depender la vida del niño y su mejor adaptación a la sociedad cuando sea mayor.

Por otra parte, un buen número de estas situaciones patológicas que originan situación intersexual son de origen genético y, por tanto, un buen diagnóstico va a conllevar un buen consejo genético, tan necesario en estos casos.

Debemos considerar también que hay que asignar a estos recién nacidos un sexo civil, y como idea general hemos de conocer que independientemente de su sexo genético, gonadal, hormonal, etc. valoraremos la posible adaptación de sus genitales externos para conseguir una vida sexual normal a la edad correspondiente, lo que habitualmente es más fácil si el sexo escogido es el de mujer.

La determinación del sexo genético dependerá de la dotación cromosómica del espermatozoide según suponga la trasmisión del cromosoma X o Y, de forma que al actuar los genes implicados en la diferenciación sexual sobre una gónada inicialmente pruripotencial, ésta se desarrolla hacia testículo o hacia ovario según la acción cromosómica o genética. Al diferenciarse la gónada, la liberación de los esteroides sexuales por la misma permitirá el desarrollo de los genitales internos y externos en sentido masculino si la gónada es testículo y en sentido femenino si no se liberan estos esteroides sexuales por ser la gónada ovario.

Las situaciones de ambigüedad genital son el resultado de la alteración en una o varias de las etapas de diferenciación sexual:

1. Alteración de la determinación genética: se conocen una serie de genes cuya alteración puede impedir el normal desarrollo de la gónada sobre todo en sentido masculino: SRY, WT-1, SF-1, SOX-9, etc.

2. Anomalías de la determinación gonadal que pueden suponer tanto la ausencia de gónadas (agonadismos), la coexistencia de tejido gonadal ovárico y testicular (hermafroditismo verdadero) y las situaciones de disgenesia gonadal.

3. Interferencias con la diferenciación de los genitales internos y externos, de tal forma que la virilización total o parcial de los genitales internos y/o externos de un individuo con sexo genético y gonadal femenino recibe el nombre de Seudohermafroditismo femenino y la ausencia de masculinización genital completa en presencia de sexo genético y gonadal masculino recibe el nombre de Seudohermafroditismo masculino.

En resumen, ante una situación intersexual en un recién nacido consideraremos las siguientes posibilidades:

– Seudohermafroditismo femenino: situación intersexual con cariotipo XX y ovarios.
– Seudohermafroditismo masculino: situación intersexual con cariotipo XY y testículos.
– Hermafroditismo verdadero: situación intersexual, con cariotipo XX/XY y células germinales ováricas y testiculares en un mismo individuo.
– Disgenesia gonadal mixta: situación intersexual, con cariotipo XO/XY y tejido testicular disgenético y cintilla fibrosa.
– Síndromes de regresión testicular: habitual situación intersexual con cariotipo XY y diverso grado de desarrollo testicular.

Valoraremos a continuación estas posibilidades diagnósticas de manera muy resumida.

SEUDOHERMAFRODITISMO FEMENINO (PHF)

Lo hemos definido como una masculinización más o menos intensa de los genitales internos y/o externos en un feto con cariotipo XX y dos ovarios.

Virilización por andrógenos fetales

Hiperplasia suprarrenal congénita: es la causa más frecuente (95% de los casos),y constituyen una serie de en-

Correspondencia: Dr. Gracia Bouthelier. Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid.

ORALES

TALLA Y CRECIMIENTO EN NIÑOS AFECTOS DE TUMORES ÓSEOS. EFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA Y RELACIÓN CON EL GENOTIPO PARA EL POLIMORFISMO FOK I DEL GEN RECEPTOR DE LA VITAMINA

E. Ruza Paz-Curbera, C. Azcona San Julián, L. Sierrasesúmaga Ariznabarreta, E. Sotillo Piñeiro, A. Patiño García

Laboratorio de Pediatría. Departamento de Pediatría. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona.

La asociación entre talla alta y mayor riesgo de desarrollar tumores óseos está sujeto a controversia. El gen receptor de la vitamina D (VDR) está implicado en metabolismo óseo y se han descrito diversos polimorfismos asociados con la densidad mineral ósea y con talla alta. La quimioterapia ejerce un efecto negativo sobre el crecimiento de los pacientes pediátricos, y más aún si se administran durante el estirón puberal.

Objetivos. *1)* Establecer si la talla al diagnóstico de los *pacientes* con tumores óseos difiere de la de su grupo control. *2)* Caracterizar el polimorfismo del gen VDR (Fok I). *3)* Determinar el efecto que la quimioterapia ejerce sobre la velocidad de crecimiento en estos pacientes.

Material y métodos. Se extrajo ADN de sangre periférica de 111 pacientes pediátricos con tumores óseos (63 osteosarcomas, OS y 48 Sarcomas de Ewing, ES) y de 88 niños sanos. Los valores de la talla se expresan en SDS (standard deviation score). Los resultados se expresaron como M (IC), Media (intervalo de Confianza). El polimorfismo para la enzima Fok I del gen VDR se analizó mediante digestión con endonucleasa de restricción.

Resultados. La talla al diagnóstico de los pacientes afectos de OS y ES es superior a la del grupo control: OS, 0,35 (0,005; 0,69); ES, 0,56 (0,13; 0,98). En el grupo de OS se observa una frecuencia estadísticamente incrementada del genotipo Ff del gen VDR ($p = 0,002$), que ha sido descrito en la literatura asociado a talla alta. Esta asociación no se observa en el grupo de ES. La ganancia de talla al final del tratamiento antitumoral está significativamente disminuida en estos pacientes (−0,35 [−0,50; −0,2]) ($p < 0,05$). Dicha diferencia se hace más evidente si se comparan los pacientes que se encuentran en edad de estirón puberal (entre 9 y 14 años) (−0,60 [−0,78; −0,43]) respecto a los restantes (−0,14 [−0,36; −0,09]).

Conclusiones. Los pacientes diagnosticados de OS y ES presentan, al diagnóstico, una talla superior a los niños sanos. La velocidad de crecimiento de los niños sometidos a tratamientos antitumorales es menor a la esperada, lo que sugiere que los agentes citostáticos producen una inhibición del crecimiento, especialmente marcada en el momento de mayor crecimiento óseo.

METABOLISMO ÓSEO Y MASA ÓSEA EN EL DÉFICIT IDIOPÁTICO AISLADO DE HORMONA DE CRECIMIENTO (DIAGH). ESTUDIO LONGITUDINAL DESDE LA FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO (16-18 AÑOS EDAD) HASTA LOS 22-24 AÑOS

A. Carrascosa, M. Gussinyé, D. Yeste, L. Audí

Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Previamente habíamos mostrado que en el DIAGH de inicio prepuberal los marcadores de actividad osteoblástica fosfatasa alcalina ósea (FAO), osteoclástica (ICTP), el 1-25 OH2 vit D, el IGF 1, y densidad mineral ósea lumbar (DMO) están disminuidos y se incrementan significativamente durante el tratamiento con GH. Sin embargo, a la finalización del tratamiento a los 16-18 años de edad, y tras 5-7 años de tratamiento un 40% de los pacientes permanecían osteopénicos.

El objetivo de este trabajo ha sido seguir longitudinalmente la evolución de estos parámetros tras la finalización del tratamiento con GH en 29 pacientes con objeto de conocer la evolución de su pico de masa ósea y su secreción endógena de GH. Todos habían sido diagnosticados e iniciaron el tratamiento con GH prepuberalmente, antes de los 10 a de edad en las niñas y los 12 a en los niños. El diagnostico de DAIGH se realizó por criterios hormonales: pico de GH en dos estímulos < 10 ng/ml, y auxológicos: talla −2,7 ± 0,5 DE, Ve 3,8 ± 0,4 cm/a. Duración del tratamiento con GH 5-7 a. Talla al final del tratamiento (16-18 a): −1,37 ± 0,45 DE.

Evolución de los parámetros evaluados, 1 mes antes de finalizar (16-18 a) y tras suspender el tratamiento con GH:

Edad, años	16-18	19-21	22-24
GH orina, ng/24h	20 ± 10	9,1 ± 3	4,2 ± 2,1
IGF 1, ng/ml	610 ± 50	305 ± 40	105 ± 40,2
FAO, ng/ml	70,5 ± 25	40,3 ± 15	20,6 ± 6,1
ICTP, ng/ml	15,3 ± 5	110,5 ± 2,2	5,5 ± 0,5
1,25 OH2 vit D	50,3 ± 10,2	47,3 ± 5	38,2 ± 7,1
Ca/Creatinina	< 0,2	< 0,2	< 0,2
DMO L2-L4, DE	−0,50 ± 0,3	−0,30 ± 0,20	+0,27+/0,2
DMO < −1 DE	40%	25%	0%
DMO < −2,5 DE	8%	0%	0%

En resumen, tras suspender la terapia con GH, cierto grado de secreción propia de GH que tiende a disminuir con la edad fue observado (necesidad de seguimiento evolutivo). Todos los pacientes alcanzan un pico de masa ósea normal los 22-24 años de edad.

LOS VALORES DISMINUIDOS DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS JOVENES CON SÍNDROME DE TURNER SE INCREMENTAN TRAS DOS AÑOS DE TRATAMIENTO CON ESTRADIOL TRANSDÉRMICO

M. Gussinyé, P. Terrades, D. Yeste, E. Vicens-Calvet, A. Carrascosa

Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Se evaluaron los efectos de la administración de estradiol transdérmico durante dos años en la densidad mineral ósea (DMO) lumbar L2-L4 en 12 pacientes con síndrome de Turner, de edades entre 15,41 y 21,85 años. La pubertad había sido inducida en todas a una edad cronológica superior a los 12 años cuando la edad ósea era próxima a 11 años. La menarquia apareció entre los 13,82 y 15,40 años. Todas recibieron tratamiento oral con estrógenos/progestágenos desde entonces hasta el comienzo del estudio.

Parches adhesivos de estradiol 17-beta diseñados para ser llevados durante 72 horas y repartir 100 ug de estradiol por día, que resulta en un nivel de estradiol sérico medio de 75 pg/ml, se llevaron durante 21 días. Desde el día 11 hasta el día 21, se añadieron también 10 mg de didrogesterona oral.

Se evaluaron los hábitos nutricionales y de la actividad física al comienzo, a un año y al final del estudio (dos años).

Los valores de DMO aumentaron significativamente de $0{,}910 \pm 0{,}065$ gr/cm^2 a $1{,}005 \pm 0{,}086$ gr/cm^2 ($10{,}06 \pm 3{,}37\%$), y de $-2{,}38 \pm 0{,}63$ a $-1{,}54 +/0{,}71$ z-score ($0{,}81 \pm 0{,}30$ z-score). No se observaron diferencias significativas en el índice de masa corporal en ingesta de calcio y en los hábitos de actividad física, al comienzo, durante y al final del estudio.

En resumen, nuestros resultados subrayan la importancia de los estrógenos para la adquisición de la masa ósea y sugieren que éste protocolo terapéutico puede ser útil en el tratamiento de los pacientes con síndrome de Turner con masa ósea disminuida.

LA PUBERTAD ESPONTÁNEA, PERO NO LA INDUCIDA, PERMITE LA ADQUISICIÓN ADECUADA DE MASA ÓSEA EN ADOLESCENTES CON SÍNDROME DE TURNER.

A. Carrascosa, M. Gussinyé, P. Terrades, D. Yeste, L. Audí, E. Vicens-Calvet

Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Los valores de la densidad mineral ósea (DMO), lumbar L2-L4, se midieron en 37 adolescentes y adultas jóvenes con síndrome de Turner. Nueve, habían desarrollado la pubertad espontáneamente y habían tenido la menstruación regular desde la menarquia ($12{,}55 \pm 1{,}17$ a.) hasta la evaluación de la DMO ($14{,}96 \pm 1{,}26$ a.). En las otras 28, se indujo la pubertad con dosis crecientes de etinil estradiol oral (2,5 a 10,0 ug/día, durante dos años) y la administración posterior de estrógenos/gestágenos hasta la evaluación de la DMO. En 18, el grupo adolescente, apareció la menarquia a los $14{,}68 \pm 0{,}63$ años y se evaluó la DMO a los $17{,}77 \pm 0{,}70$ años, y en las otras 10, el grupo de adultos jóvenes, apareció la menarquia a los $14{,}47 \pm 0{,}53$ años y se evaluó la DMO a los $20{,}90 \pm 0{,}68$ años. Los valores de DMO estaban en el rango normal en las que habían desarrollado la pubertad espontáneamente (z-score: $-0{,}24 \pm 0{,}22$) y en el rango de osteopenia en las que se había inducido la pubertad (z-score: $-2{,}09 \pm 0{,}79$ y $-2{,}18 \pm 0{,}32$ para los grupos de adolescentes y adultos jóvenes, respectivamente) $p < 0{,}0001$. Los valores de la z-score de la talla fueron similares en todos los tres grupos ($-3{,}45 \pm 0{,}77$, $-3{,}15 \pm 0{,}83$ y $-3{,}08 \pm 0{,}33$, respectivamente). No se encontraron diferencias significativas en la ingesta de calcio ni en la actividad física entre grupos. Los datos sobre el grado de cumplimiento del tratamiento no son valorables en estas pacientes. Nuestros datos muestran que en ausencia de pubertad espontánea y función gonadal normal, la terapia sustitutiva es insuficiente para adquirir un pico de masa ósea óptimo en estas pacientes, tanto durante el desarrollo puberal como posteriormente hasta la edad de 20 años. Siendo la principal diferencia entre los pacientes de los diferentes grupos la biodisponibilidad de estrógenos para el tejido óseo desde la infancia hasta la menarquia y de los estrógenos/gestágenos desde entonces hasta la evaluación de DMO, nuestros resultados sugieren que es necesario que la función gonadal sea normal desde la infancia hasta la edad adulta para que el pico de masa ósea sea adecuado.

La detección precoz de la osteopenia, la mejora en medidas generales para alcanzar el pico de masa ósea adecuado (ingesta de calcio, actividad física), junto a la necesidad de enfatizar el cumplimiento del tratamiento, deberían formar también parte del seguimiento de estos pacientes.

ESTUDIO DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL POR DENSITOMETRÍA RADIOLÓGICA DE DOBLE ENERGÍA (DEXA) EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA. CORRELACIÓN CON DATOS ANTROPOMÉTRICOS

D. Yeste, N. García Reyna, L. Del Río*, M. Gussinyé, M.A. Albisu, E. Vicens-Calvet, A. Carrascosa

Servicio de Endocrinología y Medicina del Adolescente. Hospital Universitario Materno-infantil Vall d'Hebron. Barcelona. *Cetir. Barcelona.

Objetivo. Establecer el grado de correlación existente entre diferentes parámetros antropométricos estimativos del contenido graso y magro del organismo, y los resultados obtenidos por DEXA corporal con objeto de evaluar su utilidad en la evaluación del estado nutricional en la infancia y adolescencia.

Sujetos y métodos. En una población de 115 niños y adolescentes sanos (55 varones y 60 mujeres) de edades entre los 7 y 17 años de edad se han determinado: el peso, la talla, el IMC, el perímetro braquial, los pl. cutáneos (tríceps, bíceps, subescapular y suprailíaco). El cálculo del % de grasa corporal se ha estimado a partir de las ecuaciones de Slaughter basada en la medición de los pl. tricipital, subescapular y del p. braquial (Hum Biol 1988, 60: 709) y las de Brook para niños de edad < a 11 años (Arch Dis Child 1971; 46: 182) y de Dumin para > de 12 años (Br J Nutr 1974; 32: 17) que basan su cálculo en la medición de los 4 pliegues. El % de masa grasa corporal fue estimado por la ecuación de Siri (Phys Rept 1956; *UCRL-3349).* El área muscular y el área grasa del brazo se calcularon a partir del p. braquial y p. tricipital. El análisis de la composición corporal se obtuvo por DEXA (dispositivo Lunar DPX-L, versión sotfware 1.3y).

Resultados. En la tabla se resumen las correlaciones más representativas y grado de significación obtenidas entre las diferentes variables consideradas:

Variables	r	p
IMC vs Grasa corporal total (DEXA)	0,866	< 0,0001
Grasa corporal total (DEXA) vs log (Σ4 Pliegues)	0,916	< 0,0001
Grasa corporal total (DEXA) vs Ec. Slaugititer	0,757	< 0,0001
Grasa corporal total (DEXA) vs Área grasa brazo	0,851	< 0,0001
% Grasa corporal total (DEXA) vs % Grasa Siri	0,872	< 0,0001
Masa magra corporal (DEXA) vs Area muscular brazo	0,811	< 0,0001

Conclusiones. *1)* La antropometría clínica muestra una correlación estadísticamente significativa y de gran intensidad con los resultados obtenidos por DEXA. Debe seguir siendo considerada una herramienta extremadamente útil, sencilla y asequible en el estudio de la composición corporal del organismo en la infancia y adolescencia. *2)* El IMC muestra una correlación muy intensa con la masa grasa corporal total del organismo estimada por DEXA.

EVOLUCIÓN DEL CONTENIDO MINERAL ÓSEO TOTAL EN LA PUBERTAD. ESTUDIO POR DENSITOMETRÍA RADIOLÓGICA DE DOBLE ENERGÍA (DEXA)

D. Yeste, N. García Reyna, L. W Río*, M. Gussinyé, MA. Albisu, E. Vicens-Calvet, A. Carrascosa

Servicio de Endocrinología y Medicina del Adolescente. Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona. *Cetir. Barcelona.

Objetivos. Los avances tecnológicos y de soporte informático en los dispositivos de DEXA permiten en la actualidad el estudio del contenido mineral óseo del esqueleto en su totalidad y su patrón de distribución anatómica en un menor espacio de tiempo y con una mínima exposición a radiación ionizante (similar a la ambiental). Con esta nueva metodología se ha analizado la evolución de la masa ósea en el transcurso de la pubertad en una población de niños y adolescentes sanos de nuestro entorno.
Sujetos y métodos. Estudio transversal de una población de 116 niños y adolescentes (55 varones y 61 mujeres) con rango de edad comprendido entre los 7 y 17 años y clasificados por estadios de Tanner. El análisis del contenido mineral óseo corporal total (CMOt) expresado como gramos (g) de hidroxiapatita y su patrón de distribución en el esqueleto (cabeza, tronco, extremidades superiores e inferiores) se ha efectuado por DEXA (dispositivo Lunar DPX-L, v. software 1.3y).
Resultados. El CMOt del esqueleto se incrementa de forma progresiva y estadísticamente significativa en la pubertad en ambos sexos. El CMOt de los niños es de 1.567 g al inicio de la pubertad, alcanzando en el estadio V de Tanner 2.544 g (Δ 62%). Las niñas pasan de un CMOt de 1.143 g a un CMOt de 2.018 g en los estadios finales (Δ 76%). El aumento del CMOt en las niñas se produce de forma progresiva y escalonada a lo largo de la pubertad, mientras que en los niños se producen incrementos estadísticamente significativos entre el estadio II y III de Tanner y entre el III y el IV. El porcentaje de CMOt con el que contribuye cada una de las regiones anatómicas corporales al CMOt del esqueleto muestra variaciones significativas con la progresión de la pubertad. El CMOt del cráneo permanece prácticamente invariable, observándose incrementos significativos en tronco y extremidades en ambos sexos. El depósito de sales minerales en el esqueleto por centímetro de ganancia estatural en la pubertad es idéntico en ambos sexos (35,2 g hidroxiapatita/cm de talla).
Conclusiones. En la pubertad se producen importantes variaciones en el ritmo de adquisición y en la distribución anatómica del depósito de sales minerales del esqueleto. El patrón de adquisición de masa ósea durante la pubertad parece mostrar un dimorfismo sexual.

EVALUACIÓN DE LA TALLA Y SECUELAS ENDOCRINOLÓGICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)

M. Albisu, M. Bonet, J. Aramburu, T. Oliver, N. Potau, A. Carrascosa

Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. El TPH es el tratamiento de elección en algunas patologías malignas y no malignas en la infancia. Se conocen bien las complicaciones a corto plazo de dicha terapia pero actualmente están en estudio las complicaciones a largo plazo. El objetivo de nuestro trabajo es evaluar la evolución de crecimiento y secuelas endocrinológicas en dichos pacientes.
Material y métodos. 160 pacientes sometidos a TPH entre 1985-1995. 57% varones, 43% mujeres. Edad media al TPH: 7,7 años. Tiempo de seguimiento 6,04 años. 78,7% había presentado patología maligna. 76% de los casos había sido sometido algún tipo de irradiación. El 33,7% había presentado Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) agudo y 13,4% EICH crónico. Se han realizado mediciones de peso y talla cada 6 meses. Se evaluó una o más determinaciones de la función tiroidea en 86 paciente. Se ha realizado evaluación de pubertad en 50.
Resultados. Evaluación de talla: Se observa una pérdida en SDS de la talla a partir del segundo año de TPH (talla trasplante: –0,04 SDS; a los 2 años –0,27 SDS; a los 4 años –0,62 SDS). La pérdida de talla es significativamente mayor en los niños trasplantados en edad peripuberal. Existe también una pérdida de talla superior en los pacientes afectos de EICH. Función tiroidea: En el 10% de los pacientes se ha evidenciado hipotiroidismo subclínico y en 7% elevaciones transitorias al TSH. Función gonadal: Se ha evaluado en 53 pacientes: 28 varones y 25 mujeres. Se ha observado hipoganadismo hipergonadotrófico en 9 varones y 20 mujeres.
Conclusiones. La PTH con su tratamiento coadyuvante y sus complicaciones conllevan una evolución patológica de la talla que puede empeorar mucho en el brote puberal. Así mismo existe una alta incidencia de hipogonadismo, más en mujeres. Y una baja afectación en frecuencia y severidad de la función tiroidea.

EFECTO DEL TRATAMIENTO CON rhGH EN NIÑOS CON DÉFICIT DE GH SOBRE LAS ACTIVIDADES CYP1A2, XANTIN OXIDASA Y NAT2

E. Mayayo, B. Sinués*, A. Fanlo*, M. Ferrer, M.A. Sáenz*, J.I. Labarta, M. Oyarzabal**, D. Yeste***, A. Ferrández Longás

Hospital Miguel Servet, Zaragoza, *Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, **Hospital Virgen del Camino, Pamplona, ***Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

La GH es la principal determinante de las actividades del citocromo P450 (CYPs) en la rata. Sin embargo, sólo existen dos estudios previos en series muy cortas de niños (n = 6 y n = 4) con

déficit de GH sobre la actividad CYP1A2, con resultado de reducción y aumento respectivamente. La contradicción de esos resultados y la relevancia de la actividad CYP1A2 en la bioactivación de carcinógenos y en el metabolismo de numerosas fármacos llevó a realizar el presente trabajo con el fin de determinar si el tratamiento sustitutivo con rhGH durante un mes en 22 niños conllevaba cambios en esa actividad, así como en la de xantin oxidasa (XO) y N-acetiltransferasa polimórfica (NAT2) y todo ello mediante un test no invasivo, el de cafeína. Antes (A) y un mes tras tratamiento (B) se obtuvo orina de 0-6 h tras ingesta de una bebida conteniendo cafeína (75-100 mg), para cuantificar por HPLC-C 16 metabolitos de cafeína a partir de los cuales se calcularon las relaciones metabólicas indicativas de las actividades enzimáticas objeto del estudio. El análisis estadístico de los resultados mostró ausencia de cambios significativos en las cinco relaciones metabólicas CYP1A2, sobre todo AFMU + 1X + 1U/17U ($p > 0,05$ en todos los contrastes), tanto en el grupo total, como considerando: el sexo, la edad, o el estadio puberal. La metodología utilizada aquí, el control de variables confundentes, como la diuresis y la especificidad del fármaco prueba pueden explicar las discrepancias entre los tres estudios incluyendo el presente. Se midieron también 2 relaciones de metabolitos para indicar cambios en la actividad XO, marcadora de estrés oxidativo, sin obtener significación estadística de modificación de actividad entre A y B ($p > 0,05$). La actividad NAT2 polimórfica, evaluada por tres ratios diferentes, no cambió en B en relación a la actividad basal (A). Tampoco se modificó por el tratamiento la suma de las tres demetilaciones de cafeína (N1 + N3 + N7) ni la 8-hidroxilación, en coherencia con un estudio en ratas hipofisectomizadas.

Este estudio se ha realizado con la ayuda de Pharmacia & Upjohn

EL TRATAMIENTO CRÓNICO CON IPAMORELIN EN RATAS DISMINUYE LA LIBERACIÓN INDIVIDUAL DE GH "IN VITRO"

L. Jiménez-Reina*, M.J. de la Torre**, G. Bernal*, R. Cañete***

Departamento de Ciencias Morfológicas, Facultad Medicina, Córdoba.** Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

El pentapéptido Ipamorelin (IPA) es un secretagogo de la hormona de crecimiento (GH) en ratas y humanos.

Objetivos. Valorar el efecto de su administración crónica sobre la liberación individual de GH "in vitro" y sobre el contenido intracelular de GH en las células somatotropas.

Material y métodos. Administramos durante 21 días, a tres grupos de ratas hembras de 60 días: IPA (100 Σg/kg/día sc), GHRH (10 Σg/kg/día sc) o suero salino, respectivamente. Tras decapitación de los animales y obtenidas las células hipofisarias, por dispersión mecánica/enzimática, estudiamos "in vitro" la liberación individual de GH basal y estimulada con IPA (10-8M) o con GHRH (10-8M). Determinamos la liberación individual de las células somatotropas en cultivos sobre membranas de "Immobilon", en las que se revela mediante inmunocitoquímica (cell-inmunoblot assay) la GH contenida en las células y la GH liberada. Posteriormente se cuantifica la hormona mediante técnicas de imagen.

Resultados y discusión. La liberación individual basal de GH "in vitro" fue menor con IPA ($P < 0,05$) y con GHRH ($P < 0,001$), y no hubo cambios en el contenido intracelular de GH en ningún grupo. Tras el estímulo con IPA o GHRH, la liberación individual de GH en el grupo IPA fue menor que en el grupo salino ($P < 0,05$) y no hubo respuesta en el grupo GHRH. IPA determinó una atenuación de la liberación de GH de menor intensidad que la producida por GHRH y dejó a la célula somatotropa mejor preparada para un estímulo posterior.

Conclusiones. Estos datos sugieren una desensibilización parcial de las células somatotropas de rata, tras el tratamiento crónico con Ipamorelin.

CRECIMIENTO POSNATAL EN EL RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU). EVOLUCIÓN HASTA LA TALLA ADULTA. ESTUDIO TRANSVERSAL

A. Carrascosa. En representación del grupo colaborativo del Estudio RCIU*.

Objetivo. Conocer la evolución de la talla y maduración sexual de los niño/as que nacieron RCIU.

Material y métodos. Se ha analizado el crecimiento de 277 niños y 276 niñas nacidos con RCIU (peso y/o longitud < P3; edad gestacional: 37-42s. 82,60/6; < 37s. 14,6%; > 42s. 2,8%) y que a la edad de 2-8 años, su talla permanecía < P3 (Tanner). De cada curva individual de crecimiento se han recogido únicamente las tallas separadas por intervalos de al menos 6 meses.

Resultados.

Tanner	Niños			Niñas		
	N.º tallas	Talla (cm)	Talla SDS	N.º tallas	Talla (cm)	Talla SDS
I	1.266		–2,1 (0,5)	1.092		–2,0 (0,5)
II	87	139,3 (7,3)	–2,1 (0,6)	126	130,6 (5,7)	–1,9 (0,6)
III	77	146,8 (7,1)	–2,01 (0,6)	101	138,7 (5,1)	–1,9 (0,7)
IV	64	154,7 (6,3)	–1,9 (0,7)	59	144,3 (3,9)	–2,1 (0,6)
Adulto	36	160,9 (3,5)	–1,7 (0,7)	40	146,6 (2,8)	–2,2 (0,5)

La SDS de talla diana genética en ambas poblaciones es $-1,4 \pm 1,1$ en varones y $-1,3 \pm 1,0$ en mujeres.

Conclusiones. *1)* la talla adulta es inferior a la de la población normal y a la que correspondería genéticamente, $p < 0,01$; *2)* los varones entran en pubertad ($13,2 \pm 1,5$) un año más tarde que la población de referencia y las mujeres entran en S2 ($11,2 \pm 1,1$) a edad similar a la de la población normal; *3)* la ganancia media en cm durante el desarrollo puberal es inferior en ambos sexos a la de la población normal ($21,6 \pm 5,4$ cm vs. $28,0 \pm 6,4$ cm en varones y $16,0 \pm 4$ cm vs $20,0 \pm 5,5$ cm en mujeres, $p < 0,01$).

*Alpera, R.; Álvarez, E.; Bel, J.; Borrajo, E.; Borrás, V.; Cabrinety, N.; Cairnari, M.; Castro, R.; Closas, R.; Costa, I.; Chueca, M.O.; del Valle, C.J.; Espigares, R.; Ferragut, J.; Ferrández Arenas, A.; Ferrández-Longás, A.; González Díaz, J.P.; Gracia Bouthelier, R.; Gutiérrez, P.; Hermoso, F.; Hollenberg, G.; López, M.J.; López-Siguero, J.P.; Lorenzo, L.; Luzuñaga, C.; Marcos, V.; Martí-Henneberg, C.; Martínez-Aedo, M.J.; Martul, P.; Nieto, J.A.; Oliver, A.; Oyarzábal, M.; Pombo, M.; Prieto, J.; Rivas Crespo, M.F.; Rodríguez Hierro, F.; Rodríguez, I.; Roldán, B.; Sobradillo, B.; Tacons, J.; Tejerina, A.; Vargas, F.; Vicens-Calvet, E.; Yeste, D.; Yturriaga, R.; Ulied, A.; Espadero R.M.

CRECIMIENTO Y DESARROLLO ESPONTÁNEO EN NIÑOS ADOLESCENTES CON RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y TALLA BAJA PERSISTENTE (RCIU Y TBP). ESTUDIO LONGITUDINAL-TRANSVERSAL

J.A. Ruiz, I. Molina, S. Rite, E. Mayayo, J.I. Labarta, A. Romo, A. Ferrández Longás. Estudio realizado con la colaboración de LILLY S.A.

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza

Controles anuales de 0 a 18 años de edad en 64 pacientes: 45 mujeres (M) y 19 varones (V). E. gestacional (sem): M: 39,5 ± 1,1; V: 38,8 ± 2,3. Longitud RN: M: 45,2 ± 11,6 cm (–2,5 ± 0,8 DE); V: 44,9 ± 2,6 cm (–2,8 ± 1,1 DE). Talla diana (TH): M: 151,2 ± 4,4 cm; V: 165,09 ± 4,5 cm. Edad ósea (EO)-. G-P. Pronóstico talla: B-P. Controles: C "Andrea Prader". DGA. Zaragoza.

Evolución. G. Total: SDS (media): Talla: 3 fases: al año se conserva la talla de RN (–2,4 DE). Desciende el 2.º año, y se mantiene en torno a –3,0 DE hasta los 8 años. A partir de entonces se incrementa y evoluciona en valores próximos a –2,5 DE. **Talla-TH:** Entre –0,5 y –1,0 DE de los 2 a los 8 años, y en torno a –0,5 DE con posterioridad. **Edad ósea:** entre –1,7 y –1,0 DE hasta los 9 años. A partir de los 10 se sitúa entre –0,7 y –1,0 DE. **Talla-EO:** sufre una disminución entre los 9 años (–1,3 DE) y 10 años (–1,9 DE). Otros parámetros analizados son: Velocidad de Talla (VT), VT-EO, Pronóstico Talla. **Pico Velocidad Talla:** M (n: 25) (6,8 ± 11,2 cm) (Edad 12,9 ± 1,3 años). Controles (n: 117): 6,3 ± 1,6 cm (ns) (edad: 11,5 años). V: (n: 17): 7,9 ± 1,3 cm (edad 14,3 ± 0,9 años) Controles (n: 110): 7,0 ± 2,2 cm ($p < 0,0116$) (edad: 13,5 años). Talla Final (TF): M (n: 12): 149,9 ± 4,7 cm (–2,4 ± 0,8 DE) (edad 16,7 ± 1,3 años). TH (n: 112): 152,2 ± 3,4 cm (–2,0 ± 0,5 DE) ($p = 0,03$). Correlación ($p < 0,05$): talla madre, TH, talla comienzo pubertad, pronóstico talla comienzo pubertad, edad pico velocidad talla, edad menarquia, talla menarquia. V (n: 7) 157,7 ± 3,1 cm (–2,7 ± 0,7 DE) (edad: 18,0 ± 11,2 años) TH (n: 7): 163,1 ± 5 cm. (–2,1 ± 0,7 DE) ($p < 0,001$). Correlación ($p < 0,05$): talla RN, talla madre, TH y talla comienzo pubertad. D cms. **pubertad-TF:** M: 15,7 ± 5,6 cm (10,5% del crecimiento total). Controles: 20,5 cm (12,6%). V: 20,8 ± 5,1 cm (13,2% del crecimiento total). Controles: 24,5 cm (14,0%). **Edades comienzo pubertad y menarquia:** similares a las de los controles.

Conclusiones. *1)* El RCIU y BTP se asocia con frecuencia a talla baja familiar. *2)* Su evolución difiere de la de la población normal en que cursa con retraso de la edad ósea, retraso del pico de velocidad de talla, mayor porcentaje del crecimiento en prepubertad y menor desde la pubertad *3)* La TF es inferior a la TH sobre todo en los varones. Está relacionada con la talla genética sobre todo materna, con la talla al comienzo de la pubertad, y en los varones con el crecimiento fetal.

PARÁMETROS NUTRICIONALES EN NIÑOS-ADOLESCENTES AFECTOS DE RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y TALLA BAJA PERSISTENTE (RCIU Y TBP). ESTUDIO LONGITUDINAL TRANSVERSAL

I. Molina, J.A. Ruiz, S. Rite, J.I. Labarta, E. Mayayo, J. Tobajas*, A. Ferrández Longás

Estudio realizado con la colaboración de Lilly S.A. Centro de Trabajo U de Endocrinología Pediátrica. *U Obstetricia Alto Riesgo. Hospital Materno-Infantil Miguel Servet de Zaragoza.

64 pacientes: 45 mujeres (M) y 19 varones (V). E. gestacional (sem): M: 39,5 ± 1,1; V: 38,8 ± 2,3. Longitud RN: M: 45,2 ± 1,6 cm (– 2,5 ± 0,6 DE); V: 44,9 ± 2,6 cm (2,8 ± 1,1 DE). Peso RN: M: 2500 ± 320 gr (– 1.5 ± 0,8 DE); V: 2410 ± 460 gr (– 1,7 ± 0,6 DE). Parámetros: Peso, pliegue graso tricipital (PT), pliegue graso subescapular (PS), ambos medidos con compás Holtaín. Índice de masa corporal (IMQ: peso/talla^2. Controles: C. "Andrea Prader". DGA. Zaragoza. Medidas anuales desde 1 a 18 años.

Evolución. G. Total: SDS (media): Peso: partiendo de – 2,4 DE al año de edad, progresivo y lento incremento hasta los 9 años en que se sitúa y mantiene en torno a – 1,5 DE. PT: muy aumentado al año de edad (2 DE), desciende progresivamente a 0,3 DE a los 5 años y se sitúa con posterioridad entre – 0,2 y 0,0 DE. PS: 1,0 DE al año de edad, disminuye a 0,0 DE a los 4 años y evoluciona después entre – 0,1 y – 0,3 DE. IMC: M: valor mínimo: 15.0 ± 1,5 (4 años); v máximo: 19,9 ± 3,5 (16 años). V: valor mínimo: 14,4 ± 1,2 (6 años); v máximo: 21,3 ± 4,1 (16 años).

Cálculos estadísticos. A) contraste de medias: peso vs talla: sobrepeso desde los 2 años ($p < 0,01$-$0,001$). Peso vs PT: mayor PT en todas las edades ($p < 0,001$). Peso vs PS: mayor PS en todas las edades ($p < 0,001$). PT vs PS: mayor PT a los 1, 3, 4 años ($p < 0,05$-$0,001$), menor PT a los 8 años ($p < 0,05$). INIC: pacientes vs controles: M: menor en pacientes desde los 6 a los 13 años ($p < 0,05$-$0,001$). V: menor en pacientes desde los 6 a los 8 años y desde los 10 a los 13 años ($p < 0,05$-$0,01$). B) Correlaciones ($p < 0,05$): peso-talla: 3 a 5 años y 7 a 13 años (r: 0,3 a 0,6). Peso-PT: En todas las edades (r: 0,45 a 0,77). Peso-PS: Desde los 2 años (r: 0,58 a 0,87). PTPS: En todas las edades (r: 0,69 a 0,92).

Conclusiones. Los niños y adolescentes con RCIU y TBP padecen un sobrepeso, relativo a la talla, permanente. Dicho sobrepeso se produce por exceso de tejido graso, el cual es especialmente intenso durante los 5 primeros años de edad y podría ser el responsable de la patología cardiovascular y de la resistencia a insulina que se ha descrito en estos pacientes en la edad adulta. Se recomiendan medidas dietéticas y ejercicio físico tendentes a evitar la obesidad.

ESTUDIO DEL GEN SHOX EN PACIENTES CON TALLA BAJA

B. Ezquieta[1], A. Oliver[2], E. Cueva[1], J.M. Varela[1], M. Francis[2], M.A. Molina[2], F. Rubio[2], P.G. Gancedo[1], R. Gracia[2]

Servicios de [1]Bioquímica y [2]Endocrínología Pediátrica. Hospital La Paz. Madrid.

El gen SHOX-PHOG es un gen de tipo "HOMEO" (morfogénesis y diferenciación) expresado en tejidos osteogénicos. Se encuentra ubicado en la región PAR de X e Y (doble dosis en ambos sexos) y su funcionalidad requiere de dos alelos intactos, por lo que su haploinsuficiencia (deleción de uno de los alelos) da lugar a talla baja; siendo este mecanismo considerado primordial en este signo del S. Turner. Las deleciones del gen SHOX, como entidad aislada, dan lugar al S. Leri Weill (SLW), displasia mesomélica con talla baja y deformidad de Madelung. Las mutaciones puntuales de SHOX no parecen ser causa frecuente de talla baja aislada. Presentamos el estudio de la haploinsuficiencia (falta de un alelo) para el gen SHOX (análisis del microsatélite intragénico mediante PCR con cebador marcado con fluoroforo y análisis de fragmentos en cromatografía capilar ABIPrism 310-GeneScan) en 3 grupos de paciente con talla baja y analizamos la utilidad de este tipo de estudio: *1)* S. Turner (57 casos, 27 de ellos mosaicos), también incluimos una monosomía parcial del brazo corto); *2)* Talla baja con desproporción esquelética (68 pacientes) incluyendo un caso de

SLW; *3)* Talla baja aislada (75 casos). Estudio complementario de los microsatélites DXS1 050 y DXS1 192.

Las pacientes con ST presentaron hemizigosis para este gen en el 96%, incluyendo también casos de mosaicos. Consideramos que esta herramienta pudiera ser útil en el despistaje molecular del ST, por su rapidez y requerimiento mínimo de muestra, con confirmación por cariotipo. La frecuencia de hemi u homozigosis en pacientes con talla baja (10%) es similar a la encontrada en población normal (7%), siendo más elevada en los pacientes con dismorfia (23%); como recientemente ha reportado Ranke (Binder et al JCEM 2000), señalando el interés del análisis de SHOX en talla baja con desproporción. Hemos realizado un estudio complementado de DXS 1150 y 1192 en las pacientes homozigotas a fin de detectar o excluir que se tratara de ST y se encuentra en desarrollo el estudio de los DNA parentales, para establecer la segregación de alelos.

Este estudio nos ha permitido caracterizar a nivel molecular un SLW en una paciente, así como definir molecularmente que una monosomía parcial del X incluía el gen SHOX. La respuesta al tratamiento con GH de esta paciente está siendo muy adecuada, lo que parece ser un comportamiento general en los pacientes con deleciones de este gen.

LERI-WEILL Y CONDRODISPLASIA PUNCTATA (CDP) COMO PRESENTACIÓN CLÍNICA EN DOS HERMANOS DE TRANSLOCACIÓN Y SOBRE X: ESTUDIO DEL GEN SHOX

I. González Casado, F. De la Vega, A. Mingorance, S. Fernández Revuelta, M. Francis, R. Gracia

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid

Se presenta el caso de 2 hijos de la misma familia con idéntica alteración genética y expresión fenotípica diferente. Madre de 147 cm de altura, portadora de deformidad de Madelung. Cariotipo con translocación de cromosoma Y sobre X. Genética molecular demuestra mutación del gen SHOX. Primer hijo nacido a término. Peso, talla y perímetro cefálico (PC) al nacer en P25. Exploración: puente nasal deprimido, nariz ancha, cara plana, orificios nasales antevertidos. Impresiona de brazos y muslos cortos. Serie ósea presenta hipoplasia de maxilar superior, palas ilíacas ensanchadas con ángulos acetabulares aplanados y deformidad de Madelung. Cariotipo: traslocación de Y sobre X y mutación del gen SHOX. Segundo hijo: se demuestra por amniocentesis translocación Y sobre X. Cesárea por desproporción pélvico-cefálica. Peso al nacer en P25, talla de 43 cm (P < 10) y PC en P90. Exploración: raíz nasal muy hundida y ancha, impresiona de brazos y piernas cortos; braquidactilia, hipoplasia de última falange de los dedos de las manos. En la serie ósea se observan calcificaciones puntiformes en silla turca, raíz nasal, laringe, vértebras (de predominio en zona lumbar y sobre todo en pedículos y arcos), epífisis proximales de fémures y trocantéreas y huesos del tarso. Abombamiento frontal, platiespondilia generalizada y braquidactilia.

Conclusión. Tanto el gen SHOX como el gen de la condrodisplasia *punctata* (CDP) recesiva ligada al X se encuentran en la zona más distal del cromosoma X (Xp22.3). Actualmente se está estudiando la posible delección del gen de la arilsulfatasa E (responsable de la CDP) en el segundo paciente, habiéndose demostrado la misma en la madre y en el primer hermano. Esta expresión fenotípica diversa puede deberse a una expresividad variable de una misma alteración genética, originada por la misma translocación de material heterocromatínico de Y sobre X.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS 3 MARCADORES PRINCIPALES (ICAS, AUTO-AC ANTI-GAD Y AUTO-AC ANTI-IA2) DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN LA POBLACIÓN INFANTIL DE NUESTRO MEDIO

E. Carmona, F. Moreno, C. Carles, J.M. Sánchez-Cuenca

U. Inmunología Experimental (Centro de Investigación) y S. de Endocrinología pediátrica. Hospital La Fe. Valencia.

Objetivo. Como se ha sugerido que, en la Diabetes Mellitus Tipo I (DM1), la suma de las positividades para Auto-Anti cuerpos (AAc) anti-GAD (a-GAD) y anti-IA2 (a-IA2) abarca casi toda la población positiva para ICAs, estudiamos este aspecto en una población (n = 205 casos) que incluye niños afectos de DMI (110 casos) y sus parientes próximos (padres y hermanos, 95 casos). A tal fin, se han seleccionado 160 casos (89 niños y 71 parientes), a los que se les ha practicado las 3 determinaciones de AAc: ICAs *(por Inmunofluorescencia Indirecta sobre un páncreas humano, grupo 0, Rh-, cuya sensibilidad es mayor de 5 JDF), a-GAD (por RIA) y a-IA2 (por RIA).*

Resultados. Los AAc más detectados resultaron ser los a-GAD (28,1%); sólo un 23,8% de los casos fueron positivos para ICAs y un 22,5% lo fueron para a-IA2. Al analizar la población *positiva* para alguno de estos 3 AAc (64 de 160 casos, 40%), se observó que: *1)* Casi 3/4 partes (28 de 38, 73,7%) de los casos positivos para ICAs eran también positivos para a-GAD. *2)* Cerca de los 213 (28 de 45, 62,2%) de los positivos para a-GAD resultaron ser también positivos para ICAs. *3)* Los positivos para a-IA2 lo fueron para a-GAD en un 58,3% (21 de 36) y para ICAs en un 61,1% (22 de 36) de los casos. *4)* El 75% (15 de 20) de los casos positivos, a la vez, para a-GAD y a-IA2 resultó ser también positivo para ICAs. *5)* El 94,7% (36 de 38 casos) de la población positiva para ICAs lo era también para a-GAD y/o a-IA2. El análisis de la *la población negativa* evidenció que más de la mitad de ella (96 de 160 casos, 60%) lo era, a la vez, para los 3 tipos de AAc, siendo, a este respecto, además significativo: *1)* El que una gran parte (106 de 122, 86,9%) de los casos negativos para ICAs lo fueron también para a-GAD. *2)* La gran mayoría (105 de 115, 91,3%) de los casos negativos para a-GAD lo fue también para ICAs. *3)* Un 87,1% (108 de 124 casos) de los casos negativos para a-IA2 lo fue también para ICAs. *4)* El que nada menos que 96 de los 99 casos (96,9%) que resultaron ser, a la vez, negativos para a-GAD y a-IA2 lo fueron también para ICAs.

Conclusión. Estos resultados coinciden, en general, con los de nuestros estudios anteriores y con los de otros autores, en que la determinación simultánea de a-GAD y a-IA2, permite sustituir, en la gran mayoría de los casos, a la detección de ICAs, la cual, por razones de todos conocidas, no está al alcance de todos los laboratorios.

MUTACIONES EN EL GEN HNF-1α EN FAMILIAS ESPAÑOLAS CON MODY: CARACTERIZACIÓN GENÉTICA Y CLÍNICA

C. Mustieles, C. Bellanné-Chatelot, M. Alonso, F. García, V. Morel*, R. Barrio

Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Ramón y Cajal. Madarid.
*Fondation Jean Dausset-CEPH París.

La prevalencia de los distintos tipos de MODY varía según la procedencia (adultos o pediátrica) de la población estudiada. En nuestra experiencia el MODY 2 representa el 61,5%.

Objetivo. Estimar la prevalencia y naturaleza de las mutaciones del gen HNF-1α (MODY 3) en 13 familias españolas con MODY y analizar sus características clínicas.
Sujetos y métodos. A partir de probandos diagnosticados de MODY antes de los 14 años se estudiaron 13 familias. El despistaje de las mutaciones se realizó por PCR-SSCP fluorescente y posterior secuenciación automática del gen HNF-1α y se analizaron sus características clínico-metabólicas.
Resultados. Tres familias presentaron mutaciones en el gen HNF-1α (23%), todas ellas mutaciones ya descritas (P291fsinsC, esta es la mutación más frecuente y tiene un efecto dominante negativo, R200W y R159W). La edad media al diagnóstico de los probandos fue 113,6 ± 0,5 años. El tiempo medio de duración de la hiperglucemia fue de 6,7 ± 4,5 años. Dos pacientes eran diabéticos al diagnóstico y el otro al año de evolución. Ninguno de los probandos presentaba obesidad (IMC-DE –0,85 ± 0,04). Un probando al año del diagnóstico presentó microalbuminuria (+). Características metabólicas:

Gluc (mg/dl)	Gluc 2h	Insu (ΣU/ml)	Ins 2 h	1 HbA1c (%)
125 ± 27	279 ± 50	9,4 ± 4,7	35 ± 22	5,9 ± 1,5

La incidencia de diabetes en los familiares afectos fue del 75%. Dos sujetos portadores de la mutación, con una edad de 11 y 43 años, mantienen glucemias normales. La existencia de complicaciones de la diabetes fue alta en 2 familias (retinopatía y nefropatía).
Conclusiones. Aunque el MODY 3 no es frecuente en la edad pediátrica es importante su diagnóstico y tratamiento precoz para evitar las complicaciones crónicas. El estudio genético puede poner de manifiesto individuos portadores de la mutación que todavía no tengan expresividad clínica e indicar la necesidad de un estrecho seguimiento.

ASPECTOS PSICOSOCIALES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1)

M.J. Martínez Chamorro*, C. Luzuriaga*, I. Lastra**
*H.U. Marqués de Valdecilla (Santander). **Centro Hospitalario Padre Menni (Santander).

Objetivo. Conocer a través de medidas estandarizadas diversos aspectos psicosociales como ansiedad, depresión, adaptación y autoestima en niños y adolescentes con DM1 comparados con niños y adolescentes sanos de su misma edad.
Material. 81 pacientes diabéticos de ambos sexos (8-18 años) atendidos en la Unidad de Endocrinología Pediátrica M H. U. "M. de Valdecilla" (Santander) no afectos de otra enfermedad crónica. Controles: 162 niños y adolescentes sanos.
Métodos. Se utilizan instrumentos estandarizados de medida de la **ansiedad** (*STAI* y *STAIC*, según edad), **depresión** *(Inventario* de la depresión de Beck y *CEDI*, según edad), adaptación, (TAMAI) y una pregunta de cribado de ***autoestima***, aplicados tanto a los diabéticos como a los sanos.
Resultados. Los diabéticos no presentaban sintomatología depresiva en un 74,1%, frente al 60,5% de los sanos. Aparecían síntomas leves y moderados significativamente con más frecuencia entre los sanos, mientras que el nivel de sintomatología grave era más frecuente en los diabéticos (7,4% frente al 1,9%). La sintomatología depresiva no se correlacionaba con el hecho de ser o no diabético, sino con la inadaptación personal y escolar, la ansiedad rasgo y la insatisfacción con el ambiente familiar. En lo que se refiere a la ansiedad, estado y rasgo, no existían diferencias significativas entre los casos y en los controles. Las únicas diferencias significativas halladas con el TAMAI son en la inadaptación personal e inadaptación escolar, significativamente menores en los diabéticos que en los controles. La inadaptación no se relacionaba con el hecho de ser o no diabético. Con respecto a la autoestima, la mejor autoestima es más frecuente entre los sanos (13,6% frente al 2,5%) y la peor entre los diabéticos (7,5% frente al 3,1% de los controles). La autoestima se relacionaba con la insatisfacción con el ambiente familiar y con el hecho de ser diabético o no.
Conclusiones. *1)* La sintomatología depresiva leve o moderada es menos frecuente entre los diabéticos que entre los sanos, mientras que la sintomatología depresiva grave aparece más entre los diabéticos. Los niveles de depresión no se relacionan con la condición de ser diabético o sano. *2)* Existen menores niveles de inadaptación personal y escolar entre los diabéticos, que no se correlacionan con el hecho de ser diabético o sano. *3)* Los niños y adolescentes diabéticos tienen una peor autoestima que sus iguales sanos, relacionada con su condición de diabético.

EL SÍNDROME LIPODISTRÓFICO ASOCIADO A LA INFECCIÓN POR EL VIH EN LA EDAD PEDIÁTRICA

E. Ortega[1], M. Levine[2], D. Jaquet[1], A. Fayé[2], M. Polak[1], C. Lévy-Marchal[1]
[1]INSERM U457-Sevice d'Endocrinologie y [2]Service d'Hematologie-Immunologie, Hospital Robert Debré; París. Francia.

El síndrome lipodistrófico recientemente descrito en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) asocia anomalías en la distribución del tejido adiposo con alteraciones en el metabolismo glúcido-lipídico. Con el objetivo de caracterizar este síndrome en la infancia, hemos llevado a cabo un estudio transversal en niños infectados por el VIH. En 39 niños de 3 a 18 años realizamos un examen clínico y antropométrico junto a una determinación de lípidos en ayunas y un test de tolerancia oral a la glucosa. Los datos antropométricos fueron expresados en relación a los valores de la población de referencia para la edad y el sexo. Lipodistrofia (LD) clínicamente se definió como atrofia del tejido adiposo periférico (facies y/o nalgas y/o atrofia de las extremidades con pliegue cutáneo < 3.er percentil) y/o adiposidad truncal (aumento mamario y/o bolsa de bisón y/o obesidad abdominal relativa con la relación pliegues cutáneos tronco/miembro > 2DS). En 13 niños (33,3%) se detectó lipodistrofia clínicamente: 8 lipohipertrofia troncular, 3 lipoatrofia periférica y 2 formas mixtas. En los grupos con y sin LD la edad media no fue significativamente diferente (9,6 ± 3,8 vs 8,9 ± 4,3 años, p = 0,62) aunque las formas mixtas solo se observaron en la pubertad, siendo las más graves. Res-

Lipodistrofia	Presente (13)	Ausente (26)	p
Trigliceridemia > pc 95 (%)	15,4	11,5	0,76
Colesterolemia > pc 95 (%)	23,1	15,4	0,59
Insulina basal (ΣU/ml)	7,0 ± 8,5	3,0 ± 2,3	0,07
Insulina/glucosa basales	1,58 ± 1,9	0,68 ± 0,46	0,07
Tolerancia glucídica normal#	100	100	

pecto al tratamiento, número de CD4 y carga viral no se evidenciaron diferencias significativas entre el grupo con y sin lipodistrofia.

El 50% de los pacientes presentaron alteraciones clínicas o analíticas. La hiperinsulinemia se observa exclusivamente en niños con LD, llegando a franca insulinorresistencia en los pacientes con forma clínica mixta. Sin embargo, las dislipemias se detectan por igual en sujetos con y sin LD. En conclusión, el síndrome lipodistrófico ocurre en la infancia de forma clínica similar a la descrita en pacientes adultos pero aparece de forma menos grave antes de la pubertad. La hiperinsulinemia asociada con la LD aumenta extraordinariamente en la edad puberal. Nuestra hipótesis es que la pubertad juega un papel decisivo en el empeoramiento global de este síndrome. Las díslipemias observadas en el grupo sin LD pueden reflejar la afectación subclínica del tejido graso.

FUNCIÓN TIROIDEA Y DEFICIENCIA DE YODO EN GESTANTES Y RECIÉN NACIDOS. ESTUDIO DE NAVARRA

M. Oyarzabal, M. Chueca, C. Mendivil, M. Ezcurdia[1], A. Sola, M. Aliaga, G. Echarte

Unidad de Endocrinología Pediátrica y de Neonatología. [1]Servicio de Ginecología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

Objetivos. Conocer la situación de nuestras gestantes en cuanto a la ingesta de yodo y en relación con el objetivo de la OMS de erradicar todo trastorno por deficiencia de yodo (IDD). Valorar el número y % de recién nacidos con TSH > 5 uU/ml en el cribaje neonatal (indicador de deficencia yodada).

Material y métodos. Se estimó en 57 gestantes la excreción urinaria de yodo* (se considera igual a la ingesta), mediante la determinación de yodo (Benotti y Benotti) y creatinina en orina en el 3.er trimestre del embarazo; asimismo se analizó la función tiroidea (TSH, FT_4, T_3, T_4). Se comparan estos datos con los obtenidos por De Santiago et al 1999 en la C.A. de Madrid en 2 grupos de mujeres embarazadas: 57 (G1) suplementadas con yodo (150 ug/día) y 452 sin suplemento (G2).

Se determinó la TSH en papel de filtro a todos los recién nacidos en Navarra durante el periodo 1997-99.

Resultados. Según las recomendaciones de RDA en cuanto a la ingesta de yodo (> de 240 ug/día) el 21% de las gestantes son normales y el 79% patológicas, estando el 38% por debajo del 50% de la dosis recomendada. Al comparar con los datos de Madrid observamos que nuestra población presenta una ingesta de yodo intermedia entre ambos grupos G1 ($p < 0,001$) y G2 ($p < 0,05$). Los niveles de hormonas tiroideas (FT4) no difieren según los niveles de yoduria. De los 4.994 RN testados en 1997 el 6,36% (n = 318) tenían una TSH > 5 Ul/ml, en 1998 el 6,75% y el 4,52% en 1999.

Conclusiones. En Navarra al igual que en otras regiones del Estado se confirma una evidente deficiencia de yodo en el periodo gestacional, lo que obliga a una inmediata intervención sanitaria con aporte yodado durante toda la gestación. La frecuencia de recién nacidos con TSH > 5 duplica el límite admitido por la OMS como rango de normalidad (3%).

Todo ello constituye un "toque de alerta" de cara a garantizar el adecuado desarrollo cerebral del recién nacido.

*Determinación de yoduria y función tiroidea se realizó en el laboratorio de la Prof. Gabriela Morreale. Instituto de Investigaciones Biomédicas. Madrid.

ESTUDIO PSICOMÉTRICO, A LOS CUATRO AÑOS DE VIDA, DE NIÑOS PREMATUROS Y SU RELACIÓN CON PARÁMETROS SÉRICOS DE FUNCIÓN TIROIDEA EN EL SEGUNDO MES DE VIDA

S. Ares[1], I. Asensio[2], R. Gracia[3], J. Quero[4], G. Morreale[5]

[1]EAP Monforte de Lemos. [2,3]Servicio de Endocrinología Pediátrica y [4]Neonatología. Hospital Infantil La Paz. [5]Instituto de Investigaciones Biomédicas. Madrid.

Objetivos. Estudiar el desarrollo psicomotor de niños prematuros y su posible relación con parámetros perinatales.

Pacientes y métodos. Se incluyeron 46 niños nacidos con < 37 semanas de gestación. Se evaluaron los parámetros antropométricos y la función tiroidea entre los 0-7, 15-30, y 30-60 días. Se estudió el desarrollo psicomotor a los 4 años, usándose la Escala Mac Carthy de aptitudes y psicomotricidad: índice general cognitivo (IGC), índice verbal (IV), índice perceptivo manipulativo (IPM), índice numérico (IN), índice de memoria IMemo), índice de motricidad (IM), edad mental (EM). El valor medio normal para el IGC es 100, y 50 para los demás índices. Se evaluaron la edad ósea (Rx muñeca), T4 libre y TSH.

Resultados (media ± SD). Datos al nacimiento: edad gestacional (EG) = 34,2 ± 1,9 semanas (28-36). Peso = 2140,9 ± 465,9 gr (985-2960). Talla = 44,5 ± 3,3 cm (33-50). PC 34,4 ± 2,1 cm (25-34). Datos a los 4 años: edad = 53,0 ± 2,9 meses (48-58), peso = 17,9 ± 3,6 Kg (12,5-33), talla = 104,9 ± 5,3 cm (92-111,5), PC = 50,6 ± 2,3 cm (44-55). Edad ósea = 42,3 ± 11,4 meses (24-72). Estudio psicométrico: IGC = 100 ± 12 (71-127), IV = 50 ± 10 (27-72), IPM = 51 ± 10 (27-72), IN = 49 ± 8 (22-64), Imemo = 43 ± 7 (30-59), IM = 54 ± 10 (36-78), EM = 53 ± 1 meses (37-64), T4 libre = 17,9 ± 2,5 (12,8-24,7) pmol/L, TSH = 2,1 ± 1,1 mU/L (1,1-1,9). Los niños prematuros se dividieron en dos grupos, según se hubiese normalizado (grupo 1^1) o permaneciese baja (grupo 2^2) la T4 Libre durante el segundo mes de vida. Se encontró que algunos índices eran significativamente más bajos en el grupo 2. $IGC^1 = 110 \pm 11$; $IGC^2 = 100 \pm 7 (p < 0,05)$. $IV^1 = 59 \pm 10$; $IV^2 = 48 \pm 6$ ($p < 0,01$). $Imemo^1 = 48 \pm 77$; $Imemo^2 = 42 \pm 5$ ($p < 0,03$).

Discusión. Estos resultados apoyan las conclusiones de otros grupos que han encontrado una relación, probablemente causal, entre un peor desarrollo psicomotor del niño prematuro, estudiado a los 2 y 8 años de edad, y el grado de hipotiroxinemia durante los primeros días de vida. Sugieren, además, que los de mayor riesgo son aquellos en los que la T4 Libre sigue baja (10 pmoles/Litro) durante el segundo mes de vida.

Conclusiones. La prolongación de un estado de hipotiroxinemia neonatal es un factor de riesgo, independiente del grado de prematuridad, para alcanzar un desarrollo psicomotor normal.

¿ES ACONSEJABLE REALIZAR ESTUDIO DE CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA Y SEGUIMIENTO EN LOS NIÑOS CON LEVES HIPERTIRO-TROPINEMIAS EN EL SCREENING NEONATAL DEL HIPOTIROIDISMO?

S. Rite-Gracia, E. Mayayo, J.I. Labarta, M.I. Benedicto*, A. Guallar**, A. Ferrández Longás

U. de Endocrinología Pediátrica. *S. Bioquímica. **Lab. Medicina Nuclear. H. Infantil Miguel Servet de Zaragoza.

Existen casos de hipotiroidismos congénitos con poca expresividad.

Dichos hipotiroidismos pueden ser transitorios o estar producidos por dishormonogénesis, las cuales a veces pueden limitarse a hipertirotropinemias persistentes. Tales situaciones podrían pasar desapercibidas en el programa de screening neonatal, Aunque se consideran casos positivos aquellos cuya TSH en sangre total es ⩾ 50 mU/ml, el nivel de corte actual es de 10 mU/ml en España y de 15 mU/ml en Europa (método DELPHIA). Se presentan los datos relativos a la confirmación diagnóstica y a la evolución de 10 niños en los que en la 1.ª determinación la TSH neonatal estaba comprendida entre 10 y 20 mU/ml. (Tabla 1).

Conclusión. La existencia de hipotiroidismos con leves elevaciones iniciales de la TSH aconsejan la determinación del nivel sérico de T4 libre. Asimismo, es recomendable el seguimiento de las hipertirotropinemias.

HALLAZGO DE LA MUTACIÓN 641NST EN EL EXÓN 1 DEL GEN DE LA 21-OH, ENCONTRADO EN HOMOZIGOSIS EN UNA FAMILIA NO CONSANGUÍNEA

M. Chueca, M. Oyarzabal, A. Sola, J.M. Varela[1], C.M. Jariego[1], B. Ezquieta[1]

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. [1]S. de Bioquímica. Hospital la Paz. Madrid.

La deficiencia de 21 hidroxilasa es una enfermedad hereditaria responsable del 95% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita. Debido a la existencia de una duplicación en tándem seudogén/gen, que facilita la recombinación asimétrica se ocasionan la mayoría de los defectos moleculares de esta deficiencia: conversiones y deleciones del gen funcional. El despistaje de un número reducido de mutaciones permite caracterizar el 92% de los alelos, en población española.

Presentamos el caso de un varón procedente de una familia no consanguínea, diagnosticado durante el periodo neonatal de una forma clásica pierde sal en el que el análisis directo del gen no permitió identificar ninguna de las mutaciones más frecuentes en dicho gen. Se realizo un despistaje de nuevas mutaciones mediante SSCP (polimorfismo de la cadena sencilla de DNA) que mostró patrón alterado a nivel del exón 1 del gen. La secuenciación directa del gen reveló que el paciente presentaba una mutación puntual 64insT que originaría un desplazamiento en la fase de lectura con la consiguiente aparición de un codón de parada, y terminación prematura de la proteína. Este tipo de alteración es severa y daría lugar a un déficit enzimático total o severo que iría en concordancia con la forma clínica de este paciente. La mutación encontrada en homozigosis se detectó en ambos padres que eran portadores. El hermano del paciente es también portador de esta mutación y presenta el alelo normal paterno. El análisis indirecto mediante marcadores asociados al gen sugiere que esta homozigosis pudiera deberse a consanguineidad ya que el paciente ha resultado homozigoto para 5 marcadores polimórficos de tipo microsatélite en la región HLA (heterozigosidades entre 0,62 y 0,78).

Aparentemente esta nueva mutación se ha generado hace varias generaciones y se ha preservado durante años. La consanguineidad ha sido descartada para varias generaciones, aunque ambas familias proceden de una misma área rural de Navarra.

FUNCIÓN SUPRARRENAL EN NIÑOS CON SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO

E. García García, G. Milano Manso*, M. J. Martínez-Aedo, J.P. López Siguero

Unidades de Endocrinología Pediátrica y Cuidados Intensivos Pediátricos*. Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. Málaga.

Objetivos. *1)* Estudiar la función suprarrenal (FS) en niños con sepsis y shock séptico asociados a petequias. *2)* Relacionar esta función con diferentes variables epidemiológicas, clínicas, analíticas, ecográficas y pronósticas.

Pacientes y método. Estudio prospectivo observacional de los pacientes ingresados en una UCI pediátrica entre noviembre de 1998 y enero de 2000 que cumplieron los criterios de sepsis y shock séptico asociados a petequias. El grupo control incluyó 26 niños sanos (13 varones) de 8,8 (4,2) años. Se determinó cortisol y ACTH por RIA y se realizó ecografía de suprarrenales.

Resultados. Se incluyeron en el estudio 21 pacientes (12 varones) de rango de edad 0,5-9,8 años. Los niveles medios de cortisol y ACTH fueron 239,0 ng/ml y 147,7 pg/ml en el grupo es-

TABLA 1.

CASO N.º	Sem. Gestación	TSH Papel (mU/ml)		Niveles séricos confirmación			Diagnóstico	Edad (días) Inicio del tratamiento
				FT4		TSH		
		1.ª	2.ª	pg/ml	SDS	(mU/ml)		
1	38	17,7	7,3	14	– 1,3	16,5	B	180
2	38	11,5	14,5	11,5	– 2	32,9	A	10
3	41	19,1	25,1	12,2	– 1,7	44,1	B	8
4**	40	18,9		9,3	– 2,6	48,6	A	18
5	40	16,3	10,3	12,6	– 1,6	67	B	11
6	37,4	20	30,7	9,8	– 2,5	85,1	A	8
7	39	12,2	15,1	6,1	– 3,5	75	A	16
8	41	14,2		7,1	– 3,2	82,2	A	15
9	38,4	17,6	8,1	10,8	– 2,2	29,5	A	22
10	40	11,1	15,7	11,4	– 2	10,3	A	16

A: Hipodroidismo; B: Hipertirotropinemia; SDS: DE con respecto a controles
*A los 6 meses: FT4: 10,4 pg/ml (– 1,6 SDS); TSH: 19,5 mU/ml.
**A los 3 años. Reevaluación: Hipotiroidismo transitorio.
En todos los casos: gammagrafía Tc99: tiroides "in situ"; Ac. Antitiroideos (–).

tudiado y 145,4 ng/ml y 21,1 pg/ml en el control (p > 0,01 en ambos). 4 pacientes presentaron insuficiencia suprarrenal (IS). El grupo de pacientes con IS en relación al grupo con FS normal se caracterizó por mayor requerimiento de noradrenalina (4/4 vs 2/17), menor afectación meníngea (1/4 vs 9/17), mayor aparición de exantema necrótico (2/4 vs 2/17) y hemorragia suprarrenal ecográfica (2/3 vs 1/17), menor cifra de plaquetas (69500 vs 219176), menor actividad de protrombina (19,0 vs 50,1), menor fibrinogenemia (51,2 vs 306,0), mayor puntaje PRISM III (11,7 vs 2,5) y mayor mortalidad (3/4 vs 0/17).

Conclusiones. *1)* Los niños con sepsis y shock séptico muestran niveles basales de cortisol y ACTH elevados. Una escasa proporción (4/21) presenta IS. *2)* La aparición de IS se relaciona con ausencia de meningitis, presencia de grave afectación hemodinámica, púrpura necrótica, coagulación intravascular diseminada, hemorragia suprarrenal y evolución fatal.

MELATONINA EN NIÑOS CON ENURESIS PRIMARIA MONOSINTOMÁTICA Y SU RELACIÓN CON EL PERFIL DE SECRECIÓN DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

R. Espino Aguilar, I. Peral Camacho, J.A. Guerrero Durán, F. Recio, J.M. Guerrero Montávez*

Hospital Universitario de Valme. *Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Melatonina juega un papel importante en la regulación biológica de ritmos circadianos. En niños con enuresis primaria monosintomática (EPM) se ha demostrado un déficit nocturno de secreción de hormona antidiurética (ADH). Recientes investigaciones sugieren una posible relación de la melatonina en el control de secreción de ADH.

Objetivo. Determinar en niños con EPM el ritmo de secreción de melatonina y ADH y sus posibles relaciones.

Material. Grupo de 30 niños (10 M-20 V) con EPM elegidos al azar en base a unos criterios de inclusión predefinidos.

Métodos. Determinación plasmática de ADH (RIA) y melatonina (enzimoinmunoanálisis ICN) en las horas 0-2-4-8-12-16-20-22.

Resultados. Encontramos 16 niños con perfil de ADH normal (6 M-10 V) (valores de ADH mayores en la noche) y 14 con perfil alterado (4 M-10 V) (valores de ADH mayores en el día). Respecto a los valores de ADH, aparecen diferencias significativas entre los 2 grupos (p < 0,001) en la franja horaria 0-4 h. Al analizar la secreción de melatonina, aparece un ritmo de secreción bien diferenciado con significativa elevación nocturna que alcanza el mayor pico secretorio a las 4 h y luego desciende hasta caer a valores mínimos a las 12 h. Este perfil no aparece influenciado ni por la edad ni por el sexo. Al separar el patrón de secreción de melatonina, en función del perfil de ADH, encontramos que en el grupo con perfil ADH alterado, los valores de melatonina son menores al inicio de la noche apareciendo diferencias casi significativas (p = 0,007) a las 0 y 2 h. Estas diferencias derivan exclusivamente de la relación, valor a valor, de la melatonina y ADH.

Discusión. Hallamos un 46% de niños con EPM que presentan alteración en el ritmo circadiano de secreción de ADH unido a una menor producción nocturna de melatonina. En animales de experimentación la administración de ADH disminuye la secreción de melatonina mientras que la pinealectomía eleva los valores plasmáticos de ADH. En humanos no existen estudios definitivos en este sentido aunque se ha visto que la secreción de melatonina decrece con la edad y varía en función de la estación del año en que se estudia.

Conclusión. Existe un grupo de niños con EPM que presentan alteración del ritmo circadiano de ADH íntimamente relacionado con una menor producción nocturna de melatonina.

PÓSTERS

HETEROGENEIDAD GENÉTICA EN EL SEUDOHIPOALDOSTERONISMO TIPO I

J.P. López Siguero, E. García García, M.J. Martínez-Aedo, M. Viemann*

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil "Carlos Haya". Málaga. *Universidad de Kiel, Alemania.

Introducción. El seudohipoaldosteronismo tipo 1 (PHA1) se caracteriza por un síndrome pierde-sal resistente a los mineralcorticoides. Existen dos formas: autosómica recesiva, con afectación multiorgánica, grave y persistente en el adulto, causada por mutaciones en el gen del canal epitelial del sodio sensible al amiloride, y autosómica dominante o esporádica, más moderada, restringida al riñón y que remite con la edad, producida por mutaciones en el gen del receptor mineralcorticoide.

Casos clínicos. Presentamos tres casos, uno esporádico y dos familiares, madre e hija. Los tres debutaron al segundo mes de vida con síndromes pierde-sal resistentes a los mineralcorticoides, con hiponatremia, hiperkalemia y aumento de aldosterona y de actividad de renina plasmática. El gen del receptor mineralcorticoide fue amplificado por PCR usando 19 pares de cebadores. La secuencia de nucleótidos de ambas hebras se obtuvo por un secuenciador automático fluorescente (ABI Prism 310). En el caso esporádico se encontró una nueva mutación estructural (INS C 3088) en el exón 9 de este gen. En los casos familiares no se encontró ninguna mutación.

Comentarios. Se describe una nueva mutación en el gen del receptor mineralcorticoide en un paciente con PHA1. La ausencia de mutaciones en este gen en los otros dos pacientes demuestra que el PHA1 es una enfermedad genéticamente heterogénea que ha de involucrar otros genes no identificados.

VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES DIABÉTICOS EN EL ÁREA SUR DE LA CAM

B. G. Cuartero[1], M. A. Koning[2], A. G. Vergaz[1], L. Manglano[3], A. Arregui[1], C. Vázquez[2]

[1]Endocrinología Pediátrica, [2]Servicio Nutrición, [3]Servicio Bioquímica. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

Objetivos. *1)* Valorar el estado nutricional en nuestra población a través de encuesta alimentaria cuantitativa y cualitativa, valoración antropométrica y parámetros nutricionales bioquímicos. *2)* Estudiar la eficacia de la educación diabetológica a través de los datos previos.

Métodos. Se estudiaron 56 pacientes (22 mujeres y 34 hombres), entre 5-17 años (× = 11,5), 24 prepuberales y 32 púberes, tiempo de evolución 3 años, n.º autocontroles 4,3 ± 0,94, dosis de insulina de 0,76 ± 0,46, n.º de hipoglucemias 1 ± 0,60, HbA1c: 7,85 ± 1%. Todos los pacientes recibieron educación diabetológica. La encuesta alimentaria consistió en dos cuestio-

narios de 24 h de diario y 2 de fin de semana. Se utilizó como parámetro antropométrico para valorar el estado nutricional el IMC según las tablas de M. Hernández. Parámetros bioquímicos: Colesterol total, Ca, Mg, Cu, Zn, A. Fólico, Vit B_{12}, Vit A y E. Se utilizó como datos de referencia los de la RDA y como grupo control nuestra población reflejada en el estudio CAEMPE.

Resultados. *Antropometría:* EI89% presenta un IMC normal (P10-75), solo el 5,3% esta en P90. Sólo una paciente presentaba un IMC > P97. Ningún paciente estaba por debajo del P3 de IMC. *Macronutrientes*: el consumo global energético fue 2.317 ± 416,4 cal/día, siendo mayor en los niños puberales que en los prepúberes y también mayor que en las niñas, siendo la ingesta de H. carbono del 46,96 ± 4,7% sin diferencia entre sexo ni estadio puberal; estos valores son bajos en comparación a nuestro control. La ingesta de proteínas fue de 17,8 ± 2%, sin diferencia entre grupos, y los lípidos 34,11 ± 4,2% sin diferencia entre grupos, altos respecto a lo recomendado, pero bajo respecto a nuestro control (43%), siendo de ellos los ac. grasos saturados 11%, moinsaturados 14,2% y poliinsaturados 3,2%, la ingesta de colesterol total fue de 380,83 ± 80 mg, por encima de la recomendada, aunque menor que nuestro grupo control. La ingesta de fibra fue de 19 g/día, por debajo de lo recomendado. *Micronutrientes*: la ingesta de minerales estudiados se encontraban dentro de los valores normales salvo una disminución en la ingesta de flúor (0,552 ± 0,211). En cuanto a la ingesta de vitaminas, todas se encontraban dentro de la normalidad salvo la vitamina C(90,81 ± 47), cuya ingesta era muy superior a la recomendada en ambos sexos y para todos los grupos. El análisis bioquímico nutricional, todos los parámetros se encontraron dentro de la normalidad.

Conclusiones. *1)* La mayoría de la población estudiada presenta un estado nutricional normal. *2)* La ingesta de dicha población es baja en hidratos de carbono aunque superior al control, normal en proteínas y elevada en grasas, aunque inferior significativamente a nuestro grupo control, siendo la ingesta de fibra también baja. *3)* El consumo de minerales y vitaminas es adecuada, salvo el flúor con una disminución importante en la ingesta y un aporte de vit C muy superior al recomendado. *4)* Los parámetros bioquímicos nutricionales son normales. *5)* Los niños y adolescentes diabéticos comen mejor que nuestra población control, presumiblemente debido a la educación diabetológica recibida.

ANÁLISIS GENÉTICO DE LOS FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN HIPOFISARIOS PIT-1 Y PROP-1 EN UN PACIENTE CON DEFICIENCIA COMBINADA DE HORMONAS HIPOFISARIAS

C. Quinteiro García, J. Fernández Toral***, L. Loidi Fernández de Trocóniz, F. Barros Angueira, F. Domínguez Puente**, M. Pombo Arias*

*Unidad de Endocrinología Pediátrica y Crecimiento. CHUS. **Dpto. de Fisiología. Facultad de Medicina. USC. ***Servicio de Genética. Hospital Central de Asturias. Unidad de Medicina Molecular. Hospital Provincial. Santiago de Compostela.

Los factores de transcripción son proteínas que interaccionan con el ADN y controlan la expresión genética. Se conocen bien dos de estos factores: PIT-1 y PROP-1. El PIT-1 se expresa durante estadios tardíos en la diferenciación de la hipófisis anterior y mutaciones en este gen causan deficiencia combinada de GH, prolactina y TSH. El PROP-1 se expresa sólo durante la organogénesis hipofisaria y sus mutaciones causan un déficit combinado de GH, TSH, prolactina y gonadotrofinas.

Presentamos un paciente de 8 años y 10 meses con déficit de GH, TSH y prolactina. Los valores de FSH, LH y testosterona son prepuberales. Realizamos el estudio del gen PIT-1 mediante PCR y secuenciación cíclica de sus 6 exones y del gen PROP-1 mediante una PCR única de todo el gen y secuenciación de sus tres exones codificantes.

Encontramos que en el gen PIT-1 el paciente es portador de una mutación: R271W, descrita previamente por Radovick S. y cols. En nuestro caso, como en la primera descripción, la mutación se presenta *de novo*, siendo sus padres normales, Esta mutación no afecta a la capacidad de unión de PII-1 a regiones promotoras del ADN, pero sí a su capacidad transcripcional ya que tiene un efecto dominante negativo, En el gen PROP-1 observamos dos cambios en la secuencia: A9 y A142W. Hemos realizado estudios de población normal y en un porcentaje elevado de casos hemos encontrado estos mismos cambios, tanto en homocigosis como en heterocigosis, por lo que pensamos que se tratan de polimorfismos no patológicos.

UTILIDAD DE MARCADORES SEROLÓGICOS EN DIABETES TIPO 1

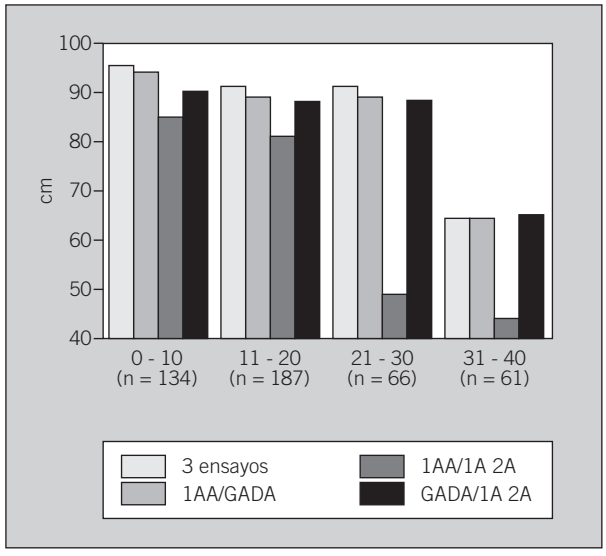
J.R. Bilbao, M.A. Busturia, I. Rica, L. Castaño

Unidad de Investigación. Laboratorio de Hormonas. Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia.

Introducción. El proceso autoinmune de destrucción de las células 9 pancreáticas que conduce a la diabetes tipo 1 (DM1) se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos contra moléculas del islote como insulina, GAD, IA2, etc., que pueden utilizarse como marcadores de riesgo de DM1.

Objetivo. Valorar la utilidad de los autoanticuerpos anti-insulina (IAA), anti-GAD (GADA) y anti-IA2 (IA2A) en el diagnóstico de pacientes con DM1 al inicio clínico. Analizar las combinaciones de ensayos más efectiva para el despistaje de la enfermedad en función de la edad de diagnóstico.

Pacientes y métodos. Se determinó la presencia de IAA, GADA e IA2A en 448 pacientes con DM1 al inicio (< 7 días de insulinización), así como en 398 individuos de la población general. La detección de autoanticuerpos se realizó por radioen-



sayos de precipitación de antígenos radiactivos. Los límites de positividad se establecieron en función de los resultados en la población general (media + 3SD).

Resultados. La especificidad de los tres ensayos y de todas sus combinaciones fue superior al 99%. La sensibilidad de las combinaciones en función de la edad, se muestran en la figura.

Conclusiones. *1)* Utilizando los tres ensayos de autoanticuerpos, es posible identificar a más del 95% de los niños al diagnóstico de DM1. *2)* La combinación de IAA y GADA es la más sensible para los diabéticos de inicio anterior a los 10 años de edad. *3)* A edades posteriores, las dos combinaciones que incluyen los GADA son equivalentes.

CONTRIBUCIÓN DE LOS MICROSATÉLITES D6S1014 Y D6S273 EN LA REGIÓN HLA AL RIESGO A DIABETES TIPO 1[a]

B. Calvo, R. Bilbao, L. Castaño y GEPV-N[b]

Unidad de Investigación. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia.

Objetivo. Estudiar la contribución de los microsatélites D6S273 y D6Sl0l4 a diabetes tipo 1.

Material y métodos. El estudio incluye 71 familias (n = 318) de etnia vasca con al menos un miembro afectado (un total de 81 pacientes). El tipaje de los microsatélites se realizó mediante amplificación por PCR y electroforesis de alta resolución de los fragmentos amplificados y marcados con fluorescencia. El conjunto de alelos no compartidos con el diabético se consideró como población control (AFBAC o *Affected Family-Based Controls*).

Resultados. Se identificaron 7 alelos diferentes para cada uno de los microsatélites y 4 de ellos mostraron distribuciones diferentes:

	Alelo	Diabéticos (%)	No-Diabéticos (%)	P_C	OR
D6S273	130	35,8	8,5	$1,4 \times 10^{-6}$	6 (2,9-13,3)
	136	13,5	36,4	$1,2 \times 10^{-4}$	0,3 (0,14-0,5)
D6S1014	145	16,2	2,3	0,0016	8,1 (2,4-42,9)
	136	15,5	34,9	0,0023	0,3 (0,2-0,6)

Discusión y conclusión. En la actualidad se están analizando microsatélites de la región HLA en zonas diferentes al DR y DQ, con objeto de definir con mayor precisión marcadores de susceptibilidad genética o protección a diabetes tipo 1. En nuestro estudio, se demuestra la asociación de D6S273 y D6S1014 y diabetes.

En resumen, se confirma que otros *loci* diferentes de los conocidos en la región HLA están implicados en el riesgo a la enfermedad:

– Los alelos D6S273-130 y D6S1014-145 como alelos de riesgo.

– Los alelos D6S273-136 y D6S1014-136 como alelos de protección.

– Los alelos D6S273-130 y D6S1014-145 muestran asociación con el HLA-DRB1*0301 y el D6S1014-136 con el HLA-DRB1*1501 (DR2).

[a]Proyecto Jose Igea 1999.

[b]Grupo de Endocrinología y Pediatría Vasco-Navarro.

HIERANDROGENISMOS CON HIPERRESPUESTA DE LA 17-OH-P AL ESTÍMULO CON ACTH. EVOLUCIÓN PUBERAL Y POSPUBERAL Y ESTUDIO GENÉTICO M. DEL GEN DE LA 21-OH

A. Oliver, F. de la Vega, B. Ezquieta, J.M. Varela, E. Cueva, F. Rubio, R. Gracia

Servicio de Endocrinología y Bioquímica. Hospital La Paz. U. Autónoma. Madrid.

Los pacientes con hiperandrogenismo tras una prueba de estimulación con ACTH presentan una reacción suprarrenal anormal en un porcentaje elevado que correspondería a una hiperreactividad suprarrenal. Estos cuadros en su evolución pueden dar lugar a una hiperrespuesta androgénica ovárica, con el test de estímulo con análogos de GnRH. Ambas respuestas se pueden considerar como disregulaciones funcionales, y de esta manera etiquetarlas como hiperandrogenismos funcionales. La incidencia de portadores del déficit de 21-OH es muy elevada en nuestra población, y de ellos de un 50 a un 70% tienen una hiperrespuesta de la 17-OH-P con el estímulo de ACTH.

Sobre 2.644 test de estímulo con ACTH en hiperandrogenismos, realizados en los últimos 12 años en nuestro servicio de Endocrinología de la Clínica Infantil La Paz, 569 casos (21,5%) presentaban una hiperrespuesta de la 17-OH-P, encuadrable en un hiperandrogenismo suprarrenal funciona] (HSF). Seleccionamos al azar 100 casos de los 569 casos con HSF y respuesta elevada de la 17-OH-P, y valoramos: *a)* manifestación clínica de su hiperandrogenismo, *b)* presentación de su pubertad, *c)* evolución pospuberal a partir de los dos años de su menarquia en su hiperandrogenismo clínico y analítico, *d)* respuesta de hiperandrogenismo ovárico, funcional (HOF) en el periodo puberal con el test de análogos con GnRH, y *e)* genética M. del gen CYP21B para demostrar portadores del déficit de 21-OH en 42 casos de los 100 seleccionados.

Resultados. *1)* Un 47% (19/42) presentaron mutaciones en uno de los alelos y correspondían a portadores del déficit de 21-OH. De este porcentaje un 26% es de formas severas y un 21% de formas leves. *2)* La manifestación clínica del hiperandrogenismo correspondió en un 79% a pubarquia precoz sola o asociada a otros síntomas androgénicos. *3)* De los 100 casos, 62 de ellos habían llegado a la pubertad, y en 45 presentaron una pubertad adelantada (72%). *4)* La evolución pospuberal pasados 2 años de la menarquia se pudo estudiar en 18 de los 62 casos. De ellos (5 casos = 28%) no presentaron manifestación clínica ni analítica de hiperandrogenismo. El resto (13 casos = 72%) tuvo alteraciones clínicas y analíticas de hiperandrogenismo, y en 5 de estos 13 casos tuvieron una hiperrespuesta androgénica en el test de estímulo con análogos de GnRH.

Conclusiones. *1)* La mitad de los hiperandrogenismos con hiperrespuesta de la 17-OH-P al test de ACTH son portadores de una mutación para el gen de la 21-OH. *2)* Un 75% de estas HSF hacen una pubertad adelantada, y un porcentaje similar en el periodo pospuberal presentan hiperandrogenismo clínico y bioquímico. *3)* Una tercera parte de las hiperrespuestas suprarrenales de la 17-OH-P tras ACTH asocian en su evolución un HOF con el test de análogos de GnRH.

CAMBIOS SECULARES EN LAS CARACTERÍSTICAS DEL ESTIRÓN PUBERAL Y DE LA EDAD DE LA MENARQUIA EN LA DÉCADA 1968-1978

C. Fernández-Ramos, B. Sobradillo Ruiz, A. Aguirre Conde, H. Lorenzo Garrido, I. Ruiz García, L. Madariaga Aurrekoetxea
Sección de Endocrinología Infantil. Hospital de Basurto. Bilbao.

Introducción. Aunque la tendencia secular (TS) ha sido demostrada claramente, en las últimas décadas las diferencias en la talla final (TF) son menores y los fenómenos madurativos más precoces. El objetivo de este trabajo es ver si existen diferencias entre los parámetros del estirón puberal (EP) y la edad de la menarquia (EM) en dos poblaciones separadas diez años en el tiempo.
Material y métodos. Se han comparado 2 muestras de la población infantil seguidas longitudinalmente hasta finalizar su crecimiento, recogiéndose las medidas semestralmente así como la EM. El número de niñas/niños ha sido en la 1ª muestra, nacidos en 1968-1970: 150/109 y en la 2ª muestra, nacidos en 1978-1980: 89/88.
Resultados. En la tabla 1 vemos los resultados de los diferentes parámetros del EP así como la EM en ambos grupos, siendo: *a)* en las chicas: la edad del pico máximo de velocidad (PMV) más precoz, talla superior en el momento del PM y mayor magnitud de éste. A los 13 años el 57% de las niñas del 78 ha tenido ya la menarquia versus el 42% de las del 68. *b)* En los chicos: PMV superior y mayor talla en el momento del PMV. Aunque las diferencias no son estadísticamente significativas.
Conclusiones. En las chicas encontramos una TS en los fenómenos madurativos, con una menarquia más precoz y una TF similar. En los chicos, no existe avance en la edad del PMV, y la TF es superior debida al crecimiento puberal y al prepuberal. La ausencia de TS en otros parámetros se atribuye a que ambos grupos pertenecen a una generación alejada de la posguerra y en la que las condiciones socio-culturales, sanitarias etc. no han sufrido grandes modificaciones.

DISTRIBUCIÓN CON RESPECTO A UNA POBLACIÓN CONTROL DEL POLIMORFISMO BSMI DEL GEN RECEPTOR DE LA VITAMINA D (VDR) EN DIVERSAS PATOLOGÍAS ENDOCRINAS

G. Martí Aromir, M. García Ramírez, M. Gussinyé Canadell, D. Yeste Fernández, M. Albisu Aparicio, E. Vicens Calvet, L. Audí Parera, A. Carrascosa Lezcano
Unidad Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. El gen VDR se ha descrito como uno de los factores genéticos implicados en la regulación de la mineralización ósea, así como en diversas patologías. Las variantes alélicas de VDR pueden ayudar a predecir el riesgo de osteopenia de una población. El conocimiento de la distribución de un polimorfismo dentro de nuestra área nos va a permitir la comparación entre poblaciones con patologías.
Objetivos. Estudio del polimorfismo BsmI del gen VDR en una población sana mediterránea. Comparación respecto al grupo control de la distribución de las variantes alélicas en tres grupos de patologías con predisposición a la osteopenia: diabetes mellitus tipo 1 (DM tipo 1), anorexia nerviosa (AN) y déficit de hormona de crecimiento (GHD).
Material y métodos. Estudio del polimorfismo BsmI del VDR previa extracción de DNA genómico a partir de sangre periférica, amplificación de la secuencia de DNA que contiene la diana para Bsml mediante PCR y digestión con BsmI, obteniendo los genotipos (BB, bb, bb) de las cuatro poblaciones seleccionadas del área de Barcelona.
Resultados. Frecuencias genotípicas y alélicas:

Genotipo	Controles (n = 71) F = 35 M = 36	Diabetes 1 (n = 77) F = 33 M = 44	Anorexia (n = 21) F = 21	Déficit GH (n = 19) F = 1 M = 18
BB	23% (16)	21% (16)	33,3% (7)	26% (5)
Bb	49% (35)	44% (34)	33,3% (7)	42% (8)
bb	28% (20)	35% (27)	33,3% (7)	32% (6)

Alelos	Control	DM tipo 1	A.N.	G.H.D
B	47,2% (67)	42,9% (66)	50% (21)	47,4% (18)
b	52,8% (75)	57,1% (88)	50% (21)	52,6% (20)

Conclusiones. La distribución de BsmI en nuestra área poblacional es similar a las halladas en otras poblaciones sanas europeas. No existen diferencias significativas entre controles y patológicos.

PUBERTAD PRECOZ CENTRAL EN UN NIÑO CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1, SIN GLIOMA ÓPTICO

R. Ruiz Cano, I. Onsurbe Ramírez, P. Calero Navarro, M. Lillo Lillo
Servicio de Pediatría. Hospital General de Albacete.

Introducción. La asociación entre la pubertad precoz (PP) y la neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) está generalmente aceptada. Algunos autores, con series grandes, aseguran que la PP se produce únicamente en los niños con glioma del quiasma óptico.

TABLA 1. **Parámetros del estirón puberal y edad de la menarquia**

	Chicas 68-70	Chicas 78-80	Chicos 68-70	Chicos 78-80
Edad inicio (años)	10 ± 0,6	9,78 ± 1,07	11,1 ± 0,85	11,3 ± 1,176
Talla inicio (cm)	135,5 ± 6,28	135,4 ± 6,95	142,05 ± 7,10	142,98 ± 6,75
Edad PMV (años)	11,8 ± 1	11,67 ± 1,01	13,7 ± 1,15	13,81 ± 1,03
Talla PMV (cm)	146,22 ± 6,29	146,97 ± 6,42	158,27 ± 7,88	159,05 ± 6,51
PMV (cm/año)	7,54 ± 1,02	7,79 ± 1,13	9,43 ± 1,49	9,53 ± 1,27
Talla adulto (cm)	161,1 ± 6,25	161,24 ± 5,73	172,98 ± 6,59	173,80 ± 5,5
EM (años)	13,02 ± 1,38	12,77 ± 1,02		

Presentamos un niño con NF-1 y PP en el que la resonancia magnética nuclear (RNM), realizada en varias ocasiones, no evidenció glioma óptico.

Caso clínico. Niño de 8 años y 4 meses con NF-1 que consulta por pubarquia rapidamente progresiva desde los 7 años y medio. No presenta síntomas neurológicos ni le notan aceleración del crecimiento. *Antecedentes familiares:* ningún caso de pubertad precoz ni de neurofibromatosis. Talla de la madre: 163 cm; talla del padre: 170 cm. *Exploración física:* peso: 47,5 kg (p > 97); talla: 138,8 cm (p97) TA: 115/64; obesidad generalizada, numerosas manchas café con leche de tamaño variable generalizadas y lesiones nodulares ligeramente sobreelevadas en tronco. Acné en mejillas, bigote escaso. Pubarquia grado III, testes en bolsas de 12 ml, pene puberal. *Exploraciones complementarias:* test de LH-RH: LH basal 0,44 mUI/mL, máxima a los 30' de 11,45; FSH basal 2,41 mU/mL, máxima a los 60' de 5,7. Prolactina: 60 ng/ml (2,7-16,9). Testosterona: 1,2 ng/mil. Δ_4, DHEA, 17OHP, hormonas tiroideas, cortisol y marcadores tumorales: normales. Edad ósea de 11 años y 6 meses. Resonancia nuclear magnética (RNM) cerebral: tumoración de 2 cm en mesencéfalo compatible con glioma y hamartomas cerebelosos. *Evolución:* se administra Leuprolide IM depot a 0,3 mg/kg cada 28 días. A los dos meses de iniciar este tratamiento presenta regresión de la pubertad con testes de 8 y 10 ml y test de LH-RH prepuberal. RNM realizada a los 6 meses: sin cambios significativos.

Conclusión. Creemos que en los niños con NF-1 se debe vigilar la aparición de PP, aunque no presenten alteraciones visuales ni lesiones gliomatosas de la vía óptica, con el fin de iniciar el tratamiento lo antes posible.

CAMBIOS DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL (MASA GRASA Y MAGRA), EN LA PUBERTAD. ANÁLISIS POR DENSITOMETRÍA RADIOLÓGICA DE DOBLE ENERGÍA (DEXA)

D. Yeste, N. García Reyna, L. del Río*, M. Gussinyé, M.A. Albisu, E. Vicens-Calvet, A. Carrascosa

Servicio Endocrinología y Medicina del Adolescente. Hospital Universitario Materno-infantil Vall d'Hebron. Barcelona. *Cetir. Barcelona.

Objetivo. Análisis de las variaciones de los compartimentos graso y magro corporales que se producen durante los estadios puberales de Tanner en ambos sexos.

Sujetos y métodos. Estudio transversal de una población de 116 niños y adolescentes sanos de nuestro entorno (55 varones y 61 mujeres) con rango de edad: 7-17 años, clasificados por estadios de Tanner y con IMC normal. El análisis del contenido graso y magro corporal y su distribución corporal (extremidades superiores e inferiores y tronco) se ha efectuado por densitometría radiológica de doble energía (dispositivo Lunar DPX-L, v. software 1.3y).

Resultados. *Compartimento graso:* El contenido graso corporal total en los niños es de 12.500 gramos al iniciar la pubertad, alcanzando en el estadio V de Tanner 18.500 gramos (Δ 48%). Las niñas pasan de un depósito graso prepuberal de 9.500 gramos a un contenido de 14.600 gramos en los estadios finales (Δ 53%). Este incremento es progresivo en las niñas, mientras que los varones muestran un descenso en los estadios II y III de Tanner con posterior recuperación. El porcentaje de la masa grasa corporal muestra diferencias estadísticamente significativas con relación al sexo (mujeres: 28,5%; varones: 26,0%; $p < 0,05$). *Compartimento magro:* El contenido magro corporal total en los niños es de 27.300 gramos en época prepuberal, alcanzando en el estadio V de Tanner 45.700 gramos (Δ 67%). Las niñas de un contenido de tejido magro de 20.700 gramos pasan a tener un contenido de 34.500 gramos en los estadios finales (Δ 66%). Este incremento es progresivo durante la pubertad en ambos sexos en términos absolutos, hallándose diferencias estadísticamente significafivas entre sexos. El porcentaje de masa magra corporal aumenta en los estadios II y III de Tanner para disminuir en estadios finales en ambos sexos, hallándose diferencias estadísticamente significativas con relación al sexo (mujeres: 66,8%; varones: 70,6%; $p < 0,05$).

Conclusiones. Durante la pubertad se producen importantes modificaciones en el ritmo de adquisición y distribución de los componentes graso y magro corporal en ambos sexos. Esta metodología puede ser una herramienta útil en el estudio del contenido y distribución de estos compartimentos corporales en poblaciones pediátricas con trastornos nutricionales y/o endocrinológicos.

HIPORRESPUESTA OVÁRICA A LA FSH EN ADOLESCENTES CON RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

L. Ibáñez, F. de Zegher, N. Potau*

Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. Universidad de Lovaina. *Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

El retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) se asocia, en las niñas, a una fracción reducida de folículos primordiales en el periodo neonatal, y en la adolescencia, a una disminución del tamaño uterino y ovárico. Hemos estudiado si el RCIU también se asocia, en la adolescencia, a alteraciones en la interacción FSH, inhibina B y estradiol.

Se estudiaron 48 adolescentes posmenárquicas (edad: 13,6 +/−1,4 años), con peso adecuado a la edad gestacional (AEG, n = 33, peso medio al nacer, 3.300 g), o con RCIU (n = 15, peso medio al nacer, 2.400 g). Las concentraciones séricas de FSH, inhibina B y estradiol se midieron en la fase folicular del ciclo (días 5 +/− 3). Las adolescentes con RCIU presentaron niveles más elevados de FSH (7,2 +/− 0,7 vs; 4,5 +/− 0,3 UI/mL; p = 0,0002), niveles similares de inhibina B (62,1 +/− 8,1 vs 60,7 +/− 6,5 pg/mL), y concentraciones más bajas de estradiol (12,1 +/− 1,5 vs 21,2 +/− 2,4 pg/mL; p = 0,02), que las niñas con peso AEG.

Estos hallazgos sugieren que las adolescentes con RCIU presentan una hiporrespuesta de las células de la granulosa ovárica a la FSH similar a la observada fisiológicamente en el periodo que precede a la menopausia. Las consecuencias a largo plazo de estas alteraciones quedan por determinar.

ESTUDIO RETROSPECTIVO SOBRE LA PUBERTAD PRECOZ ASOCIADA A TUMORES DEL SNC EN NUESTRO MEDIO

C. Sarrión, M.E. Gallego, J. Sánchez, A. Grau, G. Lledó

Unidad de Endocrinología Infantil. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Introducción. Los tumores (CA) del SNC, son los CA sólidos más frecuentes en la infancia. Se han descrito distintos déficit (df) endocrinológicos asociados, que dependen del tipo y localización del CA o del tratamiento antitumoral empleado. La pubertad precoz (PP) es la aparición de caracteres sexuales 2^{ios} antes de los 8 años en las niñas (m) y de los 9 años en ni-

ños (v). En este trabajo se describen 10 pacientes con PP y CA del SNC.

Pacientes y métodos. Se han revisado retrospectivamente las h. clínicas de los pacientes estudiados por presentar patología endocrinológica asociada a CA del SNC (1986-1999). De ellos, n = 10 (8m:2v) presentaron PP.

El diagnóstico clínico de PP se confirmó mediante m. bioquímicos (niveles puberales de esteroides gonadales y gonadotropinas basales y postestímulo (test GnRh); y con m.radiológicos: aceleración marcada de la edad ósea (Eo) respecto a la cronológica (EC). Además en todos los casos hubo un ↑ de la velocidad de crecimiento anual (vca). Tras instaurarse el tratamiento para frenar la PP, se repitieron estos controles periódicamente. Se realizó además un estudio del eje hipotálamo-hipofisario completo y marcadores tumorales.

Resultados. El debut a edades tempranas (Rango de edad: 11m-8 a en v; y – $6^{10/12}$ a en m.), así como su rápida progresión fueron características. El síntoma de presentación en m. fue siempre la telarquía precoz. Sin embargo, en v. fue la pubarquia precoz seguido de ↑ del volumen testicular (germinomas productores de HCG que estimula la síntesis de testosterona gonadal [PP 2^{ia}]. Las PP centrales se trataron con análogos de GnRh. Las $PP2^{ias}$ con antiandrógenos. Solamente en un paciente (quiste pineal no intervenido), los signos puberales y la vca evolucionaron como si estuviese sin tratamiento (el tratamiento sí logró frenar la Eo). No hubieron diferencias significativas respecto a los tipos de CA en nuestra serie (3 hamartomas, 2 astrocitomas pilocíticos, 2 quistes supraselares, 1 glioma del n. óptico en 1 paciente con Neurofibromatosis t.I [NF] y 2 germinomas supraselares productores de HCG). 4 niños asociaron además otros df, por alteración del eje H-H.

Conclusiones. Ante 1 PP confirmada es siempre obligado descartar patología tumoral del SNC subyacente. En el caso de NF tipo I con signos de PP, debe sospecharse 1 glioma del n. óptico (asociación frecuente descrita en la literatura), como ocurrió en nuestra paciente. La resección Qx de algunos CA de naturaleza benigna (hamartomas, quistes de la pineal), debe individualizarse siempre sopesando los beneficios frente a las complicaciones asociadas, como suelen ser los df. hormonales 2^{ios} a la Qx.

GENITALES AMBIGUOS SECUNDARIOS A TUMOR OVÁRICO VIRILIZANTE MATERNO

I. González Casado, A. Aldea Romero, J. Galán de Dios, S. Simó Segovia, P. García Sánchez, R. García Bouthelier
Servicio de Endocrinología Pediátrica. H. U. La Paz. Madrid.

Lactante de 2 meses de vida, remitida por presentar genitales ambiguos al nacimiento.

AP. *Embarazo:* Virilización materna (hirsutismo, cambio en tono de voz) de inicio en la 13 semana de gestación. Cesárea por nalgas y primípara. En el acto quirúrgico se realiza extirpación de tumor ovárico materno (Anat. Patol: Tumor de Brenner ovárico benigno con hiperplasia de células luteinizantes estromales). Estudio hormonal materno preparto: Testosterona 10.749 pg/ml, 17OH-Progesterona 109 ng/ml, Estradiol 7.466 pg/ml. Con normalización en la segunda semana tras la extirpación.

Exploración física neonatal. EG: 34 semanas. PRN:2.250 g, TRN: 43 cm. PC 32,5. Genitales: clítoris hipertrófico, labio mayores escrotalizados no hiperpigmentados, no se palpan gónadas introito con dos orificios separados por salida uretral y vaginal. Mínimo botón mamario bilateral. Resto de exploración normal.

Exploraciones complementarias. ***Estudio hormonal*** *2.º día de vida:* 17-OH-Progesterona: 1.716 ng/ml. Testosterona: 2.163 pg/ml. Cortisol basal: 42 μg/dl. *9.º día:* Testosterona: 448 pg/ml. ACTH: 13 pg/ml. SDHEA < 30 μg/dl. Androstendiona: 193 ng/ml. Cortisol basal: 5 μg/ml. 17-OH Progesterona: 32,8 ng/ml. *2 meses:* Testosterona: 119 pg/ml. ACTH 69 pg/ml. SDHEA: < 30 μg/ml. 17-OH-Progesterona: 9,8 ng/ml. Cortisol basal: 1,8 μg/ml. ***Cariotipo:*** (46,XX) Normal. Ionograma y función renal normales. ***Ecografía abdominal:*** Genitales femeninos internos normales.

Discusión. Los genitales ambiguos constituyen una causa frecuente de consulta endocrinológica, constituyendo una urgencia vital social, psicológica y administrativa. La causa más frecuente de seudohermafroditismo femenino es la hiperplasia suprarrenal congénita. No obstante, no deben olvidarse otras etiologías de origen materno como el caso que presentamos, en el que la virilización es debida a un tumor ovárico (T. de Brenner) extraordinariamente infrecuente como productor de virilización.

DENSITOMETRÍA ÓSEA EN PACIENTES TRATADAS CON ANÁLOGOS DE GnRH POR PUBERTAD PRECOZ

E. Blarduni*, G. Ríos**, P. Martul***
Servicio de Pediatría. *Hospital de Zumárraga. **Servicio de Medicina Nuclear y ***Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Cruces. Baracaldo. Bizkaia.

Introducción. Los esteroides gonadales aumentan el contenido mineral óseo que tiene lugar durante la pubertad. La deprivación estrogénica durante esta fase de la vida conlleva una osteopenia que se hace clínicamente manifiesta en la mujer adulta. En este estudio se ha investigado la posibilidad de una disminución de la masa ósea en pacientes diagnósticadas de pubertad precoz (PP) que habían recibido un análogo de GnRH (GnRHa) utilizando densitometría ósea (DMO).

Material y métodos. Se han estudiado 14 mujeres que fueron diagnosticadas de PP verdadera idiopática y tratadas con GnRHa durante 1,2 a 5,4 años (× = 2,5). En el momento de la realización de la DMO el rango de edades se extendía de los 16 a los 21 años. La supresión de GnRHa tuvo lugar entre 4,1 y 10,9 años antes. No sufrieron enfermedades intercurrentes y tanto su alimentación como ejercicio fisico fueron los habituales. Análisis de bioquímica general y PTHi fueron normales.

La DMO se realizó con un densitómetro óseo tipo Hologic, estudiando los cuerpos vertebrales L – II, L – III y L – IV en posición anteroposterior y en cuello de fémur.

Resultados. Se han comparado los resultados obtenidos con una población de características similares de Cataluña (Carrascosa y cols. 1994) sin encontrar diferencias significativas entre los pacientes y los controles normales. Tampoco fueron significativas las diferencias entre unas y otras pacientes.

Conclusión. Se precisan estudios más amplios y de mayor duración, pero con los datos presentados se puede deducir que la intervención fármacológica con GnRHa, frenando la secreción estrogénica en edades tempranas y con la posterior presencia de una pubertad espontánea, no ha afectado el grado de masa ósea a una edad en la que se alcanza el nivel máximo.

Estudio parcialmente financiado por ASINFE.

HIPERANDROGENISMO MIXTO: SUPRARRENAL Y OVÁRICO EN EL PERIODO PERIPUBERAL COMO CAUSA DE PUBERTAD TEMPRANA

C. Luzuriaga, M.J. Alonso
Unidad Endocrino-Infantil. Hospital Universitario Valdecilla. Santander.

La pubarquia precoz indica "hiperandrogenismo", difícil diferenciar precozmente el origen suprarrenal y/o ovárico, la telarquia indica pubertad dependiente de gonadotropinas, pubertad precoz central (PPC). Presentamos 2 casos con pubarquia precoz (< a 8 años), con hiperandrogenismo mixto, la participación suprarrenal se confirmó con la alteración genética y la ovárica por los valores hormonales tras Leuprolide y con Dexametasona(Dx). El pico de LH y FSH tras LHRH confirma la PPC.

Parametro	Caso 1	Caso 2
Peso al nacer (kg)	2,900	2,600
Edad 1.ª consulta (EC)	8,3	9,4
E. ósea 15 consl. (E0)	10,5	11
ClinicaPubarquia 7 años	Pubar + Telarq.	
EC-EO inicio trat.	10,3-11,6	11,2-12
Hirsutismo (Ferriman)	> 15	> 15
Pico LH μU/ml	15,9	8,8
PICO FSH μU/ml	12,9	4,4
Cociente LH/FSH	1,23	2
DHEA-S ng/ml (Inicial)	1.064 y 1.650	510 y 610
17-OH basal ng/ml	2,57 y 1,5	4,2 y 5,3
17-OHng/ml 60' ACTH	12,5 y 9,0	9,0 y 9,2
17-OH tras 2 días Dx	0,3	0,3
17-OH Dx y Leuprolid.	2,1	5,2
Androstend. Dx/Leupr.	0,7/2,4	0,3/1,6
Estradiol basal/ Leup.	39/160,7	66,8/578,3
LH basal / Leuprolide	2,5/17,5	1,7/6,4
FSH basal /Leuprod.	3,4/23,6	2,8/9,3
Ecografía (ovarios)	Normal	14-13 c.c
Genética (21-OH)	Mutación Arg356 Trp	Delección
Pubertad Inicio trat.	S3 y P4	S3 y P4
SDS talla	De + 0,1 pasa + 0,9	−0,2 pasa + 0,2
Tratamiento	Análogo GnRH	Hidrocortisona

Conclusiones. El hiperandrogenismo ovárico funcional puede tener una expresión en el periodo peripuberal y la estimulación androgénica continuada puede estimular el gonadostato con desarrollo de pubertad precoz central. Los marcadores son la pubarquia precoz y la 17-OH.

VALORACIÓN CLÍNICO-ANTROPOMÉTRICA DE LAS PUBERTADES ADELANTADAS

M.A. Martín Rodríguez, A. Hernández Alberca, J. Prieto Veiga, E. Álvarez Aparicio, M.S. González Garcia, J Cedeño Montaño
Unidad de Endocrinología pediátrica. Hospital Universitario de Salamanca.

Consideramos pubertades adelantadas (PA) los casos de niñas con desarrollo mamario después de los 8 y antes de los 9 años.
Material y métodos. Se estudian 28 niñas. Grupo I-23 niñas con evolución espontánea de su pubertad. Grupo II-5 niñas a las que por diversas circunstancias se frenó la pubertad. Los datos analizados se exponen a continuación (se refieren valores medios de la casuística analizada).
Resultados. Grupo I –edad de consulta– 9,06 años (EC). Antecedentes familiares (AF) recogidos en 13 casos. Valoración inicial de la talla + 1,62 D.E. (+ 0,2 + 3,7 DE). La talla final o el último pronóstico (TF) – 162 cm (155-176,9 cm). Talla de las madres (TM) – 157,5 (149-187 cm). Talla diana (TD) –155,5 (151,8-168,5 cm). Cociente EO/EC inicial 1,16. las niñas que tuvieron menarquia lo hicieron con una edad de 10,63 años (10,2-11,1 años) y sus madres 11,8 años (10,8-12,8 años). Grupo II (EC) 8,22 años, AF-2. Talla en primera consulta + 0,7 DE (– 1,2, + 2,1 DE). Pronóstico de talla inicial 157,5 cm (152,8-164 cm). TF-158,7 cm (151,6-166,3 cm). TM-161,1 (156,9-167,5 cm). TD-159,4 (156,9-166 cm). Cociente EO/EC varió con el tratamiento de 1,18 a 1,02.
Discusión y conclusiones. Hay incidencia amplia de AF en PA. Las niñas con PA acuden con tallas y EO avanzadas para evolucionar a una talla que se corresponde con la media de la población y con mejoría final de la TM y TD; la menarquia también se adelanta. Las pocas niñas que fueron frenadas, aunque su pronóstico de talla final mejora ligeramente, su talla definitiva es inferior a la TM y TD. La talla final no parece beneficiarse por el tratamiento.

SÍNDROME DE CRECIMIENTO NORMAL SIN HORMONA DE CRECIMIENTO

C.J. del Valle Núñez[1], A.L. Gómez-Gila[1], L. Audí Parera[2]
[1]H.I.U. Virgen del Rocío. Sevilla. [2]H.I.U. Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. Se han descrito casos de crecimiento normal o incluso excesivo en niños con déficit de GH por diferentes causas (craneofaringioma, tumores hipotalámicos, displasia septo-óptica). Comunicamos el caso de un niño con hipoplasia pituitaria y déficit de GH combinado que muestra una curva de crecimiento por encima del P_{50} de la talla genética (Gráfico I).
Caso clínico. Varón de 7 años que consulta con 8 meses de vida por hipogenitalismo y crisis sugestivas de hipoglucemia. A la exploración mostraba un acúmulo moderado de panículo adiposo, la longitud era normal (70,1 cm SDS = – 0,5), así como el peso (9,1 kg), evidente hipogenitalismo (longitud pene = 1 cm, perímetro 3 cm). Resto sin hallazgos patológicos valorables.

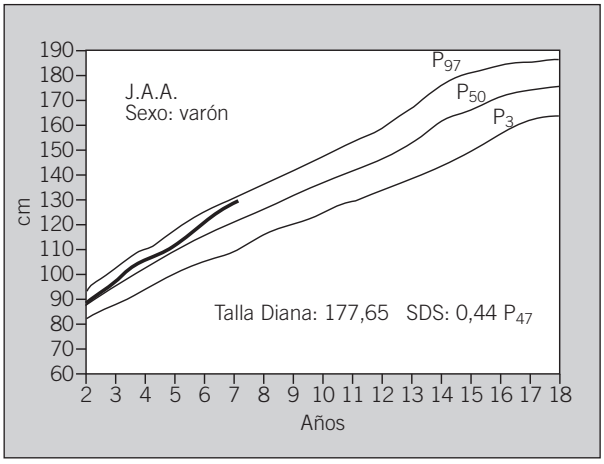


TABLA I. **Datos hormonales**

	Basal	Pico	V. Normales
GH ng/ml	0,9	1,9	
LH UI/l	0,2	0,2	
FSH UI/l	0,2	0,2	
TSH μU/ml	2,5	27,7	
ACTH pg/ml	17		
PRL ng/ml	13,6	19,2	
IGF-I ng/ml	23		265 ± 207
IGF-I libre ng/ml	0,7		0,32 ± 0,13
IGFBP-3 mgr/l	0,78		3 2 ± 1,2
SAL μg/ml	2,18		14,27 ± 6 06
SAL libre μg/ml	0,58		9,67 ± 4,93
T_4L ng/dl	0,44		
Cortisol μg/dl	1,7		

TABLA II. **Resultados de la capacidad estimuladora de proliferación celular**

Suero (10%)	Condrocitos	Fibroblastos
Paciente	9.855%	3.410%
Control	11.277%	4.381%

Determinaciones hormonales: Confirman un déficit de GH, IGF-1, SAL e IGFBP-3, combinado con otros déficit de hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis (tabla I).

IRM: Neurohipófisis ectópica con hipoplasia pituitaria.

El estudio *in vitro* de la capacidad estimuladora de proliferación celular del suero del paciente frente al de un niño prepuberal con crecimiento normal, en dos sistemas celulares humano, demuestra la capacidad estimuladora de proliferación celular del suero del paciente (tabla II).

Conclusiones. A pesar del déficit de secreción de GH y de las muy bajas concentraciones de IGF-I, SAL e IGFBP-3 en sangre periférica, el suero del paciente parece contener alguna/s proteína/s distinta/s del IGF-I y con capacidad estimuladora de la proliferación celular que *in vivo* permite/n mantener un crecimiento óptimo.

Agradecimiento: Al Dr. Argente Oliver por las determinaciones de IGF-I, SAL e IGFBP-3.

DOS CASOS DE ACONDROPLASIA CON LA INFRECUENTE MUTACIÓN 1138G-C (FGFR3). DIAGNÓSTICOS FAMILIAR Y PRENATAL

B. Ezquieta[1], E. Cueva[1], I.G. Casado[2], J.M. Varela[1], A. Oliver[2], S. Fernández[2], F. Rubio[2], P.G. Gancedo[1], R. Gracia[2]

Servicios de [1]Bioquímica y [2]Endocrinología Pediátrica. Hospital La Paz. Madrid.

La acondroplasia es una enfermedad autosómica dominante debida en el 80% de los casos a una mutación *de novo* del gen del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3). Esta alteración se localiza en la región transmembrana y se debe, en la práctica totalidad de los casos, al cambio 1138G-A que da lugar al cambio de aminoácido Gly380Arg; como se ha podido demostrar en todos los estudios realizados hasta el momento, incluida la población española (Ezquieta y cols. 1999 *Med Clin* 112, 290-293). El proceso molecular, que da lugar a esta elevada frecuencia para un cambio concreto en la secuencia de DNA producido *de novo*, no parece ser la conversión génica por la existencia de un seudogén, sino más bien la existencia de una "posición caliente" altamente susceptible a mutar o "hot spot". Este cambio concreto G-A podría explicarse por una desaminación de la secuencia CpG metilada.

En esta comunicación presentamos dos casos de acondroplasia que presentaron la infrecuente mutación (1-2%), no atribuible al mecanismo anteriormente citado, 1138G-C. Uno de ellos perteneciente a nuestro Hospital y otro que nos fue remitido, para diagnóstico familiar y prenatal, desde un laboratorio de Barcelona. En ambos casos el estudio del caso índice se realizó sobre DNA extraído de leucocitos. El estudio del DNA parental puso de manifiesto que la alteración se había producido *de novo*. El diagnóstico prenatal, en la segunda familia, se realizó sobre amniocitos cultivados. En todos los casos el análisis se realizó mediante secuenciación directa (PCR-ABIPrism 310).

Es importante señalar que el estudio estándar de acondroplasia mediante PCR y análisis de restricción (Sfc I) es negativo en estos pacientes, y no detecta la mutación. Fenotípicamente, los pacientes son idénticos a los que presentan el cambio clásico, lo que es obvio si tenemos en cuenta que en ambos casos el cambio al nivel de la proteína es el mismo, Gly380Arg. Estos dos casos de acondroplasia suponen, en el conjunto de casos estudiados por nosotros (n = 14), un bajo porcentaje (14%), presentando el resto de pacientes el cambio 1138G-A.

RETRASO DE CRECIMIENTO Y ESTADO NUTRITIVO EN NIÑOS INGRESADOS EN UN "CENTRO DE ACOGIDA"

J. Bel, A. Natal, M.L. Granada*, F. Cachadiña

Serveis de Pediatria y *Bioquímica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.

Introducción. El retraso de crecimiento asociado a maltrato y/o abandono infantil es todavía una entidad presente en las sociedades desarrolladas. Los mecanismos del retraso y la influencia del estado nutritivo en este retraso y en su recuperación son motivo de controversia. Nuestro estudio analiza la incidencia de retraso de crecimiento y el estado de nutrición en un grupo de niños ingresados en un Centro de Acogida.

Metodología. Estudio de 31 niños (16 varones y 15 niñas) ingresados a lo largo del año 1999 en el Centro de Acogida Estels de la Generalitat de Catalunya. Los motivos del ingreso fueron maltrato, abandono y/o desamparo. La edad media de los niños fue de 5,1 ± 2,7 años, con un rango de 1 año y 6 meses a los 11 años. Todos los niños estudiados presentaban un estadio puberal 1 de Tanner. El análisis auxológico comprende talla, peso y IMC al ingreso y alta del Centro. El estudio hormonal incluye determinaciones de IGF-1, IGFBP-3, GHBP y leptina al ingreso. Se descartan los niños con patología específica que condicione retraso de crecimiento.

Resultados. Peso al ingreso (DE): media: –0,36 ± 1,07; peso < –2DE: 2 niños (6%).

Talla al ingreso (DE): media: –0,66 ± 1,08; talla < –2DE: 4 niños (12%).

Talla al alta (DE): media: –0,7 ± 1,03; talla < –2DE: 3 niños (9%).

IMC al ingreso (DE): –0,19 ± 1,18; IMC < –2DE: en ningún niño.

IGIF-1 (ng/dl): 126,01 ± 63,02; IGF-1 (DE): –0,10 ± 0,97; (n = 31).

IGFBP-3 (mg/ml): 2,46 ± 0,6; IGFBP-3 (DE): 0,62 ± 1,0; (n = 31)

GHBP (%): 20,7 ± 5,3; (n = 24).

Leptina (ng/ml): 3,83 ± 1,26; (n = 27). Varones (n = 13): 3,60 ± 1,31; niñas (n = 14): 4,05 ± 1,21.

Correlaciones significativas(Spearman):

IGF-I/peso: r = 0,67, p < 0,001; IGF-I/talla: r = 0,62, p < 0,001.

IGF-I/IGFBP-3: r = 0,42, p = 0,01.

IGFBP-3/peso: r = 0,49, p = 0,004; IGFBP-3/talla: r = 0,50, p = 0,004.

GHBP/IMC: r = 0,45, p = 0,02; Leptina /IMC: r = 0,57, p = 0,002.

Conclusiones. *1)* El 12% de los niños ingresados en el Centro de Acogida presentan talla baja al ingreso. *2)* La desnutrición no es una causa habitual del retraso de crecimiento presentado por estos niños.

EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LA MASA ÓSEA (CORTICAL Y DIÁMETRO DIAFISARIO METACARPIANOS) DE LA POBLACIÓN ARAGONESA NORMAL DE 0 A 17 AÑOS

M. Ruiz Echarri*, C. Rueda*, J.L. Labarta*, **, E. Mayayo*, **, S. Martínez**, A. Ferrández*, **

*Centro A. Prader. **Unidad Endocrinología Pediátrica. H. Infantil Miguel Servet. Zaragoza.

La masa ósea (MO) o cantidad de tejido óseo está sometida a influencia multifactorial (genética, nutricional, ambiental...) que puede modificarse de modo importante y tiene una evolución vital por lo que se precisan valores de referencia. Con este propósito se ha estudiado anualmente la MO de 263 niñas/os-adolescentes de ambos sexos desde los 6 meses hasta los 17 años de edad, mediante la medida, con una lupa de 8 aumentos, del espesor de la cortical (C) y del diámetro diafisario (D) de los metacarpianos II, III y IV en la Rx de mano izquierda practicada el día del cumpleaños (± 15 días), en el mismo Hospital, con la misma técnica, según el método descrito por Garn y utilizado por Bonnard.

Resultados. *Cortical:* La C de mujeres y de varones es igual al año de edad, mayor en las mujeres de 2 a 6 y de 11 a 14 años pero a los 16 de nuevo es mayor la de los varones. *Diámetro:* El D de las mujeres siempre es menor que el de los varones. *Incrementos:* La C crece en las mujeres 4 y 1/2 veces con un pico de masa ósea (PMO) a los 2 años de 26% y otro a los 12 años de 14% pero disminuye a los 17 años –1,1%. La C de los varones se multiplica por 5 y 1/2 veces con un PMO a los 2 años de 23% y otro a los 14 años de 13% y a los 17 el incremento es 0. El D en ambos sexos sólo se duplica y no acelera en pubertad. *PMO y Pubertad:* El PMO tiene relación con la pubertad. En las mujeres es a los 12 años, medio año antes de la menarquia (12,6 ± 0,9 años); en los varones se corresponde con la máxima velocidad de crecimiento (13 a 14 años) y el volumen testicular 8 y 10 cc (13 y 14 años). *Comparativamente con la MO* de *la población zuriquesa* la C de la población femenina aragonesa es superior especialmente de los 13 a 15 años. En los varones sólo se observa una diferencia superior de los 14 a los 16 años. Respecto al diámetro es inferior el de los varones aragoneses y similar el de las mujeres.

EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LOS PARÁMETROS NUTRICIONALES DE LA POBLACIÓN ARAGONESA NORMAL (A) DE 0 A 17 AÑOS

C. Rueda*, S. Ruiz**, M. Ruíz-Echarri*, J.I. Labarta*, E. Mayayo*, **, C. Labena*, A. Ferrández*, **

*Centro A. Prader. **Unidad Endocrinología Pediátrica. H. Infantil Miguel Servet. Zaragoza.

Para evaluar el estado nutricional de una población correctamente conviene disponer de estándares propios. Se han evaluado anualmente (fecha de cumpleaños ± 15 días), desde el nacimiento a los 17 años de edad, el peso (P) (báscula Seca), los pliegues grasos tricipital (PT) y subescapular (PS) (compás Holtain), perímetro del brazo (PB) y el índice de masa corporal (IMC):peso/talla^2, en 332 niños/as-adolescentes. Se expresan media, desviación típica y percentiles. Para los PT y PS se calcula la diferencia de la media entre dos años consecutivos (DI). Se ha estudiado la correlación del P con: el PT, el PS y el PB y del IMC con el PT y el PS. Los resultados se comparan con los de los estudios europeos de Tanner (Londres: L), Sempé (París: P), Karisberg (Estocolmo: E), Prader (Zürich: Z).

Resultados. *Mujeres:* Las A nacieron con 200 g menos que las europeas, pero luego pesan hasta 7 kg más que las P a los 12 años. El IMC aumenta 37% durante el 1.º año y 23% a lo largo de los 15 siguientes. *PT:* Un pico al año y otro a los 6 años. *PS:* Un pico al año y otros dos a los 9 y a los 12 años. *PB:* Sendos picos al año de 4,8% y entre los 10 y los 12,1%/año. *Varones: Peso:* Los A pesan menos al nacer pero más al final, + 6,5 kg de promedio. *El IMC* sube 38% el 1.º año y 21% durante los 15 siguientes. *PT:* Un pico al año y otro a los 6 años. Disminución desde los 13 años. *PS:* Un pico al año y otro a los 10 años. De los 11 a los 16 sólo aumenta 1,1 mm. *PB:* Un pico al año (5,2%) y otro a los 11 (1,3%). En ambos sexos todas las correlaciones son muy fuertes (r = 0,9).

Comentarios. Los incrementos más relevantes de los parámetros estudiados acontecen durante el primer año y a lo largo de la pubertad. La población A que nace con menos peso finaliza con peso superior, a excepción de las mujeres L y E. Los pliegues grasos de la población A son superiores a los de la población E y Z durante la prepubertad.

EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LA TALLA, VELOCIDAD DE CRECIMIENTO Y PERÍMETRO CEFÁLICO DE LOS NIÑOS-AS ADOLESCENTES ARAGONESES NORMALES (A) DE 0 A 17 AÑOS DE EDAD

C. Rueda*, P. Medrano**, M. Ruiz-Echarri*, J.I. Labarta*, **, E. Mayayo*, **, C. Labena*, A. Ferrández*, **

*Centro A. Prader. **Unidad Endocrinología Pediátrica. H. Infantil Miguel Servet. Zaragoza.

Para evaluar adecuadamente el crecimiento y desarrollo son necesarios estándares de la población autóctona. Con este objetivo han sido medidas anualmente (fecha del cumpleaños ± 15 días) la talla y el perímetro cefálico (PC) de 332 niños/as-adolescentes desde el nacimiento hasta los 17 años, a las 10 hs a.m., mediante el estadiómetro Harpenden para la longitud-talla y una cinta semirrígida para el PC. La ganancia de talla se expresa en velocidad de talla (cm/año). Los resultados se expresan en media, desviación típica y percentiles. Se compara la media de longitud-talla al nacer, al inicio de la pubertad y a los 17 años con la de los

estándares longitudinales de Tanner (Londres), Sempé (París), Prader (Zürich).

Resultados. *En las mujeres*, correlación fuerte de talla y PC (r = 0,9). El pico de talla de 11 a 12 años (6,3 ± 1,6) y el de PC de 10 a 11 años (0,85 ± 0,5). *En los varones* correlación fuerte de talla y PC (r = 0,8). El pico de talla de 13 a 14 años (7,03 ± 2,2) y el de PC de 11 a 12 años (0,66 ± 0,4). Incrementos de talla aragonesa: prepuberal mujeres (92 cm); prepuberal varones (100,4 cm); puberal mujeres (20,5 cm); puberal varones (23,5 cm).

Comentario. El menor incremento puberal de la talla aragonesa respecto a otros estudios longitudinales causaría una talla definitiva ligeramente inferior a la de otras poblaciones europeas.

EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LA MADURACIÓN ÓSEA DE LA POBLACIÓN ARAGONESA NORMAL DE 0 A 17 AÑOS DE EDAD

M. Ruiz Echarri*, C. Rueda*, J.L. Labarta*, **, E. Mayayo*, **, A. Ferrández*, **

*Centro A. Prader, DGA. **Unidad Endocrinología. H. Infantil Miguel Servet. Zaragoza.

La maduración ósea, edad ósea (EO), depende de múltiples factores destacando los endocrinos durante la pubertad. Es diferente según la población y el método empleados y de aquí la necesidad de contar con estándares propios con objeto de averiguar el método más adecuado para nuestra población. Se ha estudiado anualmente la EO de 288 niñas/os-adolescentes de ambos sexos desde los 6 meses hasta los 17 años de edad, sobre la Rx de mano izquierda hecha el día del cumpleaños (± 15 días), en el mismo Hospital, con la misma técnica, según los métodos de Greulich-Pyle (GP) y de Tanner-Whitehouse 2-RUS (TW2).

Resultados. *En las mujeres*, por el método GP la EO está adelantada respecto a la edad cronológica (EC) un máximo de 0,7 años a los 14 y 15 años. Por el método TW2 no se observan diferencias respecto a la EC hasta los 8 años pero a partir de los 9 la EO aragonesa comienza a adelantarse hasta un máximo de 1,5 años a los 14 años. *En los varones,* por el método GP, las diferencias con la EC son casi nulas aunque se observa un discretísimo retraso (no superior a 0,2 años) hasta los 8 años y un ligero adelanto de solo 0,4 años a los 17 años. Por el método TW2 las diferencias son oscilantes pero escasas en la pre-pubertad: 1,7 años al año y 5,5 años a los 6 años de EC. De los 11 a los 17 años se observa adelanto de la EO próximo al año, con un máximo de 1,5 años a los 16 años.

Comentarios. La EO de la población aragonesa está mucho menos adelantada con el método GP que con el método TW2.

Conclusiones. El método GP es más adecuado para nuestra población que el TW2. Diferencias étnicas, generacionales y socio-económicas intervienen en la maduración ósea.

CURVAS DE CRECIMIENTO FETAL DE RECIÉN NACIDOS EN LA COMUNIDAD DE ARAGÓN

J. García-Dihinx*, A. Ferrández*, J.I. Labarta*, A. Romo**, J.J. Tobajas**

*Unidad de Endocrinología, **Unidad de Medicina Fetal. Hospital Materno-Infantil Miguel Servet. Zaragoza.

Objetivo. La elaboración de unas curvas actualizadas de crecimiento fetal, según sexo y edad gestacional, basadas en la metría del Peso, Talla y Perímetro Craneal de los recién nacidos en la Comunidad de Aragón, que sirvan de valor de referencia para los niños nacidos en esta Comunidad.

Material y métodos. Formado por alrededor de 7.000 recién nacidos vivos, con edades gestacionales comprendidas entre las 25 y 42 semanas, medidos de forma prospectiva entre febrero de 1999 y febrero de 2002. La medición del peso, talla y P-cefálico se recogen según las recomendaciones de la FIGO. Entre los criterios de exclusión figuran: las malformaciones congénitas y/o genéticas, las gestaciones múltiples (se recogen aparte para unas tablas de embarazos múltiples, cada vez más frecuentes hoy en día) y la edad gestacional dudosa. Así mismo, recogemos mediciones de otros segmentos corporales y analizamos factores maternos y placentarios que puedan influir en el crecimiento fetal. Hasta el momento, disponemos de datos de 2.822 recién nacidos: 1.427 niños y 1.395 niñas, con los que avanzamos unas curvas boceto de lo que serán la definitivas.

Resultados. Se presentan unas tablas y curvas de crecimiento fetal, por el momento sólo provisionales, a la espera de terminar el estudio y disponer de las curvas definitivas.

Conclusiones. Existe la necesidad actual de disponer de unos nomogramas propios actualizados y representativos de la población en que van a ser aplicados. Estas curvas servirán de valor de referencia local para el depistaje precoz del CIR y para establecer comparaciones con el crecimiento fetal de otros países o comunidades. Así mismo esta recogida de datos sirven para una posterior elaboración de unas tablas de crecimiento fetal en fetos con crecimiento intrauterino retardado.

RELACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS EN LOS GENES DEL RECEPTOR DE LA VITAMINA D, COLÁGENO Ia1 Y RECEPTOR DE ESTRÓGENOS CON LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TUMORES ÓSEOS

E. Ruza Paz-Curbera, L. Sierrasesúmaga Ariznabarreta, E. Sotillo Piñeiro*, M. Zalacaín Díez*, C. Azcona San Julián, A. Patiño García*

*Laboratorio de Pediatría. Departamento de Pediatría. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona.

Resumen. La DMO es un rasgo fenotípico codificado por numerosos genes que contribuyen individualmente al fenotipo final. Entre estos genes, destacan el receptor de la vitamina D (VDR), el receptor de estrógenos (ER) y el Colágeno-Ia1, y se ha demostrado que el genotipo para determinados polimorfismos de estos genes puede codificar tanto la DMO de un individuo como su pérdida y hasta su talla final.

Objetivos. *1)* Caracterizar los polimorfismos de los citados genes en un grupo de pacientes pediátricos con tumores óseos. *2)* Relacionar los genotipos detectados con la DMO. *3)* Valorar el efecto de los tratamientos antitumorales sobre la DMO.

Material y métodos. Se obtuvo ADN de sangre periférica de 111 pacientes pediátricos con tumores óseos (63 osteosarcomas, OS y 48 sarcomas de Ewing, ES) y de 88 niños sanos y se analizaron, mediante endonucleasas de restricción, los siguientes polimorfismos: gen VDR-Fok I, Apa I y Taq I, gen Colla1-Msc I y gen ER-Pvu II y Xba I. La determinación de DMO se ha realizado mediante DEXA en 33 pacientes con un tiempo medio de remisión de su enfermedad de 5,65 años.

Resultados y discusión. La distribución de genotipos y frecuencias alélicas para cada uno de los marcadores no difieren

entre el grupo control y los pacientes, excepto en el grupo de los OS, en que se encontró una frecuencia incrementada del genotipo heterocigoto Ff (gen VDR) (61,9%) frente a los individuos sanos (43,4%) (p = 0,026). La DMO en los pacientes con cáncer es menor que la de los individuos del grupo control. Esta menor DMO es menos acusada en OS portadores del genotipo Ff respecto a los OS homocigotos para este marcador (FF o ff) (p = 0,049). El genotipo bbaaTT, que ha sido asociado con mayor DMO, se relaciona igualmente en nuestra serie con mayor DMO en OS.

Conclusiones. Los pacientes con tumores óseos en remisión presentan una menor DMO. Los pacientes afectados de OS presentan una frecuencia incrementada del genotipo Ff del gen VDR, que se asocia con menor DMO respecto a los OS homocigotos FF o ff. Parece existir asociación entre el genotipo bbaaTT y una mayor de DMO en OS.

VALORACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO) EN PACIENTES AFECTADOS DE TUMORES SÓLIDOS MALIGNOS EN REMISIÓN

C. Azcona San Julián, S. Raggio Pérez, P. Fiz Sánchez, J. Gimeno Ballester, E. Ruza Paz-Curbera, J. Boan García*, L. Sierrasesúmaga Ariznabarreta

Departamento de Pediatría y Servicio de Medicina Nuclear*. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

Introducción. Cada vez es mayor el número de pacientes supervivientes de un proceso tumoral maligno y, por tanto, aparecen a largo plazo diversos efectos secundarios al tratamiento, siendo la osteopenia un hallazgo frecuente en estos pacientes.
Objetivos. *1)* Valorar el estado de mineralización ósea en pacientes en remisión de tumores sólidos malignos. *2)* Comparar dos métodos de determinación de la DMO en este grupo de pacientes (DEXA y osteosonografía).
Material y métodos. Se estudian 53 pacientes (M:24; V:29) en remisión de tumores sólidos malignos (22 osteosarcomas, 13 sarcomas de Ewing, 6 linfomas, 11 otros tumores). Los resultados se expresan como M (IC); media (intervalo de confianza). Las determinaciones de DMO se han realizado mediante DEXA (Dual-Energy-X ray Absortiometry, HOLOGIC QDR 4500 Elite, Hologie, Woltham, MA) a nivel lumbar y osteosonografía (equipo DBM Sonic-1200), en la metáfisis distal de las falanges proximales del 2.º al 5.º dedos de la mano no dominante.
Resultados. La edad en el momento de la determinación de la DMO es de 16,5 (IC95%: 15,1;17,9). El tiempo libre de enfermedad es de 4,75 años (IC: 3,73-5,77). El índice de masa corporal es de 21,6 kg/m^2 (IC95%: 20,2; 23,0). La DMO lumbar (n = 44) es de 0,885 g/cm^2 (– 0,71 DS [– 0,42; – 1,01]). La DMO en las falanges (osteosonografía) (n = 35) es de 1966,37 m/s (vms) (1929,9; 2002,9). Las determinaciones de DMO mediante DXA y osteosonografía muestran una correlación estadísticamente significativa (n = 27; r = 0,71; p = 0,0001).
Conclusión. Los pacientes afectados de tumores sólidos malignos en remisión tienen una DMO ósea menor, determinada mediante dos métodos de medición diferentes que muestran una correlación significativa. La osteosonografía podría utilizarse en pacientes afectos de tumores como método de *screening* y seguimiento de la osteopenia.

DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN ADOLESCENTES DEPORTISTAS DE ALTO NIVEL Y BAILARINAS: EFECTOS DE LA NUTRICIÓN, EJERCICIO Y PUBERTAD

M.T. Muñoz[1], G. Garrido[2], M.T. García Álvaro[1], M. Chamorro[2], J. Pozo[1], V. Barrios[1], M. Buño[1], J. Argente[1]

Sección de Endocrinología. Hospital Niño Jesús[1]. Madrid. Instituto Nacional de Educación Física. Departamento Rendimiento Humano[2]. Madrid.

Introducción. La nutrición, el ejercicio y el desarrollo puberal tienen efectos diferenciados pero sinérgicos sobre la adquisición de masa ósea.
Objetivo. Analizar el efecto del ejercicio, el aporte nutricional y la pubertad sobre la densidad mineral ósea en diferentes áreas del esqueleto.
Sujetos y métodos. Se estudiaron 38 adolescentes: 12 gimnastas de rítmica, edad 15 ± 2 años (Grupo I); 19 bailarinas de ballet clásico, edad 15 ± 2 años (Grupo II) y 7 atletas de triatlon, edad 16 ± 1 años (Grupo III). Todas ellas realizaban ejercicio físico de > 18 horas a la semana. El aporte nutricional se estableció a partir del análisis de una encuesta nutricional de 5 días (Nutrionist IV®; San Bruno, CA). La DMO se obtuvo con un aparato Hologic 1000, cuantificándose el contenido mineral óseo [BMC (g)] y la densidad mineral ósea [BIVID (g/cm^2)] en tres zonas: a nivel de L2-L4, cadera y antebrazo derechos. El grupo control (Grupo C) lo formaron 37 adolescentes sanas de la misma edad y sexo. Se investigó en todas ellas la presencia o no de menarquia y la existencia o no de ciclos regulares.
Resultados. La DMO en los tres grupos estudiados, en L2-L4 y cadera (zonas de carga), fue similar al grupo control. Por el contrario, la DMO en antebrazo derecho (zona de no carga) presentó una disminución en los grupos I y II (p < 0,05) respecto al grupo control y grupo III. Las adolescentes con amenorrea primaria presentaron una disminución a nivel de las tres zonas estudiadas (p < 0,05) respecto a las adolescentes con ciclos regulares. El aporte nutricional de los grupos 1 y 11 mostró un aporte calórico adecuado para la edad y sexo, pero probablemente inadecuado para el ejercicio físico. Los aporte de calcio y vitamina D en el grupo II se encontraron reducidos (RDA) en el grupo I y sólo en vit. D en el grupo H.
Conclusiones. *1)* Las gimnastas de rítmica y bailarinas presentan alteraciones en el contenido mineral óseo, que podrían estar relacionadas con el bajo aporte energético, la baja ingesta de calcio y vitamina D y, sobre todo, con el hipoestrogenismo, dado que las alteraciones son especialmente importantes en las pacientes amenorreicas. *2)* La heterogeneidad en la afectación de distintas áreas del esqueleto, menor en las articulaciones que soportan carga, podría estar en relación con este efecto biomecánico directo.

ANÁLISIS DE LA BMC Y BMD EN NIÑOS CON DÉFICIT DE GH TRATADOS CON GH BIOSINTÉTICA

M. Molina Oya, R. Santana Delgado, J. Garrido García, J. Maldonado Lozano, J.M. Fdez García, E. Narbona López

Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada.

Introducción. El crecimiento se caracteriza por el aumento del número y tamaño de las células y su posterior diferenciación funcional. Los hipocrecimientos condicionan no sólo un inade-

cuado desarrollo en longitud del hueso sino también un deficiente depósito de mineral óseo. La GH promueve el crecimiento longitudinal del hueso así como aumenta la mineralización ósea.

Objetivo. Analizar si se produce incremento de la BMC y de la BMD en niños con déficit de GH tras la terapia hormonal sustitutiva.

Material y métodos. Se seleccionaron 33 pacientes con déficit idiopático aislado de GH excluyendo aquellos con anomalías del cariotipo, óseas, hormonales y/o metabólicas asociadas. Fueron 20 niños y 13 niñas con edades comprendidas entre 2,84 y 16,97 años (con una media de 11,23 años). Tratamiento con GH biosintética a dosis de 0,5-0,7 UI/Kg/semana administradas diariamente y vía subcutánea. Analizar la BMC y BMD) en tres momentos diferentes (antes, a los 4 meses y a los 12 meses de tratamiento con GH). Se utilizó el Hologic QDR 1000 midiendo la BMC y BMD mediante DEXA en vértebras lumbares (L2-L4).

Resultados. Nuestros pacientes presentaron tanto a los 4 como a los 12 meses valores de BMD prácticamente invariables con respecto a los constatados antes de iniciar el tratamiento, Los valores de BMC se incrementaron a los 4 meses pero dicho incremento no fue estadísticamente significativo. Los valores a los 12 meses de BMC eran similares a los registrados a los 4 meses.

Conclusiones. Por estudio densitométrico no se ha podido demostrar un aumento de la mineralización ósea tras un año de tratamiento con GH. Otros autores indican que se necesita más tiempo de tratamiento con GH para que aumenten significativamente la BMC y la BMD.

ANÁLISIS DE LAS VARIABLES ANALÍTICAS DEL TURNOVER ÓSEO EN LOS NIÑOS CON DÉFICIT DE GH TRATADOS CON GH BIOSINTÉTICA

M. Molina Oya, R. Santana Delgado, J. Garrido García, J. Maldonado Lozano, J.M. Fdez García, E. Narbana López

Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada.

Introducción. El crecimiento supone un aumento del número y tamaño de las células y su posterior diferenciación funcional. Los hipocrecimientos condicionan un inadecuado desarrollo en longitud del hueso y un deficiente depósito de mineral óseo. La GH promueve el crecimiento longitudinal del hueso y aumenta la mineralización ósea.

Objetivo. Analizar las variables analíticas referidas al metabolismo fosfocálcico e indicadoras del *turnover* óseo que modifican su concentración en sangre tras la administración de GH en niños con déficit de GH.

Material y métodos. Se seleccionaron 33 pacientes con déficit idiopático aislado de GH excluyendo aquellos con anomalías del cariotipo, óseas, hormonales y/o metabólicas asociadas. Fueron 20 niños y 13 niñas con edades entre 2,84 y 16,97 años (con una media de 11-23 años). Tratamiento con GH biosintética. Analizar variables analíticas (calcio, fósforo, 25-01-1 vit D, osteocalcina, fosfatasa alcalina) en momentos del estudio: antes del tratamiento, a los 4 y a los l2 meses de iniciar el tratamiento con GH. Las mediciones se realizaron con RIA.

Resultados. La GH no modifica la calcemia. En los 4 primeros meses de tratamiento se produce un discreto aumento de la fosforemia ($p < 0,05$) manteniéndose posteriormente los niveles de fósforo constantes. La 25-OH vit D desciende a los 4 y a los 12 meses de iniciar el tratamiento con GH ($p < 0,05$) hasta alcanzar cifras de normalidad. Los niveles séricos de osteocalcina aumentan significativamente a los 4 y 12 meses de iniciado el tratamiento ($p < 0,05$) hasta que alcanzan cifras de normalidad. La FAT y la FAO aumentan de forma estadísticamente significativa ($p < 0,01$) a los 4 y a los 12 meses del tratamiento. Correlacionando la FAT y el incremento de talle se encuentra una correlación estadísticamente significativa entre el incremento de FAT a los 4 meses de tratamiento y el incremento de talla a los 12 meses de tratamiento con GH.

Conclusiones. Las terapia con GH biosintética en niños con déficit de GH aumenta la concentración en sangre de osteocalcina, FAT y FAO. Este aumento estadísticamente significativo otorga a estas variables analíticas su condición ideal para valorar el *turnover* óseo. La FAT puede utilizarse como valor predictivo positivo ya que su incremento se correlaciona con un aumento en la velocidad de crecimiento.

RELACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO BSMI DEL GEN RECEPTOR DE LA VITAMINA D (VDR) Y LA MINERALIZACIÓN ÓSEA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

G. Martí Aromi M. García Ramírez, M. Gussinyé Canadell, D. Yeste Fernández, M. Albisu, Aparicio, E. Vicens Calvet, L. Audí Parera, A. Carrascosa Lezcano

Unidad Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. La diabetes mellitus tipo 1 (DM tipo 1) es una enfermedad crónica que presenta complicaciones a lo largo de su evolución, entre ellas se ha descrito la adquisición de un pico de masa ósea inferior a la población sana. No todos los pacientes con DM tipo 1 desarrollan una osteoporosis, la influencia de factores genéticos sobre la masa ósea, entre ellos el gen de VDR, nos podría destacar a estos pacientes susceptibles de presentar una menor mineralización ósea.

Objetivos. Relacionar el polimorfismo BsmI del gen VDR en pacientes afectados de DM tipo 1 con su estado de mineralización ósea a lo largo de su enfermedad.

Material y métodos. Determinación del genotipo de VDR para BsmI en 38 pacientes (F = 15, M = 23) afectados de DM tipo 1 controlados en el Servicio de Endocrinología Pediátrica. Cuantificación del contenido mineral óseo a nivel lumbar (L2-L4) mediante densitometría ósea.

Resultados. Tablas 1 y 2.

TABLA 1. **Esturido transversal**

Bsml	% (n = 38)	Edad 1	SDS DMO1	SDS IMC 1	evol. años	mcrAlb 1	Ca/cr o 1
BB	15,7 (6)	17,5	–0,29 ± 1,3	–0,9 ± 2,5	4	13 ± 13,7	0,17 ± 0,1
Bb	47,3 (18)	17,0	–0,78 ± 0,9	0,31 ± 1,3	9	7,6 ± 8,9	0,17 ± 0,1
bb	36,8 (14)	16,5	–0,45 ± 1,6	0,13 ± 1,0	9	4,7 ± 3,2	0,35 ± 0,4

TABLA 2. **Estudio longitudinal**

Bsml	% (n = 15)	Edad 2	SDS DMO 1	SDS DMO 2	evol.2 años	mcrAlb 2	Ca/cr o 2
BB	26,6% (4)	19	0,005 ± 1,5	–0,49 ± 1,2	8,7	7,5 ± 6,9	0,13 ± 0,05
Bb	40% (6)	17,5	–0,74 ± 1,2	–0,77 ± 1,1	11	5,5 ± 210	0,19 ± 0,07
bb	33,3% (5)	16,3	–1,594 ± 1,3	–1,80 ± 1,0	7,4	10,1 ± 5,7	0,20 ± 0,08

Conclusiones. Observamos en el grupo de DM tipo 1 con seguimiento longitudinal una mayor desmineralización ósea en el grupo con genotipo bb, a pesar de tener una evolución más corta de su enfermedad.

EFECTO DEL POLIMORFISMO BSM I DEL GEN RECEPTOR DE LA VITAMINA D SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN LA ANOREXIA NERVIOSA

G. Martí Aromir, M. García Ramírez, M. Gussinyé Canadell, D. Yeste Fernández, L. Audí Parera, A. Carrascosa Lezcano

Unidad Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. La anorexia nerviosa (AN) presenta su máxima incidencia entre la población prepuberal y puberal, situándose entre el grupo de patologías susceptibles de sufrir osteopenia en la edad adulta. Entre los componentes genéticos que determinan la masa ósea se ha demostrado la importancia del gen receptor de la vitamina D (VDR).

Objetivos. Evaluar la relación entre el polimorfismo BsmI del gen VDR y la masa ósea en una población afectada de AN.

Material y métodos. Dieciséis pacientes de sexo femenino afectadas de AN con edades comprendidas entre 11 y 18,8 años del área de Barcelona. Determinación del genotipo VDR para Bsml (BB, Bb o bb) obtenido de DNA de sangre periférica. Cuantificación del contenido mineral ósea a nivel lumbar L2-L4 mediante densitometría de rayos X de doble energía, Lunar DPX, al inicio, evolución y recuperación de la enfermedad.

Resultados. Distribución del genotipo BsmI: BB 31% (5), Bb 31% (5) bb 37% (6) (tablas 1 y 2).

Conclusión. Observamos una menor mineralización ósea en las pacientes con genotipo bb, sin ser estadísticamente significativa, al diagnóstico y a los dos años de seguimiento, teniendo más factores protectores frente a la pérdida de masa ósea (datos clínicos de mayor estrogenización: mayor tiempo de regla pre y postamenorrea y menor tiempo de amenorrea).

TABLA 1.

1.ª visita	SDS IMC	meses regla preamenorrea	meses amenorrea	SDS DMO	⇓ a peso (kg)
BB	–2,57 ± 1,1	39 ± 12,9	18,5 ± 5,8	–0,83 ± 1 7	15,6 ± 6,0
Bb	–1,98 ± 1,1	34 ± 19,5	7,7 ± 4,6	–0,43 ± 1,3	13,2 ± 1,6
bb	–2,14 ± 0,7	54 ± 16,7	6,5 ± 1,7	–1,79 ± 1,1	17,8 ± 5,6

ESTUDIO DE LA MASA ÓSEA (MO) Y DEL METABOLISMO ÓSEO EN ADULTOS CON DÉFICIT DE GH DE INICIO EN LA INFANCIA Y SU RELACIÓN CON LA COMPOSICIÓN CORPORAL

J.L. Labarta, S. Ruiz, P. Medrano, J.M. González López*, M. Ruiz Echarri, E. Mayayo, A. Fernández

U. de Endocrinología Pediátrica. *Servicio de Bioquímica. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza.

En adultos con déficit de GH de inicio en la infancia (ADGH-i) se describe una pérdida de masa ósea (MO) que lleva a la aparición precoz de osteoporosis.

Objetivo. Estudiar la masa ósea en ADHG-i, el metabolismo óseo y su relación con la composición corporal.

Material y métodos. 21 pacientes (8 mujeres (M) y 13 varones (V) con ADGH-i (2 selectivos y 19 múltiples) a una edad media de 27,31 (6,65 años). Densidad mineral ósea (DMO): Dexa lumbar. Metabolismo óseo: de formación: IGFI (ng/ml), IGFBP3 (mcg/ml), osteocalcina (ng/ml), péptido C terminal procolágeno tipo 1 (PICP ng/ml); de resorción: piridinio en orina (Pi nmol/mmol creat), hidroxiprolina en orina (OHP mg/24h), Composición corporal (impedanciometría): masa grasa (MG), masa magra (MM), % MG, leptina (ng/ml), peso (P), talla (T) e índice de masa corporal (IMC). Coeficiente de correlación de Spearman ($p < 0,05$).

Resultados. DMO (z score,): V: –1,4 (1,4); M: –1,41 (1,1). DMO (g/cm): V: 0,917 (0,18); M: 0,938 (0,09), IGFI: V: 57,7 (34,7); M 43,25 (31,2); IGFI SDS: V: –3,7 (0,37); M: –5,29 (0,5); IGFBP3: V: 1,91 (0,7); M: 1,61 (1,15); IGFBP3 SDS: V: –1,7 (0,5); M: –3,9 (2,3); Osteocalcina: V: 12,1 (4,8); M: 8,47 (6,9); PICP: V: 121,2 (77,1); M: 90,5 (41,3): Pi (V: 21,4 (7,8); M: 27,02 (15,2), OHP: V: 34,2 (11,38); M: 21,08 (11,5); MG: V: 19,2 (12,2); M: 13,4 (10,3); MM: v: 54,3 (11); M: 38,97 (4,8); %MG: V: 24,5 (12); M: 23,65 (12,3); Leptina: V: 14,7 (27,7); M: 13,89 (12,24); P. V: 71,24 (18,02); M: 51,07 (11,l); I: V: 165,2 (10,6); M: 150,8 (6,2); IMC: V: 25,6 (4,1); M: 22,5 (4,8). Correlaciones significativas de la MQ (DMO): Varones: con P (r: 0,67), T (r: 0,6), IMC (0,61) y PICP (r: –0,7). Mujeres: IGFI (r: 0,7); Pi (r: –0,8), MG (r: 0,77), leptina (r: 0,9), P (r: 0,9).

Comentarios. La MO se encuentra disminuida en ADGH-i en rangos de osteopenia. Los marcadores de resorción y formación ósea se encuentran dentro del rango de la normalidad a excep-

TABLA 2.

Último control	meses evolución	SDS DMO	Δ DMO	SDS IMC	Δ IMC	meses regla
BB	20,5 ± 12,9	–0,24 ± 1,3	+ 0,27 ± 0,8	–0,72 ± 1,0	+1,47 ± 0,7	2,6 ± 2
Bb	29,2 ± 21,0	–0,62 ± 1,2	–0,28 ± 0,4	0,3 ± 1,5	+1,5 ± 1,4	15 ± 20
bb	31 ± 12,1	–1,65 ± 0,9	+ 0,14 ± 0,7	–0,6 ± 1,2	+1,5 ± 0,8	17 ± 6,5

ción de la disminución importante de IGFI e IGFBP3. La MO está en gran medida determinada por la composición corporal del paciente.

DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y ENFERMEDAD DE GRAVES

J.A. Bermúdez de la Vega

Introducción. Los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 1 y sus familiares presentan mayor riesgo de desarrollar otras enfermedades autoinmunes organoespecíficas. Estas pueden aparecer después o antes del diagnóstico de la DM. El síndrome poliglandular autoinmune más frecuente en la edad pediátrica (tipo III A) se caracteriza por la asociación de tiroiditis linfocitaria crónica o, más raramente, enfermedad de Graves (EG) con DM tipo 1. Se presenta un caso poco habitual de asociación de DM tipo 1 y EG.

Caso clínico. Adolescente mujer de 17 años de edad. Antecedente personal de DM tipo 1 de 10 años de evolución en cuyo curso clínico destaca: regular control metabólico (HbA1c media el último año: 9,2%), lesiones de necrobiosis lipoídica en regiones pretibiales de 1 mes de evolución y régimen de insulinoterapia NPH/Lis Pro en 3 dosis. No antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes. A la edad referida de 17 años, se diagnostica de EG: síntomas y signos de tirotoxicosis; bocio difuso, simétrico, homogéneo, no doloroso; oftalmopatía infiltrativa; TSH ultrasensible abolida, T4 libre: 5,9 ng/dl (0,7-1,8); T3 total: 6,35 ng/ml (0,7-1,8) TSI: 170 u/L (n < 10), anti-TPO: 40 Ul/ml (N < 20), anticuerpos antitiroglobulina: negativos tiroglobulina: 517 ng/ml (N < 40).

Se instaura tratamiento con carbirnazol (0,5 mg/kg/día) y a las 5 semanas se añade Tiroxina (50 mcg/día), lográndose el control clínico de la enfermedad.

No hallazgos clínicos de otras enfermedades endocrinológicas. Otras determinaciones analíticas: anticuerpos antigliadina, antiendomisio, antiadrenales y antimúsculo liso negativos: vitamina B_{12} sérica 320 pg/ml (140-700) calcio sérico total 9,6 mq/dl fósforo sérico 4,2 mg/dl (2,5-4,5), PTH sérica: 16 pg/ml (14-21).

Conclusiones. La aparición de una enfermedad endocrinológica autoinmune obliga al despistaje de otros trastornos autoinmunes endocrinos y no endocrinos, durante su curso evolutivo.

DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1) EN LA PROVINCIA DE CÁCERES DE 0 A 13 AÑOS (I): INCIDENCIA CRUDA, ESTIMADA Y ESTANDARIZADA. EXHAUSTIVIDAD DE LAS FUENTES. COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS ESPAÑOLES Y MUNDIALES[a]

R.E. Lora Gómez, F.J Arroyo Diez, J. Barquero*, C. Feito**, F.M. Morales-Pérez*, J.J. Cardesa. Grupo de Epidemiología de DMID de Extremadura.

Pediatría. Complejo Hospitalario de Cáceres y Hospital de Plasencia**. *Endocrinología. Hospital Infanta Cristina de Badajoz.

Objetivos. Determinar la incidencia cruda y estandarizada de DM1 en niños de 0 a 13 años en la provincia de Cáceres. Determinar la exhaustividad de las fuentes de datos. Comparar las tasas encontradas con otros estudios.

Pacientes y métodos. Todos los casos de DM1 diagnosticados entre el 1/1/88 y 31/12/99 en niños menores de 14 años se recogieron retrospectivamente. Fuente primaria: archivos de alta hospitalaria y de consultas de Pediatría de los 4 hospitales públicos de la provincia; fuente secundaria: registros de asociaciones de diabéticos y fichas de reflectómetros comerciales. Grado de exhaustividad: método de captura-recaptura. Incidencia estandarizada: método directo (DIAMOND project). Comparación de tasas con otros estudios: comparación de intervalos de confianza obtenidos por la distribución de Poisson.

Resultados. Grado de exhaustividad del conjunto de fuentes: 99,2% (97,1% primaria, 73,9% secundaria). No se observó pérdida de exhaustividad en ningún año del estudio (mínima 98% en 1990), ni por áreas de salud (mínima 99%), ni por tamaño del núcleo de población (mínima 98% en área urbana). Se detectaron un total de 137 nuevos casos de DM1 durante el periodo de estudio (134 en la fuente primaria y 3 adicionales en las secundarias; 99 comunes). Incidencia observada: 16,8 casos/100.000/habitantes/año (14,1-19,8; IC95%), 17,1 (13,4-21,5) para varones, 16,4 (12,7-20,9) para mujeres. La incidencia estimada, en función de la exhaustividad, fue 16,9 (16,6-17,2). La incidencia estandarizada para la población mundial fue 16,5 casos/100.000 habitantes/año (12,11-221; IC95%), 16,8 (10,8-25,1) para varones y 16,2 (10,2-24,5) para mujeres. Estas tasas están en el rango de las observadas en el resto de estudios españoles y por encima de las de otros estudios del sur de Europa.

Conclusiones. La provincia de Cáceres tiene una elevada incidencia de DM1, aunque en el rango de lo observado en otros estudios españoles. La exhaustividad del registro fue muy elevada en todos los años del estudio y en todas las áreas geográficas y grupos demográficos de la provincia.

[a]Financiado con una beca de investigación (PRI.BS.98/32) de la Consejería de Sanidad y Consumo de la Junta de Extremadura.

INDICADORES DE ALTERACIÓN DE LOS MECANISMOS NEUROTRÓFICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON NEUROPATÍA DIABÉTICA ASINTOMÁTICA

N.M. Díaz-Gómez*, I. Rodríguez**[&], F. Abad[&], F. Barroso**, R. Pérez[&]

Dep. Pediatría **Fac. Medicina. *E.U. Enfermería y Fisioterapia. Universidad de La Laguna. [&]Complejo Hospitalario La Candelaria. Tenerife.

Para estudiar la relación entre signos iniciales de neuropatía diabética y factores de riesgo para esta complicación, se analizó una muestra de 35 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (17 varones, 18 hembras; rango de edad 8-16 años), en tratamiento con insulina, neurológicamente asintomáticos y sin complicaciones diabéticas. La detección de neuropatía se realizó empleando un termoestimulador de tipo Peltier, determinando los umbrales sensitivos cutáneos para frío, calor, y dolor por calor, en dos diferentes regiones anatómicas, dorso de la mano y del pie. Once sujetos sanos de similares características se utilizaron como controles. Se analizaron edad, género, peso, talla, estadio puberal (Tanner), edad de comienzo, duración de la diabetes, y concentraciones séricas de HbA_{1c} (HPLC), IGF-1 (RIA tras extracción con etanol), que es un factor de crecimiento con actividad neurotrófica, y de sus proteínas transportadoras IGF BP-3 (RIA) e IGF BP-1 (ELISA).

En los diabéticos se observó un incremento de los umbrales de sensibilidad como expresión de neuropatía, siendo las diferencias significativas, respecto a los valores obtenidos en el grupo control, para la sensibilidad calórica (2,5 ± 2,1 °C vs 1,2 ± 0.3 °C, p = 0,01) y dolorosa (42,7 ± 2,0 °C vs 41,5 ± 0,6 °C; p = 0,002) en el dorso de la mano. Los niveles de Hb A_{1c} se correlacionaban de forma positiva con la IGF BP-1 (r = 0,58; p = 0,0001) y negativa con el IGF-1 (r = 0,29; p = 0,04). También existían correlaciones significativas para el umbral doloroso en la mano respecto a las variables: duración de la diabetes (r = 0,44; p = 0,008), edad de inicio (r = 0,39; p = 0,02), y niveles séricos de IGI BP-3 (r = 0,57; p = 0,004).

La IGF BP-3 podría disminuir la biodisponibilidad del IGF-1 al competir en la unión a sus receptores tisulares, lo que explicaría la relación observada entre niveles de IGI BP-3 e hipoalgesia en los diabéticos estudiados y señala el posible papel de la IGF-1 en los mecanismos que conducen al inicio de la neuropatía diabética.

DIABETES MELLITUS TIPO 1. ESTUDIO GENÉTICO

C. Carles, F. Moreno, D. Planelles, I. Rausell, P. Terradez, S. Rometsch, V. Albiach

Hospital Infantil La Fe. Valencia.

Presentamos el estudio genético realizado en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 de edades comprendidas entre 11 meses y 12 años 8 meses (n = 44) y familiares de primer grado (n = 100).

Los anticuerpos específicos detectados en los pacientes han sido: IA2 53%; GAD 63%; ICA 56%.

Hemos estudiado los Ag. HLA clase II analizando la presencia de antígenos de susceptibilidad comparado con la población general según los datos del laboratorio de biología molecular (CT) de la Comunidad Valenciana.

Los resultados han sido los siguientes:

	Pacientes	Familiares	Poblacion general (CV)
DR3*	77,3%	62,0%	20,4%
DR4*	45,5%	29,0%	25,1%
DQB1 0201	81,2%	53,4%	44,3%
DQB1 0302	25,0%	19,3%	19,2%
DQA1 0501	79,2%	57,9%	44,7%
DQA1 03011	21,8%	11,4%	20,0%

*12 pacientes (27%) fueron DR3-DR4.

Todos los pacientes presentaban factores de riesgo excepto uno, en el que se identificó A 24 que en otras etnias se asocia significativamente con la DM tipo 1.

De 8 ocasiones en que los hermanos presentaban haplotipo idéntico al de los pacientes hasta el momento actual sólo uno de ellos ha desarrollado DM tipo 1.

El porcentaje de antígenos clásicamente protectores en los pacientes fue muy bajo y en ningún caso se ha hallado el DQB1 0602.

DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1) EN LA PROVINCIA DE CÁCERES DE 0 A 13 AÑOS (II): EVOLUCIÓN ANUAL DE LA INCIDENCIA, PATRÓN ESTACIONAL. DIFERENCIAS POR SEXOS, GRUPOS DE EDAD, ÁREAS GEOGRÁFICAS Y GRUPOS DEMOGRÁFICOS[a]

R.E. Lora Gómez, F.J. Arroyo Diez, J. Barquero*, J. Guillén**, F.M. Morales-Pérez*. Grupo de Epidemiología de DMID de Extremadura.

Pediatría. Complejo Hospitalario de Cáceres y Hospital D. Benito**. *Endocrinología. Hospital Infanta Cristina de Badajoz.

Objetivos. Determinar si se han producido cambios en la incidencia de DM1 en nuestra provincia en los últimos 12 años. Si existe un patrón estacional en el inicio de la enfermedad y si la incidencia de la misma es diferente en las distintas zonas demográficas. Estudiar las diferencias de incidencia por grupos de edad y sexo.

Métodos. Los casos de DM1 diagnosticados entre el 1/1/88 y 31/12/99 en niños menores de 14 años se recogieron retrospectivamente. Fuente primaria: archivos de afta hospitalaria y de consultas de Pediatría de los 4 hospitales públicos de la provincia; fuente secundaria: registros de asociaciones de diabéticos y fichas de reflectómetros comerciales. Las diferencias en la incidencia anual, grupos de edad y sexo y entre estaciones se evaluaron mediante el test de la Chi-cuadrado. El test de Kolmogorov-Smirnov se usó para estudiar las variaciones en el número de casos por meses y, la relación con la temperatura media anual mediante la correlación de Pearson.

Resultados. *Incidencia global:* varones 17,1 (13,4-21,5); mujeres 16,4 (112,7-20,9) [n.s.]. La incidencia específica por grupos de edad fue: 12.7/100.000 habitantes/año (8,8-15; I.C. 95%) de 0-4 años, 18,2 (13,7-23,7) de 5-9 años y 19,1 (14,11-19,8) de 10-13 años, observándose el pico de incidencia para varones en el grupo de 10-13 años (22,5) y en las mujeres en el grupo de 5-9 años (24,2; p < 0,05). La incidencia anual osciló entre 10,3 (1989) y 23,7 (1992), aunque las diferencias no fueron significativas. El número de nuevos casos fue significativamente mayor en otoño que en verano (p < 0,01), siendo más frecuente el debut en noviembre (p < 0,05). La relación entre número de casos y temperatura media mensual (r = –0,48) no fue significativa.

Conclusiones. La incidencia de DM1 en la provincia de Cáceres se ha mantenido estable en los últimos 12 años. No encontramos diferencias en la incidencia global entre sexos, aunque en niñas el pico de incidencia ocurrió más precozmente que en los varones. Se observó claramente un patrón estacional en el comienzo de la enfermedad (mayor frecuencia en otoño).

[a]Financiado con una beca de investigación (PRI.BS.98/32) de la Consejería de Sanidad y Consumo de la Junta de Extremadura.

DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y ARTRITIS CRÓNICA JUVENIL

M.T. García Álvaro[1], M.J. Ceñal[1], R. Rodríguez Jadraque[1], R. Miguélez[2], J. Casas[1]

Servicio Pediatría[1], Servicio Reumatología[2], Hospital Móstoles. Madrid.

Introducción. Numerosos estudios han confirmado la naturaleza autoinmune de la diabetes mellitus (DM) tipo 1 y una susceptibilidad genética asociada al HLA (DR3, DR4). La artritis crónica juvenil (ACJ) es la causa más frecuente de enfermedad

reumática infantil. Su etiología es desconocida, se postula la existencia de mecanismos autoinmunes y una predisposición genética asociada al HLA (DR4). Hay muy pocos casos descritos en los cuales se asocien. Presentamos dos niños diabéticos con ACJ.

CASO N.º 1: Niña (4 años) diabética desde los 2,5 años, con artritis de tobillo derecho de un mes de evolución y rodilla izquierda de una semana. AF: abuelos materno y paterno con DM tipo 2. EF: tumefacción leve de tobillo derecho y mayor de rodilla izquierda con derrame. Presentó: FR–, ANA + (patrón homogéneo), antiDNA–, líquido sinovial inflamatorio, HLA B27–. Con diagnóstico de ACJ oligoarticular se inician antiinflamatorios con remisión completa.

CASO N.º 2: Niño (2,5 años) con artritis de interfalángicas proximales de dedos 5.ª mano izquierda y 4.ª mano derecha de 3 días de evolución. Varios procesos virales los 2 últimos meses. AF: abuela paterna con DM tipo 2 y prima materna DM-tipo 1. EF: tumefacción dolorosa de articulaciones mencionadas, adenopatías cervicales y amígdalas hipertróficas. La analítica fue normal, excepto el hallazgo de *S. pyogenes* en faringe. Se inicia tratamiento antiinflamatorio. A los 25 días debut de DM tipo 1, y 11 días después presenta nuevo brote de artritis con estudio serológico negativo y HLA: DR3 + B27, Se diagnostica de ACJ poliarticular FR en tratamiento antiinflamatorio con respuesta parcial.

Conclusión. La asociación entre DM y ACJ es muy rara describiéndose algún caso en pacientes con HLA DR3 y/o DR4. El estudio genético de estas regiones podría aportar datos importantes sobre su etiología (identificación de genes).

DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN NIÑOS AFECTADOS DE DIABETES MELLITUS TIPO 1

E. Barrios*, V. García Nieto**, I. Rodríguez*, J.M. Rial*
Unidad de Endocrinología* y Unidad de Nefrología Pediátricas. Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

Introducción. Aún existe controversia sobre la presencia de osteopenia en los niños afectados de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y los mecanismos fisiopatológicos implicados en su desarrollo.

Material. Se estudiaron 63 pacientes (P), (31 V, 11,0 ± 3,5 años; 32 M 12,0 ± 3,5 años) diagnosticados de DM1. El tiempo de evolución de la enfermedad fue de 4,8 ± 2,8 años. Se estudió, así mismo, un grupo control (C) constituido por 50 niños sanos (37V, 10,2 ± 4,0 años; 13 M, 10,8 ± 2,9 años).

Métodos. Se determinaron parámetros auxológicos (peso, talla, índice de masa corporal [IMC]), de control metabólico (HbA_{1c}, fructosamina y microalbuminuria), metabolismo mineral óseo (en sangre: osteocalcina, fosfatasa alcalina total, fosfatasa ácida tartrato resistente, PTH intacta, 1-25-OH-vitamina D y 25-OH-vitamina D; en orina el cociente desoxipiridinolina/creatinina) además de la Densidad Mineral Ósea (DMO) cuantificada con el densitómetro Hologic QDR-4500W (DEXA).

Resultados. No encontramos diferencias significativas entre el valor Z-DMO de P y C (–0,654 ± 1,1 vs –0,246 ± 0,9, p = 0,076), no obstante el 35% de los P estudiados tenían osteopenia. En nuestra serie no se ha encontrado relación entre la DMO y los parámetros de control de la diabetes. El valor Z-DMO en los P se correlacionó negativamente con la fosfatasa ácida tartrato resistente (r = –0,416, p = 0,001) y el cociente desoxipiridinolina/creatinina r = –0,403, p = 1003) y positivamente con el estadio puberal (r = 0,3, p 0,026) y el IMC (r = 0,373, p = 0,004). La calcemia fue menor y la calciuria mayor en los P con una p = 0,001 y 0,000 respectivamente en comparación con los C.

Conclusiones. La DMO de los pacientes afectados de diabetes mellitus tipo 1 estudiados está relacionada con el índice de masa corporal y con el estadio puberal, pero no con el grado de control metabólico. La osteopenia que aparece en algunos pacientes pudiera tener un componente resortivo.

DIABETES MELLITUS, ENFERMEDAD CELÍACA E HIPOTIROIDISMO

I. Glez Casado, S. Fdez Revuelta, M. Roldán, F. De la Vega, M. Francis, R. Gracia
Servicio de Endocrinología Pediátrica. H.I. La Paz. Madrid.

La diabetes mellitus es la enfermedad autoinmune más frecuente en la infancia. Está descrita su asociación con otras enfermedades autoinmunes. Describimos el caso de una niña diagnosticada de enfermedad celíaca a los 17 meses, que debuta a los 4 1/2 años con cetoacidosis diabética e hipotiroidismo por tiroiditis autoinmune. Estudio tiroideo: TSH > 100 μUl/ml, T4 libre: 0,65 ng/dl. Ac. antitiroglobulina: 16,9 Ul/ml. Ac. antiperoxidasa: 329 Ul/ml. Eco tiroidea: hipoplasia tiroidea. Estudio diabetes: glucemia: 460 mg/dl. Cetonuria positiva. Acidosis metabólica. Péptico C basal: 0,7 ng/ml. HbA_{1c}: 12,2%. Glucosuria 24 h: 10,8 g/24h. Estudio prediabetes (nU/ml): Ac. anti-GAD: 65: 0,178 (N < 0,06); Ac. anti-IA2: 0,003 (N < 0,03); Ac. antiinsulina: 265 (N < 50). Estudio enfermedad celíaca: biopsia intestinal (17 meses): atrofia subtotal. Ac. antiendomisio IgA: 1/4. Ac. antigliadina IgA: 31 U/ml. IgA: 97 mg/dl. Estudio HLA: DR3, DQA0501, DQB0201.

Discusión. La prevalencia de niños diabéticos que desarrollan una enfermedad celíaca es, aproximadamente, 3,5%, siendo excepcional el desarrollo de la enfermedad celíaca previa a la diabetes. El interés de este caso radica en describir conjuntamente 3 enfermedades autoinmunes en el mismo paciente: enfermedad celíaca. Diabetes e hipotiroidismo, siendo además el debut de la enfermedad celíaca previo al desarrollo de la diabetes.

DIABETES MELLITUS TIPO 1: DESCRIPCIÓN DE LOS NUEVOS CASOS DE 1998 Y 1999

I. González Casado, M. Francis Centeno, A. Mingorance Delgado, F. De la Vega Jiménez, S. Fernández Revuelta, R. Gracia Bouthelier
Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid.

Se describen las características epidemiológicas, clínicas, analíticas e inmunológicas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1(DMt1) de nueva aparición ingresados en nuestro centro en los dos últimos años.

Pacientes y métodos. Se han analizado los datos obtenidos de los pacientes en debut de DMt1 durante los años 1998 y 1999. Los datos se expresan en porcentajes, medias, desviaciones estándar y rango.

Resultados. Casos en 1998: 13, en 1999: 25. Sexo: 19 mujeres y 19 varones. Distribución anual: invierno 42%, primavera 21%, verano 18,4%, otoño 18,4%. Historia familiar: familiares de 1.º grado con DMt1: 3, familiares de 1.º grado con DMt2: 1, familiares de 2.º grado con DM tipo 1 o 2:9. Clínica previa al diagnóstico: 92%. Duración de la clínica: 21,3 (1-150 días). Forma de debut: cetoacidosis diabética (CAD): 15 (39,5%), cetosis:

8 (21%), hiperglucemia aislada: 15 (39,5%). Autoinmunidad (positivas/ determinaciones totales): anti GAD: 28134, IA2: 23/34, AAI: 22-30. Ingreso: 9,8 (5-14 días). Patología autoinmune asociada: un paciente con enf. celíaca previa, al debut de DMtl se evidencia tiroiditis linfocitaria crónica con hipofunción.

	< 5 años	De 5 a 9 años	> 9 años
N.º pacientes	10 (26,3%)	12 (31,5%)	16 (42,1%)
Edad (en años)	3,3 ± 1,31	7,4 ± 1,21	11 ± 1,17
CAD	4 (40%)	2 (16,6%)	9 (56,2%)
HbA_{1c} Diagnóstico	11,44 ± 2,56%	10,83 ± 2,57%	13,12 ± 1,67%
HbA1c a los 3 meses	9,04 ± 1,12%	7,58 ± 0,80%	7,36 ± 1,20%
Insulina (Ul/kg/día)			
Ingreso	0,79	0,72	0,94
D. max.	0,81	0,75	0,98
AI alta	0,32	0,42	0,58

Conclusiones. En 1999 existe un incremento del número de casos, no explicable por el aumento de la incidencia de DM. La mayoría apareció durante los meses de bajas temperaturas. No hubo diferencia entre sexos. El grupo de > 9 años es el más numeroso. La CAD fue más frecuente en los niños mayores, seguida por el grupo de < 5 años. Los > 9 años presentaron HbA_{1c} más altas al ingreso y precisaron dosis mayores de insulina, siendo el control metabólico a los 3 meses bueno. En el grupo de < 5 años la HbA_{1c} era aún elevada a los 3 meses del diagnóstico. La evidencia de autoanticuerpos específicos al momento del diagnóstico es alta.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, ANALÍTICOS Y TERAPÉUTICOS DE NIÑOS DIABÉTICOS DIAGNOSTICADOS EN SITUACIÓN DE CETOACIDOSIS

P. Sánchez Burón, J.L. Ruibal Francisco, G. Bueno Lozano, E. Casado de Frías

Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

Introducción. Aunque su incidencia está disminuyendo en los últimos años, un importante número de niños con diabetes mellitus debuta en forma de cetoacidosis en la actualidad. En nuestro medio lo hacen así el 53% de ellos. En esta comunicación hemos analizado diferentes aspectos epidemiológicos, analíticos y terapéuticos en estos pacientes.

Pacientes y métodos. Durante los años 1982 y 1996, se han estudiado 40 pacientes diabéticos cuyo inicio fue en forma de cetoacidosis. Se consideró que tenían este debut, cuando en el curso de un cuadro de hiperglucemia y cetosis, su pH venoso era menor de 7,30 y sus cifras de bicarbonato plasmático menores de 15 meq/l. De estos, tenían una cetoacidosis leve aquellos con un pH comprendido entre 7,15 y 7,29, moderada cuando estaba entre 7,00 y 7,14, y grave cuando era menor de 7,00. En estos niños se han analizado, su edad y sexo al diagnóstico, y sus cifras plasmáticas de glucosa y BUN (mg/dl), Na, K, y bicarbonato (meq/l), osmolalidad (mosm/l) e hiato aniónico y pH. Además, las dosis de insulina (Ui/kg) y cantidades de líquidos intravenosos (cc/kg), y de Na, K y bicarbonato (meq/l), aportados durante las primeras 24 horas de tratamiento. También, el tiempo (horas), en que la glucemia descendió hasta 200 mg/dl, la cetonuria se hizo negativa, el pH ascendió a 7,30, y el bicarbonato alcanzó cifras de 15 meq/l.

El análisis estadístico de las variables cuantitativas se presentan como media y desviación típica.

Resultados. De los 40 pacientes analizados, 24 eran niñas (60%) y 16 niños (40%). La edad media al diagnóstico fue de 9,17 ± 4,18 años. El pH medio fue de 7,11 ± 0,13. 17 (42,5%) pacientes tuvieron una cetoacidosis leve, 15 (37,5%) moderada, y 8 (20%) grave. Los niveles medios de bicarbonato, Na, K, Glucosa, BUN, osmolalidad e hiato aniónico fueron de 7,8 ± 4,5, 139,6 ± 6,4, 4,2 ± 0,8, 448,6 ± 134,5, 14,4 ± 5,3, 297,1 ± 12,3 y 28,9 ± 98,9 respectivamente.

Los aportes medios de insulina, líquidos, Na y K, fueron de 1,52 ± 0,7, 107,2 ± 58,51, 7,1 ± 4,2 y 2,6 ± 1,6 respectivamente. 27 pacientes recibieron bicarbonato iv a una media de 3,9 ± 2,2. El tiempo medio de recuperación de los niveles normales de pH, bicarbonato y glucemia, y la negatividad de la cetonuria fueron de 10,9 ± 8,7, 10 ± 7,6, y 11,9 ± 9,9, y 56,2 ± 35,8 horas respectivamente.

Comentarios. Con el tratamiento aplicado no hubo ningún *exitus*. Como complicaciones se observaron diversos trastornos electrolíticos entre ellos 5 hiponatremias, cinco hipokaliemias y una hipernatremia. Tan sólo un paciente presentó edema cerebral.

DIABETES MELLITUS INDUCIDA POR TACROLIMUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TRASPLANTE CARDÍACO

O. Serrano, E. Zamora, M.D. Rodríguez-Arnao, A. Rodríguez, *C. Maroto, *E. Maroto, *J.L. Zunzunegui, *I. Zabala

Unidad de Metabolismo y Desarrollo y *Sección de Cardiología Pediátrica Departamento de Pediatría y Cirugía Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Tacrolimus (FK-506) es un potente inmunosupresor con eficacia superior a la ciclosporina A (CyA), utilizado en pacientes sometidos a trasplante de órganos. Diversos estudios han determinado efectos diabetogénicos de la CyA y con mayor frecuencia del FK-506, con disminución de la transcripción y secreción de insulina por toxicidad directa de la célula Beta del páncreas, este efecto es dosis-dependiente y reversible al disminuir o cesar el tratamiento. La incidencia encontrada de esta complicación según las series es del 6-28% y la reversibilidad del 37-86%.

Objetivos. Estudiar la incidencia de Diabetes Mellitus (DMI) en pacientes pediátricos tratados con trasplante cardíaco y CyA/FK-506.

Pacientes y métodos. 19 pacientes (edad media 5,5 años, rango 2 meses-16 años) tratados con trasplante cardíaco alogénico. Todos recibieron prednisona, asociada a CyA (Grupo I) (n = 11) o FK-506 (Grupo II) (n = 8). Efecto diabetogénico: Grupo I: ningún caso, Grupo II 1 caso.

Caso clínico. Niña de 15 años de edad con trasplante cardíaco por insuficiencia cardíaca severa secundaria a cardiopatía congénita compleja. No antecedentes familiares de DM tipo I ni tipo II. Terapia inmunosupresora con prednisona (1-2 mg/kg/d) y FK-506 dosis inicial de 0,1 mg/kg/d hasta lograr niveles de 20 ng/ml (ELISA), con reducción progresiva de la dosis hasta niveles terapéuticos (7-15 ng/ml). Un mes después de la cirugía comienza con síntomas cardinales de DM con glucemia 485 mg/dl y HbA_{1c} 7,7%. Anticuerpos ICA e IAA negativos. Se inicia tratamiento con dieta, insulina NPH y regular s.c., inicial-

mente 0,4 Ul/kg/d y se redujo la dosis de FK-506. En la actualidad 18 meses después de la intervención, la dosis de insulina NPH que necesita para mantener un perfil glucémico adecuado es de 0,2 UI/kg/d s.c., con niveles normales de HbA_{1c} (5%), realizando una actividad física normal.

Conclusiones. La administración de FK-506 indujo DM en 118 de los pacientes tratados. El tratamiento con insulina NPH en DIVI postrasplante con FK-506 es bien tolerado precisando en este caso dosis de 0,4-0,2 Ul/kg/d s.c. Las dosis de FK-506 se reducirán de manera progresiva sin suspender bruscamente, para evitar el rechazo del injerto.

PÉRDIDA DE VISIÓN COMO FORMA DE DEBUT DE DIABETES MELLITUS INSULIN DEPENDIENTE

M.E. Zamora Flores, O. Serrano Avestarán, M.D. Rodríguez Arnao, A. Rodríguez Sánchez, *P. Rodriquez Ausin

Unidad de Metabolismo y Desarrollo y *Servicio de Oftalmología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Introducción. La pérdida de visión como consecuencia de la presencia de opacidades del cristalino puede aparecer en la diabetes juvenil con una frecuencia que varía entre el 4 y el 10%. Se trata de una alteración reversible que se produce como consecuencia del acumulo de sorbitol dentro del cristalino, y que aparece sobre todo en situaciones de mal control metabólico de la diabetes y durante episodios de cetoacidosis. Presentamos el caso de una paciente con un cuadro de pérdida de visión como debut de diabetes mellitus tipo 1, acompañada de hiperglucemia sin cetoacidosis.

Caso clinico. Paciente de 10 años de edad con pérdida de visión de aproximadamente 15 días de evolución. Durante el último mes polifagia, polidipsia y poliuria con nicturia sin pérdida de peso, astenia ni vómitos. Exploración física: normal a excepción del fondo de ojo difícil de visualizar debido a opacidad del cristalino.

Pruebas complementarias: glucemia capilar 345 mg/dl; pH 7,32; bicarbonato 16,6 mmol/l; EB –8,3 mmol/l; sodio 134 mmol/l; potasio 3,67 mmol/l; urea 40 mg/dl; BUN mg/dl; creatinina 0,81 mg/dl; colesterol 272 mg/dl; triglicéridos 310 mg/dl; HbA_{1c} 16%; hemograma normal; sedimento de orina con glucosuria y cetonuria.

Informe de oftalmología: opacidades cristalinianas, sin alteraciones en la microvascularización retiniana, con papila y mácula de apariencia normal en ambos ojos. Disminución de la agudeza visual.

Se realiza tratamiento con fluidoterapia intravenosa, medidas dietéticas y tratamiento con insulina regular. Posteriormente se pauta insulina de acción intermedia s.c., manteniendo un adecuado control metabólico. Se realiza educación diabetológica con la paciente y su familia. Presenta una progresiva mejoría de la agudeza visual, presentando una leve pérdida de visión tanto cercana como lejana en el momento del alta.

Conclusión. Aunque se trata de una forma infrecuente de debut, debe tenerse en cuenta el diagnóstico de diabetes mellitus ante un paciente que presente una pérdida de visión progresiva, e indagar en la anamnesis la presencia de síntomas cardinales, así como realizar un análisis de glucemia.

PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS SUBTIPOS DE DIABETES TIPO 1 SEGÚN LA PRESENCIA DE MARCADORES DE AUTOINMUNIDAD

G. Carreras, E. López, G. Aznar, D. Mauricio*, A. Pérez*, A. de Leiva*

Servicios de Pediatría y Endocrinología*. Hospital Sant Pau. UAB. Barcelona

Recientemente, se ha descrito la existencia de un subtipo de diabetes tipo 1 con ausencia de marcadores de autoinmunidad y comienzo brusco.

Objetivo. Comparar las características de la diabetes tipo 1 con o sin marcadores de autoinmunmidad. Investigar la presencia de un subtipo de diabetes "no autoinmune" de inicio súbito.

Estudiamos 68 pacientes con diabetes tipo 1 [65% hombres, edad 22,5 9,3 (10-65) años]. Investigamos la presencia de anticuerpos contra GAD e ICA al diagnóstico. Durante el 1.º año de seguimiento, investigamos las características clínicas y los niveles de péptido C.

Los anticuerpos anti GAD e ICA estaban presentes en 66% y 87% respectivamente. Únicamente 6% mostraban ausencia de ambos anticuerpos. Los pacientes GAD +, comparados con los GAD–, tenían mayores requerimientos de insulina (Ul/kg/día) a los 3 ($0,45 \pm 0,23$ vs $0,24 \pm 0,19$; $p < 0,001$), 6 ($0,46 \pm 0,23$ vs $0,27 \pm 0,20$; $p < 0,01$) y 12 meses ($0,55 \pm 0,20$ vs $0,37 \pm 0,22$; $p < 0,01$), y tendencia a niveles inferiores de péptido C a los 12 meses ($p = 0,08$). Los pacientes con GAD e ICA no diferían de los que mostraban algún anticuerpo + en las características clínicas y niveles de péptido C al diagnóstico ni durante el seguimiento. Los pacientes con HbA_{1c} al diagnóstico superior a la media del grupo (10,7%) y aquellos con tiempo de síntomas al diagnóstico superior a 2 semanas tenían mayores requerimientos de insulina y niveles inferiores de péptido C durante el seguimiento, pero no diferían en la distribución de los marcadores de autoinmunidad.

Conclusiones. Existe una baja prevalencia de diabetes tipo 1 con ausencia de marcadores de autoinmunidad. La presencia de marcadores de autoinmunidad al diagnóstico se asocia a un mayor deterioro de la célula beta. Nuestros resultados no sugieren la existencia de un subtipo de diabetes "no autoinmune" de inicio brusco.

PREVALENCIA DE ENFERMEDAD CELÍACA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE DIABETES MELLITUS TIPO 1

A.I. Grau, C. Sarrión, M.E. Gallego, J. Sánchez, J. Loernzo, J. Manzanares*, G. Lledo

Secciones de Endocrinología y Gastroenterología* Pediátricas. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Objetivo. Calcular la prevalencia y datos relacionados con enfermedad celíaca (EC) en pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 (DM).

Pacientes y método. 311 pacientes afectados de DM tipo 1 fueron testados usando anticuerpos antigliadina (AGA) de tipo IgA e IgG, antirreticulina (ARA) y antiendomisio (EMA) para EC. Los criterios para realizar biopsia intestinal fueron: EMA positivo u otros anticuerpos positivos al menos en dos ocasiones.

Resultados. 8 pacientes fueron diagnosticados de EC por biopsia (prevalencia de EC entre pacientes diabéticos de 2,59%). La edad al diagnóstico de DM osciló entre 1 y 10,9 años. La relación entre sexos fue de 1:1. El anticuerpo EMA fue el más rele-

vante. Sólo un paciente presentó síntomas sugestivos de EC (episodios diarreicos con pérdida de peso). En cuanto al sistema HLA, todos fueron DR3/DQ2 excepto uno. Tres pacientes presentaban además anticuerpos positivo antitiroglobulina y antimicrosomales y otros tres tenían algún familiar de primer grado afectado de una enfermedad autoinmune (DM en dos casos y EC en otro caso).

	AGA IgA	AGA IgG	EMA	ARA	Histología	HLA
1	–	–	+	–	Atrofia parcial	DR3/DO2
2	–	–	+	+	Atrofia parcial	DR3,DR4/DQ2
3	+	–	+	+	Atrofia parcial	DR3/DQ2
4	–	+	+	–	Atrofia subtotal	DR3/DQ2
5	+	+	+	+	Atrofia subtotal	DR3/DQ2
6	+	+	+	+	Atrofia intensa	DR3/DQ2
7	+	+	+	+	Atrofia subtotal	DR3.DR4/DQ2
8	–	+	+	–	Atrofia subtotal	DR4,DR7/DQ2

Conclusiones. Los pacientes con DM tipo 1 tienen un riesgo más elevado de padecer EC. Nuestra prevalencia es de 2.59%(otros estudios entre 1,1% y 6,45%).Por ello deben ser testados para EC (al menos con EMA, por ser el más predictivo). Un diagnóstico temprano de EC es importante porque una dieta libre en gluten puede prevenir enfermedades malignas. Los pacientes con DM y EC deben ser evaluados para otras enfermedades autoinmunes, sobre todo patología tiroidea. En la casi totalidad de los pacientes, la DM se diagnostica antes que EC. Puede que la base genética sea común o bien una enfermedad predisponga a la otra.

¿INFLUYE EL CONTROL METABÓLICO EN ADOLESCENTES DIABÉTICOS SOBRE LA RELACIÓN LEPTINA/ÍNDICE DE MASA CORPORAL?

J. Cocolina Andrés, M. Rodríguez Rigual, E. Saez de Adana, M. Ferrer Lozano, P. Guallarte Alias, S. Pérez Isasi de Isasmendi*

Unidad de Diabetes. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza. Médico de Familia. C. S. Fuentes Norte*.

Introducción. La leptina, hormona secretada por los adipocitos, está estrechamente relacionada con el índice de masa corporal (IMC) Hay trabajos que indican que la insulina a largo plazo influye sobre los niveles de leptina.

Objetivo. Estudiar los niveles de leptina en adolescentes diabéticos y su relación con el IMC y influencia del control metabólico de la diabetes en esta relación.

Pacientes y métodos. En una muestra de 85 adolescentes diabéticos se han estudiado lo cifras de leptina y el IMC, Se han realizado distintos cortes para determinados niveles de HbA_{1c} y analizado si se modifica la correlación entre estas variables.

Resultados. Las mujeres presentan un peor control metabólico que los varones. En todos los grupos los valores de leptina son más altos en mujeres.

En varones las cifras de leptina son menores en el grupo de mejor control metabólico en todos los cortes realizados.

En mujeres contrariamente las cifras de leptina son mayores en los grupos de mejor control metabólico (tabla 1).

Con respecto a la correlación entre las cifras de leptina e IMC, ésta es bastante similar a lo largo de todos los puntos de corte. En varones el índice de correlación es más alto en el grupo de peor control metabólico, mientras que en mujeres no se aprecian diferencias entre los grupos de mejor y peor control (tabla 2).

Conclusiones. *1)* En varones las cifras de leptina y la correlación leptina/IMC son mayores en los peor controlados, lo que puede indicar que en este grupo el IMC esté influenciado por un predominio de la masa grasa sobre la masa muscular. *2)* En mujeres los niveles de leptina son más elevados en los grupos de mejor control metabólico. *3)* La correlación leptina/IMC en mujeres no se modifica con el control metabólico.

Tabla 2. **Correlación leptina/IMC**

HbA_{1c} (%)	Varones	Mujeres
< 7	0,21	0,88
> 7	0,54	0,57
< 7,5	0,25	2,59
> 7,5	0,56	0,6
< 8	0,23	0,56
> 8	0,59	0,63
< 8,5	0,3	0,61
> 8,5	0,62	0,62
< 9	0,39	0,61
> 9	0,54	0,54

TABLA 1.

HbA1c (%)	< 7	> 7	< 7,5	> 7,5	< 8	> 8	< 8,5	> 8,5	< 9	> 9
Varones										
N	18	26	25	19	30	14	32	12	35	9
Leptina (ng/ml)	2,81	3,72	3,14	3,62	3,08	3,92	3,24	3,68	3,28	3,6
IMC (kg/m^2)	21,22	21,01	21,07	21,13	20,8	21,73	21	21,34	21,14	20,9
Mujeres										
N	7	34	10	31	15	26	17	24	24	17
Leptina (ng/ml)	14,09	14,46	17,6	13,34	17,61	12,52	16,37	12,98	16,19	11,82
IMC (kg/m^2)	21,68	21,98	22,04	21,86	22	21,81	21,82	21,97	22,18	21,52

RELACIONES ENTRE PROTEÍNA TRANSPORTADORA DE RETINOL Y RIESGO ATEROGÉNICO EN DIABETES TIPO 1

E. Blanca, R.M. Baena, C. Campoy, J.M. Fernández, R. Bayés

Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

Las concentraciones plasmáticas de retinol se han relacionado con las de colesterol total (CT) y triglicéridos (TG). La diabetes mellitus insulino-dependiente mal controlada produce una menor biodisponibilidad de la vitamina A (A). Los niños afectados de diabetes mellitus tipo (DMTI) y mal controlados desarrollan hipercolesterolemia, micro y macroangiopatía y tienen un alto riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Se pretende establecer las posibles relaciones entre la proteína transportadora de retinol (RBP) y el riesgo aterogénico en niños con DMTI.

Métodos. 41 niños con DMTI (G-I): edad 13,7 ± 2,4 (media ± SD) años y tiempo de evolución de 5,8 ± 3,1 años, diagnosticados en la Unidad de Endocrinología del Hospital Universitario de Granada, y siguieron un "programa de optimización del autocontrol domiciliario", con dosis ajustadas de insulina rápida y lenta y un plan nutricional y de ejercicio físico adecuados. El riesgo aterogénico fue cotejado con los resultados obtenidos en 61 niños sanos (G-II) homogéneos para la edad y sexo. ***Bioquímica:*** CT, y unido a lipoproteínas de alta (HDLc), baja (LDLc) y muy baja densidad (VLDLc) y TG, (espectrofotometría, mg/dl; HbA1c (HPLC, %); Microalbuminuria (MA) (mg/L) y RBP (mg/dl) (nefelometría). ***Estadística:*** descriptiva, test "t" de Student y análisis de correlación-regresión. (* = $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

Resultados. G-I vs G-II: CT: 169,5 ± 5,23 vs 174,8 ± 4,57, p: NS; HDLc: 62,7 ± 2,55 vs 55,09 ± 1,96, p: NS; LDLc: 95,9 ± 4,61 vs 103,39 ± 3,48, p: NS; VLDLc: 10,9 ± 0,79 vs 15,06 ± 0,89, p: NS; LDLc/HDLc: 1,6 ± 0,11 vs 2,02 ± 0,09 p*; (VLDL + LDL) c/HDLc: 1,8 ± 0,13 vs 2,33 ± 0,11 p*; HbA1c 8,1 ± 0,26 vs 4,91 ± 0,07; TG: 54,4 ± 3,95 vs 76,16 ± 4,46, p*; MA: 12,4 ± 2,12; RBP: 2,5 ± 0,09. Correlaciones: RBP-TG: r.0.62**; RBP-LDLc/HDLc: r.0,51**, RBP: 2,5 ± 0,9. Correlaciones: RBP-TG: r.0,62**; RBP-LDLc/HDLc: r.0,51**, RBP-(VLDL + LDL)c/HDL c: r.0,55**.

Discusión. El estrés oxidativo contribuye al desarrollo de las complicaciones de la DMTI y esto conlleva que antioxidantes no enzimáticos como la vitamina E, vitamina C vitamina A y selenio sean utilizados para prevenir los fenómenos de peroxidación lipídica. En un estudio realizado con 246 chicas y 263 chicos sanos con edades comprendidas entre 10-15 años se demostró que las concentraciones plasmáticas de retinol están relacionadas positivamente con las de colesterol y triglicéridos, índice de maduración sexual y grasa corporal. Para la RBP plasmática se obtuvieron similares resultados. Los resultados del presente estudio muestran una situación similar en los niños DMTI, corroborado por las correlaciones lineales, simples y directas encontradas entre el RBP y la trigliceridemia y con los índices aterogénicos.

Conclusiones. *1)* Existe una cara relación entre el riesgo, aterogénico y las concentraciones plasmáticas de RBP en niños con DMTI. *2)* Las concentraciones plasmáticas de RBP podrían considerarse un marcador del riesgo aterogénico en DMTI.

**Estudio financiado parcialmente por Laboratorios Novonordisk.

VALORACIÓN DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y METABOLISMO BASAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS

S. Raggio Pérez, C. Azcona San Julián, M. Ramos Zugasti, E. Ruza Paz-Curbera, G. Frühbeck

Departamento de Pediatría. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona

.

Introducción. La obesidad es la enfermedad nutricional más frecuente en niños y adolescentes y ha sido calificada por la OMS como epidemia. Se define como una excesiva cantidad de masa grasa, aunque en el niño obeso muchas veces se acompaña también de un exceso de masa libre de grasa.

Objetivo. Valorar la composición corporal y el metabolismo basal en niños y adolescentes obesos.

Material y métodos. Se estudian 12 pacientes (M = 7; V = 5), que acudieron a consulta para estudio de obesidad. Se determinó la composición total mediante BOD-POD (pletismografía por desplazamiento de aire) y el metabolismo basal mediante calorimetría indirecta. Se midieron también los niveles séricos de colesterol y fracciones, triglicéridos, glucosa, insulina, leptina y lipoproteína 'a'.

	Media	IC: 95%	IC: 5%	Normal
Edad	11,6	10,2	13,1	
Peso (SDS)	2,3	1,8	2,8	
IMC (SDS)	2,7	2,4	3,0	
MG%	41,2	37,0	45,4	< 20%
MLG%	58,9	54,7	63	
REE%	111,2	102,6	119,8	
REE (kcal/día)	1.794,8	1.638,6	1.950,8	
Colesterol (mg/dl)	181,7	163,9	199,5	
LDL/HDL	2,3	1,7	2,8	< 2,2
Triglicéridos (mg/dl)	90,9	65,5	116,4	
Glucosa (mg/dl)	93,2	89,9	96,5	
Insulina (UI/L)	20,9	16,1	95,8	5-25
Leptina (mcg/L)	29,9	18,7	41,2	
Lipoproteína 'a' (mg/dl)	42,6	24,4	60,8	0-30

Resultados. Véase tabla. El peso (kg), IMC y leptina se asocian con la MG% ($r = 0,80$; $p < 0,05$). El peso (kg) y la insulina se asocian con el REE (Kcal/día) ($r = 0,72$; $p < 0,01$ y $r = 0,56$; $p < 0,05$ respectivamente).

Conclusión. EL REE en niños y adolescentes obesos está aumentado en relación con el REE teórico. En este grupo de pacientes afectados de obesidad (IMC > 2DS) el porcentaje de masa grasa cuantificado por BOD-POD está elevado en relación a los límites normales.

DISLIPOPROTEINEMIA EN PACIENTES CON ANOREXIA NERVIOSA RESTRICTIVA (ANR): EFECTO DE LA RECUPERACIÓN DE PESO

M.T. Muñoz[1], A. Parres[3], M. Graell[2], M. Buño[1], V. Barrios[1], J. Pozo[1], G. Morandé[2], J.A. G. Gerique[3], J. Argente[1]

Sección de Endocrinología[1] y Psiquiatría[2]. Hospital Niño Jesús, Madrid. Servicio Bioquímica. Fundación Jiménez Díaz[3]. Madrid.

Las modificaciones del patrón lipoproteico en las pacientes con ANR son de etiología multifactorial. Entre los factores implica-

dos se encuentran el grado de malnutrición y la posible alteración de las actividades de la lipoproteína lipasa (LPL) y la lipasa hepática (LH).

Objetivos. *1)* Estudiar los niveles de colesterol total (CT), triglicéridos (TG) y lipoproteínas (C-HDL y C-LDL) al diagnóstico de la enfermedad y tras recuperación de peso (> 10% del peso al diagnóstico). *2)* Determinar las actividades de la LPL y de la LH en ambos momentos.

Sujetos y métodos. Se estudiaron 12 pacientes afectados de ANR (DSM-IV), con una edad media de 15 ± 1 años (rango 12-16 años), en dos momentos diferentes, al diagnóstico (P1) y tras recuperación de peso (> 10% del peso al diagnóstico) (P2). En ambos momentos se determinó: CT, TG y lipoproteínas. La actividad LPL y LH se realizó en plasma postheparina, midiéndose la hidrólisis de una emulsión de triglicéridos marcados con glicerol tri(1 ^{14}C) –oleato, que contiene fosfolípidos como estabilizantes y apo CH como activador enzimático. El grupo control (C) estaba formado por 423 mujeres de 13 a 19 años.

Resultados. El IMC fue de –1,7 ± 0,5 DE (P1) y de –0,7 ± 0,5 DE (P2). Los niveles de CT fueron 196 ± 32 (P1), 185 ± 35 (P2) y 164 ± 33 mg/dl (C) (p < 0,01 vs. P1 y P2). El resto de los parámetros estudiados quedan expuestos en la tabla.

	TG (mg/dl)	C-LDL (mg/dl)	C-HDL (mg/dl)	LPL (pkat/ml)	LH (pkat/ml)
P1	52 ± 13*	117 ± 26*	67 ± 14*	342 ± 143**	185 ± 65**
P2	64 ± 8*,#	109 ± 33	64 ± 8*	378 ± 143**	195 ± 59**
C	72 ± 32	92 ± 28	57 ± 12	105 ± 43	50 ± 23

*p < 0,05 vs. C, **p < 0,001 vs. C. #p < 0,05 vs. P1.

Conclusiones. *1)* Las pacientes con ANR presentan una dislipoproteinemia al diagnóstico de la enfermedad, observándose pequeñas modificaciones en el patrón lipoproteico tras la recuperación de peso. *2)* Estos cambios no parecen ser atribuibles a modificaciones en las actividades de la LPL y LH. *3)* El incremento de la actividad de ambas enzimas podría explicarse por la malnutrición moderada que presentan estas pacientes.

CONCENTRACIÓN BASAL DE INSULINA ELEVADA EN EL NIÑO OBESO: INFLUENCIA SOBRE EL METABOLISMO LIPÍDICO

R. Martos Estepa, *M. Valle Jiménez, **F.J. Ruz Rodríguez, *F. Gascón Luna, *F. Bermudo Guitarte, ***R. Cañete Estrada

ZBS "Palma del Río" e ***Hinojosa del Duque", Córdoba. *Laboratorio Clínico, "Hospital Valle de los Pedroches". ***HU Reina Sofía. Córdoba.

La obesidad es una patología con riesgo cardiovascular asociada con hiperinsulinemia y dislipemia. La insulina controla la actividad de la lipoproteinlipasa y modula en hígado al receptor de LDL y la síntesis de triglicéridos y apoproteína B-100. Analizamos, en niños obesos de ambos sexos, el metabolismo lipídico y la influencia de la insulina sobre él. Estudiamos 46 niños obesos y 49 controles entre 6 y 9 años. Determinamos: colesterol total, HDL, triglicéridos, Apo-Al y Apo-B e insulina basal.

Resultados y conclusiones. Los dos grupos fueron homogéneos, sin diferencias entre edad ni sexo.

La concentración de triglicéridos se correlacionó positivamente (r = 0,4653; p = < 0,001) con la insulina basal y la HDLc (r = – 0,3656; p = < 0,05) y Apo-AI (r = – 0,4369; p = < 0,01) lo hicieron de forma negativa.

	Obesos (n = 46)	Control (n = 49)	
	Media ± EEM	Media ± EEM	p =
Niño/niña	20/26	22/27	NS
Insulina (mU/mL)	7,91 ± 0,60	6,15 ± 0,36	0,012
IMC (kg/m^2)	22,37 ± 0,30	16,49 ± 0,20	< 0,0001
Colesterol (mg/dL)	171,9 ± 3,73	170,4 ± 3,62	0,7664
Tiriglicéiridos (mg/dL)	72,65 ± 6,58	54,49 ± 2,01	0,0081
HDLc (mg/dL)	49,1 ± 1,90	56,84 ± 1,57	0,0020
Apo-AI (mg/dL)	161,1 ± 3,12	163,1 ± 3,05	0,6483
Apo-B (mg/dL)	71,58 ± 2,27	68,43 ± 1,62	0,2559

Los niños obesos presentan un perfil lipídico de mayor riesgo cardiovascular con aumento significativo de triglicéridos y descenso igualmente significativo de HDLc, siendo ambos dependientes de la concentración de insulina.

VALIDACIÓN DE LA IMPEDANCIOMETRÍA COMO MÉTODO DE INVESTIGACIÓN NUTIRICIONAL EN OBESOS EXÓGENOS

C. Martínez, A. Díez, G. Bueno Lozano, J.L. Ruibal Francisco, L. Cabrerizo*

Departamento de Pediatría. *Servicio de Nutrición, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid.

Introducción. La prevalencia de los problemas nutricionales, entre ellos la obesidad, ha hecho crecer el interés por desarrollar métodos sencillos, rápidos, no invasivos y fácilmente reproducibles, para valorar la composición corporal. Uno de ellos es la impedanciometría bioeléctrica (IB), que se basa en la resistencia que ofrece el cuerpo al paso de una corriente eléctrica.

Objetivos. Correlacionar las cifras de masa grasa (MG) y masa no grasa (MNG) obtenida mediante IB, con el índice de masa corporal (IMC), y con el pliegue tricipital (PTr), en pacientes con obesidad exógena (OE).

Material y métodos. Se estudiaron 51 pacientes, con una edad media de 11,7 ± –2,4 años, diagnosticados de (OE) y cuyo IMC > P 90. Se valoró el peso (kg), la talla (cm), el P Tr (mm), el IMC (KG/M2), la MG y MNG. El análisis estadístico de las variables cuantitativas se presentan como media y desviación típica, habiéndose realizado correlaciones entre ellas mediante el coeficiente de Pearson, considerándose significativo una p < 0,05. Para realizar la IB se utilizó un aparato Bioescan Multifrecuencia, empleando la fórmula de Deuremberg.

Resultados. El IMC medio fue de 25,2 ± 3,6, el PTr. de 22,8 ± 5,6. La MG fue de 22,74 ± 6,48 y la MNG de 33,69 ± 11,57. Los coeficientes de correlación obtenidos han sido los siguientes. Población total de obesos. MG frente IMC 0,823 p < 0,0001. MG frente PTr 0,623 p < 0,0001. MNG frente IMC 0,541 p < 0,0001. MNG frente PTr 0,177 ns. Se realizó estudio de correlación de la población diferenciándola en función del sexo. Población femenina: el MG frente al IMC fue de 0,790 (< 0,0001), el MG frente al PTr 0,696 (p < 0,0001), MNG frente IMC 0,761 (p < 0,0001), MNG frente PTr 0,435 (p < 0,018). Población masculina, MG frente IMC 0.867 (P < 0,0001), MG frente PTr. 0,642 (p < 0,0001), MNG frente IMC 0,255 (n.s.), MNG frente PTr-0,036 (ns).

Conclusiones. La IB, en nuestra muestra, se ha mostrado útil sobre todo para la valoración de la M.G. en ambos sexos, haciéndose extensible en el sexo femenino a la MNG.

LIPOPROTEÍNA A (LPA), EN NIÑOS OBESOS CON RIESGO FAMILIAR DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

N. Cabrinety, M.J. Pisonero, A. Armenteras, J.M. Borras, J. Ajram*, J.M. Cuatrecasas**

*Servicio Pediatría. Hospital Sagrat Cor. Barcelona. **Unidad de Endocrinología Infantil. C.M. Teknon. Barcelona.

La lipoproteína A (LPA), lipoproteína relacionada con las lipoproteínas de baja densidad (LDL), considerándose índice de riesgo de ECV, en sujetos que presentan valores superiores a 30 mg/dl. La obesidad infantil y su incidencia en los países desarrollados es elevado y la correlación de la obesidad con ECV ha sido demostrada. Se ha señalado también la asociación de niveles elevados de Lpa en la infancia con la presencia de un incremento del riesgo cardiovascular en sus familiares sobre todo en abuelos.

Objetivo. Evaluar la influencia de la obesidad infantil, sobre los valores de Lpa y sus antecedentes familiares de ECV.

Material y métodos. Se han estudiado 837 niños prepúberes de edades comprendidas entre los 6 y 8 años de ambos sexos (442 niñas y 395 niños), se han determinado los valores de Lpa, tras extracción de sangre, después de ser sometidos a 12 horas de ayuno y dos días antes a dieta rica en residuos y baja en grasas considerándose factor de riesgo los valores > 30 mg/dl, los antecedentes de riesgo familiar de ECV se determinaron tras anamnesis exhaustiva y completa de la familia, a lo largo de varias entrevistas en menores de 50 años. Los valores de Lpa fueron medidos por técnica de nefelometría, la significación estadística entre los grupos se realizó por la t de Student. Para los valores no paramétricos se utilizó el test de Man-Whitney y para el coeficiente de correlación entre variables se utilizó el Spearmen Rank Test.

Resultados.

		Valores Lpa (mg/dl)
Obesos: (IMC > 30) Kg/m^2	27,01 ± 0,7	Padres con ECV +
	32,07 ± 1,2	Padres y abuelos ECV +
	17,12 ± 0,1	Sin antecedentes
Obesos: (IMC < 30)	21,19 ± 1,2	Padres con ECV +
	27,07 ± 0,8	Padres y abuelos ECV +
	15,19 ± 1,5	Sin antecedentes

Conclusiones. Se observan valores elevados de Lpa en niños con IMC > 30. No hay significación estadística en los niños con obesidad sin antecedentes familiares de riesgo CV. Es significativo el aumento de valores de Lpa en aquellos en niños con obesidad y antecedentes familiares de riesgo ECV, la obesidad infantil con IMC > 30 eleva los valores de Lpa, aumentando el riesgo de padecer ECV.

DIETA Y GASTO ENERGÉTICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES DIABÉTICOS

L. Fidalgo Marrón, F. Hermoso López, S. Hernández Garrido, M.P. Redondo del Río, M. Alonso Franch

Hospital Universitario de Valladolid. Servicio de Pediatría.

Introducción. En el niño y adolescente diabético, una alimentación correcta es fundamental para conseguir el crecimiento y desarrollo adecuados, e imprescindible para un buen control metabólico, a fin de evitar y/o retrasar las complicaciones micro y macrovasculares. Un mejor ajuste de la dieta a las necesidades reales exige el conocimiento de éstos. Por ello nuestro objetivo ha sido el estudio del gasto energético en reposo y el análisis de la dieta.

Material y métodos. Analizamos la ingesta de 55 diabéticos con edades entre los 4 y 18 años, mediante encuesta dietética prospectiva de tres días no consecutivos (evaluando macro y micronutrientes mediante el programa Alimentación y Salud, versión 0698.035, del profesor Mataix) y cuantificamos el gasto energético en reposo mediante calorimetría indirecta (40 minutos). Establecemos comparaciones del análisis de la dieta con la que evidenció la población normal de la Comunidad Autónoma (en una encuesta similar) y de los datos de ingesta con la calorimetría.

Resultados y conclusiones. El análisis de la ingesta evidencia las mismas desviaciones que el resto de la población sana (más grasa y proteínas, menos hidratos de carbono), pero con un mayor ajuste a las recomendaciones (RDA). Lo mismo ocurre con los elementos traza y vitaminas analizadas. La ingesta de fibra es habitualmente adecuada en el grupo de diabéticos, y no así en la población general. La ingesta de colesterol y grasas saturadas se ajusta a las recomendaciones y difiere ostensiblemente con la población general. En cuanto a la ingesta calórica, cubre siempre el gasto energético determinado por calorimetría.

VALORACIÓN DEL TRATAMIENTO Y SUS RESULTADOS EN UN GRUPO DE NIÑOS OBESOS

C. del Águila Grande, R. Santana Delgado, C. Ruiz Cosano, J.M. Fernández García

Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada

Introducción. La obesidad en el niño es motivo de consulta frecuente en nuestras unidades de endocrinología pediátrica.

Objetivos. Valorar parámetros somatométricos y nutricionales en un grupo de pacientes obesos asistidos en nuestra Unidad.

Material y métodos. Dispusimos de 114 niños, con edades entre 3,8 y 14 años y edad media de 9,00 ± 3,11 años. Todos ellos atendidos en nuestra Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Clínico Universitario S. Cecilio de Granada. 75 eran niñas y 39 niños. El total de deserciones fueron 23 casos que se correspondía al 37,7 % del total de la muestra y que no se ha contabilizado para este estudio. Los parámetros analizados fueron: edad, peso al nacimiento, peso y talla al inicio del tratamiento, inicio de la obesidad según apreciación de los padres, edad ósea, colesterol y triglicéridos totales, y parámetros nutricionales, como IMC, pliegues tricipital, bicipital, subescapular y suprailíaco y perímetro braquial. Todos fueron medidos en 3 visitas seriadas: inicio, 6 meses y al año.

Resultados. Hemos observado un mayor peso al inicio en los niños respecto a las niñas, quizás porque los niños acuden más tarde a la consulta. La edad media fue igualmente superior en los niños respecto al grupo de niñas, sin embargo en lo que se refiere al momento de inicio de la obesidad según apreciación de los padres, no encontramos diferencias significativas entre niños y niñas. El IMC se comportó igual, pero al finalizar el estudio observamos la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. No hemos encontrado dife-

rencias estadísticamente significativas con relación a los pliegues cutáneos.

Conclusiones. Observamos que los padres parece se preocupan por el aumento de peso en los niños, si consideramos edad de primera consulta, más tarde en los niños que en las niñas. Podemos considerar un alto nivel de abandono de los niños con obesidad en lo que se refiere al tratamiento para estos pacientes.

ACANTOSIS NIGRICANS EN NIÑOS OBESOS: FRECUENCIA Y ASOCIACIÓN CON HIPERINSULINEMIA

R. Alpera Lacruz*,.L. Blasco González**, P. Pérez Yuste***, R. Pérez*, M.J. López García*

Endocrinología Pediátrica Hospitales: *Clínico de Valencia, **Sagunto y ***Villajoyosa.

La obesidad es uno de los principales factores de riesgo para diabetes tipo 2 y la acantosis nigricans (AN) un marcador de hiperinsulinemia/resistencia insulínica. Por lo tanto, la existencia de AN podría identificar, dentro de la población de niños obesos, aquellos con riesgo elevado de diabetes tipo 2.

Objetivos. Valorar la frecuencia de AN en los niños obesos, visitados en 3 unidades de Endocrinología Pediátrica durante 1999, y su asociación con alteraciones del metabolismo hidrocarbonado/hiperinsulinemia y otras endocrinopatías.

Casuística y métodos. A todos los niños en los que se detecta AN, además de las exploraciones habituales, se les propone realizar: test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) con medición de insulina y péptido C; en las adolescentes además: determinación de andrógenos, gonadotrofinas y ecografía ginecológica. Este mismo protocolo se le propone a un grupo de obesos sin AN de similares características.

Resultados. Se valoran 263 obesos, en 48 se detecta AN (18,25%). Las lesiones se localizan preferentemente en axilas (87,5%) y cuello (43,7%). Cuatro pacientes (1 con AN) presentan una alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG), y una un síndrome de HAIR-AN.

Conclusiones. La frecuencia de AN en los niños obesos (18,25%) comparada con la estimada en la población general (7,1%) es elevada. La insulinemia (basal y pico) es superior en niños con AN, aunque no difiere significativamente de la hallada en obesos sin AN.

TABLA 1. **Características de los pacientes y resultados del TTOG**

Grupo	Edad	A. Familia	IMC	%IMC
AN(+) (n = 38)	10,9 ± 2,9	26/38 (68,4%)	28,41 ± 4,7	158,2 ± 15,6
AN(–) (n = 19)	11,7 ± 2,2	17/19 (89,5%)	28,8 ± 3	158,9 ± 12
	NS	NS	NS	NS

	Gluco/Insulina		Insulina		Insulina
	Basal	Pico	Basal	Pico	BASAL > 20
AN (+)	11,8 ± 27,4	2,3 ± 1,7	21,9 ± 32	99,7 ± 178,3	42% (11/38)
AN (–)	7,01 ± 3,1	2,3 ± 1,5	14,9 ± 6,5	69,1 ± 44,6	21% (4/19)
	NS		NS		NS

PROLACTINOMA EN LA EDAD PEDIÁTRICA. A PROPÓSITO DE UN CASO

C. Moscardó, M. Zapico, E. Rodríguez, M. Tasso, J. Flores

Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante.

Introducción. El prolactinoma es el tumor hipofisario más común, con máxima incidencia entre mujeres de 20-50 años. Poco frecuente en la infancia y adolescencia, representa tan sólo la mitad de todos los adenomas hipofisarios en este grupo de edad.

Caso clínico. Niña de 12 años con trastornos visuales de 11 meses de evolución y parálisis del VI par izquierdo en los 2 últimos meses. En RNM cerebral se visualiza una masa intra y supraselar de gran tamaño.

Exploración física. T: 160 cm (p90), P: 54 kg (p90). Parálisis del IV par derecho con nistagmus de fijación y paresia del VI par izquierdo, sin otros hallazgos. Estadio puberal según Tanner: S3 P4 y axilarquia. No menarquia.

Exámenes complementarios. RNM: masa sólida intra y supraselar (4 × 3,4 × 3,5 cm), con gran componente quístico que desplaza quiasma y estructuras adyacentes. ESTUDIO HORMONAL: *Test de hipoglucemia insulínica*: GH basal 0,8, pico 1,3 ng/ml; ACTH basal 18, pico 35 pg/ml; CORTISOL basal 14, pico 21 µg/dl. *Test de TRH*: PRL basal 7.056, pico 8.600 ng/ml; TSH basal 0,4, pico 4,3 mUl/l. FT_4: 0,8 ng/dl. Test de GnRH: FSH basal, 1,1, pico 2,6 Ul/l; LH basal < 0,1, pico 1,1 Ul/l. IGF-1: 222 ng/ml

Evolución. Se procedió a abordaje transesfenoidal de la masa para descompresión. El estudio anatomopatológico confirmó adenoma hipofisario con inmunorreactividad para PRL. No hubo complicaciones postoperatorias. Se inició tratamiento con bromocriptina a dosis progresivas hasta 7,5 mg/día, sin efectos secundarios significativos. Al mes la PRL ha descendido a 130 ng/ml y ha mejorado la clínica neurológica.

Comentarios. Aunque el prolactinoma es un tumor poco frecuente en la infancia, debe plantearse siempre como diagnóstico diferencial ante una masa en la región hipofisaria, ya que la orientación terapéutica va a ser distinta a la del resto de tumores de esta localización, al responder a tratamiento farmacológico. Por este motivo es fundamental realizar un estudio endocrinológico exhaustivo ante toda tumoración en región hipofisaria para una orientación terapéutica adecuada. En nuestro caso, la forma de presentación con trastornos progresivos de la visión derivados de compresión mecánica por una tumoración de gran tamaño, justificó, además del tratamiento con bromocriptina, el abordaje quirúrgico inicial con intención descompresiva.

PROBLEMAS ENDOCRINOLÓGICOS EN NIÑOS POSTRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA POR ENFERMEDADES MALIGNAS

M.A. Molina Rodríguez, S. Fernández. Revuelta, J.A. Romero Albillos, G. Martín Carballo, M. Francis Centeno, R. Gracia Bouthelier

Servicio de Endocrinología Infantil del H.I La Paz, Madrid.

Se evalúan 35 pacientes, 24 varones (68,6%) y 11 mujeres (31,4%), que han recibido trasplante de médula ósea (TMO) entre 1991 y 1997. En los dos primeros años post-TMO se revisaron 31 pacientes, y 22 en los siguientes tres años, y sólo 2 pacientes después de cinco, años post-TMO. La edad media

de TMO fue 7,12 ± 4 años (rango 0,5-14). El diagnóstico oncológico fue en el 40% de los casos LAL, 22,9% LAM, 28,6% linfomas y 8,6% otras neoplasias. El acondicionamiento se hizo en el 42,9% con irradiación corporal total (ICT) y ciclofosfamida (Cy), y en el 34,3% con busulfán y ciclofosfamida (BUCy). En 17 pacientes (48,6%), 10 varones y 7 mujeres, se han encontrado los siguientes, hallazgos endocrinológicos: seis pacientes hipogonadismo hipergonadotropo (4 mujeres y 2 varones), un caso de insuficiencia ovárica transitoria y otro con alteración funcional de FSH y LH en una niña, un niño con pubertad adelantada y otro con retraso puberal; dos casos de hipotiroidismo primario, tres casos de hipotiroidismo subclínico y un caso de anticuerpos antitiroideos positivos con función tiroidea normal; y tres casos de déficit de GH. En dos casos solamente, un niño y una niña, se han detectado más de un déficit: hipotiroidismo primario, déficit de GH e insuficiencia ovárica en la niña.

Se objetivan en los dos primeros años post-TMO las alteraciones gonadales y el hipotiroidismo primario. El hipotiroidismo subclínico y el enlentecimiento de la velocidad de crecimiento por déficit de GH es manifiesto a partir del tercer año, difícil de diagnosticar pues IGF1 y BP3 son normales. El 52,9% (9 casos) de los niños con alteraciones endocrinas recibieron acondicionamiento con ICT y Cy, y el 35,6% (6 casos) BUCy.

IPAMORELIN INCREMENTA LA GANANCIA DE PESO EN RATAS JÓVENES Y ATENÚA LA RESPUESTA DE GH *IN VITRO*

L. Jiménez-Reina*, R. Cañete**, M.ª J. de la Torre**, G. Bernal*
*Dpto. Ciencias Morfológicas, Facultad Medicina, Córdoba.
**Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Entre los nuevos secretagogos de GH, el pentapéptido Ipamorelin (IPA) se ha mostrado eficaz para incrementar el peso en ratas adultas, al tiempo que parece producir una cierta desensibilización en la respuesta de GH a estímulos posteriores.

Objetivos. Estudiar el efecto de la administración crónica de IPA (100 μg/kg/día sc) durante 21 días, a ratas Wistar jóvenes, en el peso y la liberación de GH *in vitro*.

Material y métodos. Se trataron tres grupos de ratas hembras de 60 días: IPA (100 μg/Kg/día sc), GHRH (10 μg/kg/día sc) o suero salino, respectivamente. El día 22, tras decapitación de los animales y obtenidas las células hipofisarias, por dispersión mecánica/enzimática, estudiamos *in vitro* la liberación basal de GH y estimulada con IPA (10-8M) o GHRH (l0-8M), en cultivos monocapa de tres días y cuantificamos, por inmunocitoquimia, la proporción de células somatotropas claras y oscuras, en cada caso.

Resultados. El incremento de peso (en%) fue mayor en el grupo IPA que en el salino ($P < 0,05$), mientras que no hubo incremento en el grupo GHRH. La liberación de GH fue menor en los grupos IPA (5489,8 ± 326,7 ng/ml) y GHRH (3569,4 ± 392,3 ng/ml), que en el salino (6963,1 ± 413,5 ng(ml), ($P < 0,05$). La proporción de células somatotropas disminuyó, en el grupo IPA, tanto claras como oscuras ($P < 0,01$),pero no en el grupo GHRH.

Conclusiones. Estos datos apoyan la eficacia del tratamiento crónico con Ipamorelin para la ganancia de peso en animales jóvenes. Los datos también sugieren que la atenuación de la respuesta de GH *in vitro*, en estas circunstancias se debe, al menos en parte, a la disminución de las células GH, claras y oscuras.

ATENUACIÓN DE LA RESPUESTA DE GH AL ESTÍMULO REPETIDO DE GHRH: PAPEL DE LA SOMATOSTATINA

A. Vela[1], I. Rica[1], P. Martul[1], J. Pineda[2], R. Coya[3], M.A. Aniel-Quiroga[3]
[1]Endocrinología Pediátrica, [3]Laboratorio de Hormonas. Hospital de Cruces. Barakaldo. [2]Universidad del País Vasco. Vizcaya.

A diferencia de los niños en los adultos el estímulo con GHRH provoca una respuesta disminuida de GH cuando se repite el mismo estímulo. Se ha atribuido esta atenuación a los niveles de somatostatina (SS) circulante. La SS también frena la secreción de TSH.

Objetivo. Valorar si la falta de respuesta de GH tras estímulo repetido con GHRH es secundaria a un aumento del tono somatostatinérgico.

Material y métodos. Se estudian un total de 15 adultos sanos: 7 individuos con estímulo doble con GHRH y 8 como controles. El estudio consistió en dos estímulos con GHRH a dosis de 1,5 μg/kg, i.v. a los 0 y 120 minutos del inicio con determinación de GH periódicamente hasta su terminación a las 4 horas del inicio. Se determinó la variación de TSH entre el valor basal (minuto 0) y antes del segundo estímulo (minuto 120) y se valoró la proporción entre ambos niveles (proporción de TSH).

Resultados. En el grupo en el que se realizó la prueba de GHRH, la respuesta máxima de GH del segundo estímulo respecto al primero (proporción de pico) es de 9,8% de media con un rango de 4,1 a 19,8%.

La TSH basal es similar entre el grupo tras GHRH media = 1,25; rango: 0,39-2,87 y el grupo control: media = 1,86; rango: 0,91-2,82. A los 120 minutos el porcentaje de caída de TSH es mayor en el grupo control que en el grupo estimulado con GHRH, diferencia que no es significativa.

Conclusiones. *1)* Se confirma en adultos una menor respuesta de GH a un segundo estímulo con GHRH respecto al primero. *2)* La ausencia de una caída significativa de la TSH tras el primer estímulo con GHRH, respecto al grupo control, descarta que sea la secreción de somatostatina la responsable de una menor respuesta de GH al segundo estímulo con GHRH.

Trabajo parcialmente financiado por A.S.I.N.F.E y F.I.S (95/1178).

HIPERPLASIA HIPOFISARIA, CON GALACTORREA, SIMULANDO UN MACROADENOMA EN ADOLESCENTE CON HIPOTIROIDISMO PRIMARIO

M.P. Gutiérrez Díez, M.J. Alcázar, F. Jiménez, C. Moliner, M. Escuredo, M.A. Donoso
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Getafe. Madrid.

Introducción. Algunos pacientes con hipotiroidismo 1.º desarrollan una hiperplasia masiva de c. tireotropas que determina un agrandamiento hipofisario con extensión supraselar y disfunción hipofisaria. La RM aislada es incapaz de diferenciarla de un macroadenoma. Uno de los síntomas que podemos encontrar es la galactorrea 2.ª a la disfunción hipofisaria.

Material y métodos. Paciente vista en el S. de Urgencias por epigastralgia en la EF se objetiva presencia de secreción láctea sin recordar la paciente desde cuando. No refiere otro tipo de sintomatología acompañante. Antecedentes personales: Menarquia a los 12 a, menstruaciones 28-29/5-6 días, resto sin interés. EF: Ec: 14,9 a, Talla: 156 cm, DS: –1, P17, P: 57 kg (P 50-75), S4,P4 A4 Secreción mamaria bilateral, resto normal.

Pruebas complementarias. PRL: B (98,8), 20' (86,6), 40' (82,3) 60' (75,2) 80' (74,2) 100' (71) 120' (68,2 ng /ml) (3,6-19) GH con GRF y resto del estudio hormonal normal Antc antimicrosomales (+)

Hipogluc. insulínica	Basal	15	30	45	60	90	120 min
GH	3,4		4,1	5,7	7,1	1,9	0,6 mU/ml
Glucemia	79		28	31	36	46	43 mg/dl
Cortisol	24,79		19,7	20,24	24,9	21,5	18,8 µg/dl
PRL	66,9	62,2	63,5	63,5	63,7	61,7	55,2 nq/ml

Test de estimulación con TRH	–20	Basal	20	40	60 min
TSH	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100 µU/ml
PRL	75,1	74,2	> 188	> 188	> 188 ng/ml

RM cráneo: Tumor hipofisario que ocupa la mayoría del lecho selar, superando por encima los límites de mismo, desplazando la hipófisis hacia arriba y hacia atras así como arqueando el quiasma óptico. Control tras tratamiento sustitutivo: Normal Fondo de ojo: Normal.

Conclusiones. *1)* La hiperplasia masiva de las c. tireotropas determina por sí sola una disfunción hipofisaria, la cual revierte tras tratamiento con tiroxina. *2)* El incremento reactivo de la glándula debe diferenciarse de las anomalías 1.ª de la misma. *3)* No es necesaria la cirugía, pues tras el tratamiento con tiroxina se normaliza su tamaño. *4)* La RM, de forma aislada es incapaz de diferenciar macroadenoma productor de TSH de hiperplasia hipofisaria 2.ª a hipotiroidismo, los tests endocrinos dinámicos y la normalización del tamaño de la glándula tras el tratamiento sustitutivo, dan el diagnóstico.

RESONANCIA MAGNÉTICA (RM) DINÁMICA EN PACIENTES CON DÉFICIT DE GH E HIPOPLASIA HIPOFISARIA

C. Lamas, J. Martínez-San Millán*, S. Tofé, L. García-Doncel, A. Belanger, R. Barrio, M. Alonso

Endocrinología Pediátrica y *Neurorradiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Introducción. La RM dinámica de la hipófisis, con obtención de imágenes secuenciales inmediatamente tras la administración de contraste, proporciona, además de la morfología, información funcional sobre la vascularización de la glándula.

Objetivo. Estudiar mediante RM dinámica la región hipotálamo-hipofisaria en niños con déficit de GH y valorar la relación entre las alteraciones morfológicas y de vascularización y las alteraciones hormonales.

Pacientes. 10 pacientes con edades al diagnóstico entre 7 y 14 años, con déficit de GH e hipoplasia hipofisaria (HH), fueron evaluados mediante estudio completo de la función hipofisaria, RM convencional y dinámica.

Resultados. Tabla 1.

Conclusiones. Algunos pacientes con déficit de GH y HH presentan captación retrasada del contraste en la RM dinámica, lo que puede reflejar una alteración importante de la vascularización hipofisaria. No hemos encontrado correlación entre los distintos déficit hormonales y el retraso en la captación del contraste.

TABLA 1. **Resultados**

Paciente	Edad	R.M. convencional	R.M. dinám.	Déficit
1	12,2	Platibasia. NE. HH	Normal	GH
2	7,5	HH. AT. No señal neurohipóf	Retraso	GH. ADH
3	8,1	Agenesia carotídea. HH	Normal	GH. Gn
4	14,6	AT. NE	Normal	GH
5	7,8	HH. AT. NE	Normal	GH.Gn.TSH
6	14,5	Platibasia HH. AT. NE	Normal	GH.Gn.TSH
7	10,6	Hipoplasia óptica HH. AT. NE	Retraso	Panhipopit.
8	15,5	HH. AT. NE	Normal	Panhipopit
9	13,8	Hipoplasia hipotálamo. AT NE	Retraso	GH. TSH
10	10	Hipoplasia óptica. HH. AT. NE	Normal	GH.Gn.ACTH

AT (agenesia tallo), NE (neurohipófisis ectópica), Gn (gonadotropinas).

TRAUMATISMO CRANEOENCÉFALICO (TCE) UNOS AÑOS DESPUÉS. HIPOPITUITARISMO

A. Hernández Alberca, J. Prieto Veiga, E. Álvarez Aparicio, M.A. Martín Rodríguez, M.J. Estévez Amores, J. Cedeño Montaño, P. Prieto

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Salamanca.

Los TCE con pérdida prolongada del conocimiento son una causa rara de insuficiencia hipofisaria. Lo más frecuente es que sean debidos a la sección transversal del tallo.

Caso clínico. Varón de 16 años que consulta por retraso puberal y talla baja. A los 7 años sufre accidente de tráfico. Presenta TCE con hundimiento parieto-occipital derecho, otorragia derecha, hernia encefálica en oído medio y salida de Icr a mastoides, subluxación atloaxoidea anterolateral izquierda y fracturas de fémur y clavículas. Permanece en estado de coma un mes. Es tratado por los servicios de neurocirugía, traumatología, ORL y cirugía plástica. Se realizan TAC y RNM de control: zonas isquémicas en regiones temporal y parietal derechas. Siete años después acude a la consulta de Endocrinología con astenia, hipoglucemia en ayunas, estreñimiento, termolabilidad, bradipsiquia, cuadros periódicos de dolor abdominal con vómitos, diarrea y poliuria-polidipsia. En la exploración se aprecia talla en –2,1 DS, no signos puberales, EO retrasada 3 años. El estudio hormonal (test de Luforan-Tiregan-Clonidina-Insulina y restricción hídrica) permite el diagnóstico de panhipopituitarismo.

Conclusión. Queremos hacer hincapié en la necesidad de valorar la evolución endocrinológica de los niños con TCE. En nuestro caso hubo un retraso de 9 años desde el momento en que sufre el TCE hasta que acude por primera vez a la consulta de Endocrinología. La RNM centrada en silla turca permite demostrar falta de continuidad del tallo hipofisario y aplastamiento de la hipófisis.

"CEREBRAL SALT WASTING" (CSW) EN NIÑO TRATADO DE GERMINOMA HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO

J.E. García García, J. Prieto Veiga, J. Blázquez*, E. Álvarez Aparicio, A. Hernández Alberca, M.A. Martín Rodríguez

Hospital Universitario de Salamanca. Unidad de Endocrinología Pediátrica. *Unidad de Nefrología Pediátrica.

Introducción. El síndrome CWS se caracteriza por hiponatremia debido a natriuresis excesiva que cursa con depleción vo-

lumétrica y buena diuresis; se describe en pacientes que han sufrido una agresión sobre el sistema nervioso central.

Caso clínico. Varón de 14 años que consulta por talla baja (−2,5 DE) con pérdida de percentil y edad ósea retrasada 2,5 años; asocia síndrome poliurico polidípsico y cefaleas. AF: hermana con déficit de GH; hermano con síndrome de Klinefelter.

Se realizan los tests de insulina, clonidina, Luforán, Tiregán, y restricción hídrica-vasopresina, siendo diagnosticado de panhipopituitarismo. En la RMN cerebral se aprecia masa hipotálamo-hipofisaria que es resecada por vía transesfenoidal; el diagnóstico anatomopatológico corresponde a germinoma. Se instaura tratamiento sustitutivo hormonal y se realiza radioterapia craneoespinal.

Tras finalizar la radioterapia comienza con cuadro de astenia, anorexia, dolor abdominal y vómitos, presentando posteriormente una convulsión tónico-clónica generalizada. En los exámenes complementarios se constata un sodio de 110 mmol/L, alcalosis respiratoria, glucemias normales y pérdida importante de cloro, sodio y potasio por orina; ACTH y cortisol basales en límites ligeramente bajos, y actividad renina plasmática y aldosterona bajas. El cuadro clínico se controla con reposición hidroelectrolítica, drogas inotrópicas, aumento de la dosis de hidrocortisona y aporte de 9-α-fluorhidrocortisona.

Conclusión. El síndrome CWS debe ser tenido en cuenta cuando se produce un daño cerebral de cualquier etiología. Se debe realizar diagnóstico diferencial con SIADH y con cuadro de insuficiencia suprarrenal secundaria a déficit de ACTH. En su patogenia se implica una secrección inapropiada de péptido atrial natriurético (PAN).

FORMAS CLÍNICAS DISTINTAS DE HSC (21OHD) EN UNA MISMA FAMILIA. INTERÉS DEL ESTUDIO MOLECULAR

M.A. Molina, B. Ezquieta[2], E. Cueva[2], J.M. Varela[2], R. Cañete[3], F. de la Vega[1], J. Fernández[2], P.G. Gancedo[2], R. Gracia[1]

Servicios de [1]Endocrinología Pediátrica y [2]Bioquímica Hospital La Paz. Madrid. [3]Endocrinología Pediátrica. Hospital V. de la Salud. Córdoba.

La HSC por deficiencia de 21OH presenta un espectro amplio de formas clínicas (pierde-sal PS, virilizante simple VS, no clásica NC, críptica Cr). De manera general, esperamos que en una determinada familia con más de un caso afectado las formas clínicas sean similares (alelos mutados comunes), aunque en ocasiones encontramos formas clínicas distintas. Presentamos en esta comunicación los resultados del estudio molecular en 23 familias con más de un caso afectado. El estudio se ha realizado mediante análisis directo (detección de mutaciones puntuales por PCR-ASO o secuenciación y detección de deleciones y conversiones grandes mediante Southern BgI II y Taq I con la sonda específica pC21/3c) e indirecto (tipaje de microsatélites región HLA) del gen 21-OH.

En la gran mayoría de las familias (21/23, 91%) los pacientes presentaron idéntica forma clínica (8PS, 1VS y 12 NC) y los hallazgos moleculares confirmaron que ambos eran genotípicamente idénticos. De manera singular, en dos familias, los hermanos presentaron formas diferentes. En estos casos, el estudio molecular reveló que eran distintos y que segregaban alelos mutados adicionales; comprobándose a escala bioquímica y molecular que existían formas crípticas/no diagnosticadas en los padres. El caso índice de la 1.ª familia, con una forma PS, resultó heterozigoto compuesto para deleción del gen en el alelo materno y mutación 306insT en el paterno. Su hermano, con una forma NC, compartía únicamente la deleción del gen; mostrando el segundo alelo paterno la mutación His61Leu. El genotipo paterno, 306insT/His61Leu, sugería la existencia de una forma NC, como confirmaron los estudios bioquímico (17OHP-ACTH 100ngr/ml) y clínico (talla final baja, hirsutismo) posteriores. En la 2.ª familia el caso índice, que presentó una forma PS, era homozigoto para la mutación 655G, documentándose dicha mutación en ambos padres. De manera sorprendente, el hermano resultó homozigoto paraVal281Leu, segregando esta mutación en ambos padres y confirmando el tipaje de microsatélites que los hermanos eran genotípicamente distintos. Los padres resultaron heterozigotos i2G/Val281Leu.

Este estudio evidencia un interés adicional de los estudios a nivel de DNA, tanto en la detección de formas no diagnosticadas como en la correlación de las bases moleculares y los hallazgos clínicos.

DEFICIENCIA COMBINADA DE 11-OH Y 21-OH EN UNA PACIENTE CON HSC. ESTUDIO FAMILIAR MOLECULAR Y BIOQUÍMICO

B. Ezquieta[1], R. Barrio[2], M. Alonso[2], Cueva[1], J.M. Varela[1], J. Fernández[1], P. Gancedo

[1]Servicio de Bioquímica. Hospital La Paz. [2]Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

La hiperplasia suprarrenal congénita es debida en el 95% de los casos a la deficiencia de esteroide 21-hidroxilasa (21-OHD). El porcentaje restante se debe a otros déficit enzimáticos, dentro de éstos el más frecuente es el déficit de 11-hidroxilasa (11OHD). En ocasiones, basándose únicamente en datos bioquímicos, se habían descrito casos de 11OHD y de deficiencia combinada 21OH/11OH, que resultaron a nivel molecular casos simples de 21OHD (Ezquieta y cols. SEEP 1999; Gillis y cols. ESPE 1999). Presentamos el caso de una niña nacida en 1990 con una virilización neonatal severa (Prader V), hipertensión y marcadores bioquímicos indicadores de 11OHD (11 deoxicortisol > 100 ng/ml y 170HP de l7 ng/ml). Esta niña presentó unos valores basales de renina que resultaban elevados (28,7 ng/ml/h) con respecto a los rangos de referencia del laboratorio para esa edad (7,5 + 5,1), que se mantuvieron a pesar del aporte de hidroaltesona. Al mes, por persistencia de reninas elevadas (38,3 ng/ml/h), se inició tratamiento con 9alfafluorhidrocortisol 59 mcg/día hasta los 4,5 años en que fue retirado, con reninas posteriores normales. El estudio molecular realizado en la actualidad mediante secuenciacíón directa completa del gen 11-OH (regiones exónicas codificantes e intrónicas involucradas en el procesamiento del RNA mensajero) ha mostrado que la paciente es homozigota para la mutación Gly411Arg. Este cambio no conservativo (aparece un aminoácido polar voluminoso en una posición neutra carente de radical) se localiza en el exón 8 del gen, el cual forma parte del dominio de centro activo. Por otro lado, en el estudio del gen 21OH se encontró que era heterozigota para la mutación Gln318Stop. Los hallazgos moleculares son compatibles con el cuadro clínico.

El estudio de los DNA parentales ha permitido confirmar la existencia de estas alteraciones y su segregación, pudiéndose comprobar que ambos son portadores de la mutación Gly411Arg del gen 11OH, y que la mutación Gln3l8Stop del gen 21OH está presente en la madre de la paciente. El test de

Synachten en ambos padres mostró normalidad de los niveles basales y de la respuesta de 17OHP y 11deoxicortisol. Clínicamente ninguno de los progenitores muestra alteración. Un hermano de la paciente presenta también un déficit de 11OH y se encuentra pendiente el estudio molecular. Este caso podría constituir un primer ejemplo de deficiencia combinada 11OH/21OH documentada a nivel molecular.

UN CASO EXCEPCIONAL: HSC LIPOIDE DIAGNOSTICADA A PARTIR DEL RETRASO PUBERAL EN UNA PACIENTE CON DIAGNÓSTICO PREVIO DE E. DE ADDISON

S. Quinteiro, C. Vázquez, Y. Morel*, J. Calvo, E.Colino, L. Ramos

Unidad de Endocrinología y Genética del Hospital Materno Infantil de Las Palmas. *Laboratoire de Biochime Endocrinienne et moleculaire Hospital Debrousse (Lyon).

Presentamos el caso de una paciente, con desarrollo normal al nacimiento y fenotipo femenino que, con la edad de 10 meses ingresa por deshidratación grave. Antecedentes personales de vómitos repetitivos, pérdida de peso e hiperpigmentación cutánea a partir de los 5 meses.

Analítica: Na: 110 mEq/l; K: 7,8 mE/l; Glucemia: 10 mg%; 17OHPbasal: < 0,6 ng/ml; ARP: 75 ng/ml; ACTH: 3.000 pg/ml; Cortisol 0': 1,2 mcg/100 ml; Cortisol 60': 1,9 mcg/100 ml; Ac anticápsula suprarrenal (–).

Nuestra paciente es etiquetada de E. de Addison y se instaura terapia sustitutiva, siguiendo una evolución estable. A la edad de 13 años, presenta ausencia de caracteres sexuales, solicitándose estudio de gonadotrofinas basales (LH: 17UI/L; FSH: 25 UI/L), 17-B E2: 9 pg/ml, ECO pelvis: AUSENCIA DE UTERO, TROMPAS Y OVARIOS; CARIOTIPO 46 XY. Se trataba pues de un paciente de sexo genético masculino con PHM y pérdida de sal que nos hizo pensar como primera posibilidad diagnóstica en un déficit de 3beta-HSD. Se ingresa al paciente para suspensión de la medicación y dosificación de 17OH Pregnelonona, DHEA, 17 OH Progesterona y cortisol a los 60' tras test de ACTH. Al no cumplir los criterios analíticos de déficit de 3 beta HSD ¿se trataba de un defecto de 20-22 desmolasa? El paciente fue intervenido de gonadectomía bilateral.

El estudio de genética molecular está encaminado a demostrar el defecto del gen que codifica para la proteína StAR.

Comentario. La HSC lipoide es una forma muy rara y severa de HSC de los que existen muy pocos casos publicados. Los sujetos de sexo genético masculino, como nuestro paciente, presentan ausencia total de virilización. El diagnóstico es biológico. Recientemente se ha demostrado que el gen responsable del déficit codifica una proteína mitocondrial denominada StAR. En nuestro paciente se está secuenciando el gen a fin de encontrar la mutación responsable.

¿CÓMO CONDICIONA EL ESTUDIO MOLECULAR EN LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS DEL PERIODO PRENATAL?

S. Quinteiro, C. Vázquez, Y. Morel*, J. Calvo, M.T. Angulo, A. Domínguez

Unidad de Endocrinología y Genética del Hospital Materno Infantil de Las Palmas. *Laboratoire de Biochime Endocrinienne et moleculaire Hospital Debrousse (Lyon).

Presentamos el estudio molecular de una familia en que las dos hijas mujeres del matrimonio presentaron un cuadro clásico de ambigüedad sexual al nacimiento, con grado importante de virilización en ambos casos (grado IV de Prader) y síndrome de pérdida salina. El diagnóstico de HSC por déficit de 21-hidroxilasa se estableció con las tasas plasmáticas de 17-OH Progesterona. El árbol genealógico de la familia, tras análisis molecular del gen CYP21B, dio como resultado: *a)* el padre: heterocigoto para la mutación V281L; *b)* la madre: heterocigota para la mutación V281L; *c)* las dos hijas afectadas resultaron heterocigotas para la triple mutación en el exón 4: I236N, V237Gy M239L (asociada a la forma clásica con pérdida de sal) y la mutación V281L (asociada a la forma no clásica).

Como sabemos, en los pacientes con doble heterocigosis la mutación menos severa es la que determina el fenotipo y, por tanto, la forma clínica de las dos niñas afectadas debería ser una FORMA NO CLÁSICA de la enfermedad.

La madre presentó una nueva gestación realizándose estudio prenatal que dio como resultado un varón no afectado, pero la pregunta que surge es ¿qué actitud terapéutica hubiéramos tomado si se hubiera tratado de una hembra afectada de la misma mutación que sus hermanas?

Creemos que se trata de un caso interesante que nos hace plantear el valor del estudio molecular a la hora de establecer la indicación del tratamiento prenatal en virtud de los resultados.

ASP 322 GLY. NUEVA MUTACIÓN PUNTUAL EN EL GEN CYP21B ASOCIADA A DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA

L. Loidi Fernández de Trocóniz, J. Barreiro Conde*, C. Quinteiro García, R. Castro Pereira*, F. Domínguez Puente**, M. Pombo Arias*

*Unidad de Endocrinología Pediátrica y Crecimiento. CHUS. **Dpto. de Fisiología. Facultad de Medicina. USC. Unidad de Medicina Molecular. Hospital Provincial. Santiago de Compostela.

El déficit de 21-hidroxilasa, enfermedad autosómico recesiva, es la causa más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita debido a una incapacidad de sintetizar cortisol en el córtex suprarrenal. Distintas mutaciones en el gen CYP21B son responsables de la reducción total o parcial de la actividad enzimática de la 21-hidroxilasa, lo que da lugar a distintos fenotipos: desde la forma clásica o severa hasta la forma no clásica o tardía. En los heterocigotos compuestos de mutaciones distintas, la mutación menos severa es la que determina el fenotipo.

Presentamos el caso de una niña diagnosticada de Hiperplasia Suprarrenal Congénita.

Se ha analizado el ADN de la paciente y de sus padres. Para la búsqueda de mutaciones puntuales se secuenció toda la región codificadora, así como zonas de corte y empalme, del gen CYP21B. Para la búsqueda de grandes deleciones o conversiones se realizó Southem Blot tras digestión con Taq1 y Bgl II

La paciente es doble heterocigota de las siguientes mutaciones: Val281Leu que reduce la actividad enzimática en un 20-50% y está relacionada con la forma no clásica de la enfermedad y la nunca descrita Asp322Gly. La paciente tiene ambos cromosomas afectados ya que sólo el padre es portador de la Val281Leu y sólo la madre de la Asp322Gly. No se ha encontrado ninguna otra anomalía en el gen.

Pensamos que la nueva mutación Asp322Gly puede estar reduciendo la actividad de la 21-hidroxilasa. Para confirmar si se reduce la actividad enzimática y en qué grado, pensamos realizar estudios de transfección *in vitro*.

DIAGNÓSTICO NEONATAL DE FORMAS NO CLÁSICAS DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÉNITA (HAC) POR DEFICIENCIA DE LA 21-HIDROXILASA (21OHD)

A. Rodríguez, C. García Sanz, A. Ruiz, E. Dulín, M.D. Rodríguez-Arnao, J.M. Varela*, B. Ezquieta*

Unidad de Metabolismo y Desarrollo, Departamento de Bioquímica-Laboratorio de Metabolopatías. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Departamento de Bioquímica, *Hospital La Paz. Madrid.

Introducción. La detección precoz de la 21OHD mediante método Delfia de 17-hidroxiprogesterona (17OHP) tiene como finalidad diagnosticar las formas severas de la enfermedad: anticiparse a la aparición de una crisis de pérdida salina y evitar la incorrecta asignación de sexo en la niña afectada virilizada o acortar el tiempo de incertidumbre. Las "Formas No Clásicas de 21OHD", formas más leves con un ligero aumento de andrógenos sin virilización prenatal, no son objeto de un programa de detección precoz, pero a veces se pueden diagnosticar mediante este *screening*. Presentamos tres pacientes con formas no clásicas de 21OHD, diagnosticados mediante el programa de detección precoz.

Sujetos y métodos. Los tres pacientes, dos varones y una niña, son recién nacidos a término de adecuado peso, asintomáticos sin signos clínicos de HAC, con cifras iniciales de 17OHP > 20 ng/mL. Todos ellos presentan un desarrollo ponderoestatural, una velocidad de crecimiento y una edad ósea normales.

Estudio Genético

CASO 1 (V): *Padre:* ASP 172. *Madre:* VAL 281 LEU. *Hijo:* Heterozigoto compuesto

CASO 2 (V): *Padre:* VAL 281 LEU. *Madre:* 865 G. *Hijo:* Heterozigoto compuesto

CASO 3 (M): *Padre:* VAL 281 LEU. *Madre:* Deleción de 8 pares de bases del exón 3. *Hijo:* Heterozigoto compuesto

Conclusiones. El programa de detección precoz de la 21OHD ha demostrado su eficacia para diagnosticar las formas severas de la enfermedad. Existen pacientes asintomáticos con elevaciones de 17OHP, que plantean el diagnóstico diferencial entre falsos positivos y diagnóstico precoz de formas no clásicas de 21OHD. El estudio genético-molecular del paciente y su familia clarifica el diagnóstico definitivo. El seguimiento clínico con control de peso, talla, metabolismo hidroelectrolítico y maduración ósea, permite posponer el inicio del tratamiento corticoideo y evitar un tratamiento innecesario.

SEUDOHIPOALDOSTERONISMO PRIMARIO TIPO I-A

Y. Albisu Andrade, P. Gorrotxategi Gorrotxategi, G. Unanue Tejera, E. Pérez Ruiz, R. Areses Trapote

Hospital Infantil. Complejo Hospitalario Donostia. Donostia-San Sebastián. Guipúzcoa.

Introducción. El seudohipoaldosteronismo tipo I, descrito por primera vez en 1958, es una afección hereditaria que cursa con un síndrome de pérdida salina de manifestación neonatal. Se han descrito dos formas clínicas. La clásica I-a, autosómica dominante, es debida a una alteración, recientemente descrita, del gen que codifica el receptor renal de la aldosterona. La tipo I-b, autosómica recesiva, es debida a una mutación de subunidades del canal epitelial del Na y se traduce por un atentado multivisceral con pérdida electrolítica en orina, sudor, saliva, colon, así como anomalías de la secreción del aparato respiratorio.

Caso clínico. Niño de 35 días de vida. 2.º ingreso por un cuadro de vómitos y deshidratación con estancamiento ponderal (1.º ingreso, 17 días de vida con cuadro similar). Peso RN: 3.350 g (p 25-50), peso al ingreso 3.530 g (p < 3). T.A. normal. Analítica: Sangre: Na 123, K 7, Cl 100 m Eq/l, Aldosterona > 4.000 pg/ml. ARP 213 ng/ml/h. Orina: Na 20, K 19,7 Cl 25 mEq/l. Hemograma, creatininemia, metabolismo fosfo-cálcico, test del sudor, Na en saliva, 17 OH progesterona, cortisol, ACTH, androstediona, urocultivo y ecografía renal normales. Estudio familiar: Aldosterona y ARP normales en ambos padres. Con el diagnóstico de hipoaldosteronismo tipo I-a (pendiente de confirmación por biología molecular) se instauró tratamiento con Na oral (5 mEq/k/día) con una excelente respuesta ponderal. Peso a los 4,5 M. 7.835 g (p 75).

Comentario. Ante un cuadro neonatal de síndrome pierde sal, descartada la infección y/o anomalía congénita renal y la hiperplasia suprarrenal congénita es necesario pensar en el seudohipoaldosteronismo tipo I.

BOCIO DIFUSO POR DEPÓSITO DE SUSTANCIA AMILOIDE

M. Clemente, J. Picas, D. Yeste, R. Vilalta*, N. Tallada**, M.A. Albisu, M. Gussinyé, E. Vicens-Calvet, A. Carrascosa

S. Endocrinología y Medicina del Adolescente. *S. Anatomía Patológica. **S. Nefrología. Hospital Universitario Materno-infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Fundamento y objetivo. La amiloidosis es una enfermedad de etiología desconocida caracterizada por el acúmulo de material amorfo y proteináceo en diferentes órganos y tejidos del organismo, que puede complicar la evolución natural de enfermedades inflamatorias o infecciosas crónicas. Su presentación en la edad pediátrica y la afectación tiroidea son excepcionales.

Observación clínica. Paciente mujer de 19 años de edad diagnosticada de Artritis Crónica Juvenil pauciarticular seronegativa a la edad de 2 años. Ha seguido tratamiento médico discontinuo con antiinflamatorios, corticoides y sales de oro. A los 8 años de evolución presenta afectación renal (proteinuria masiva y edemas) que hace sospechar amiloidosis secundaria renal. La biopsia de tejido celular subcutáneo y renal confirma la presencia de sustancia amiloide. Evoluciona a insuficiencia renal crónica terminal que precisa trasplante renal. A la edad de 18 años se aprecia desarrollo de bocio difuso. Clínicamente eutiroidea. Función tiroidea: TSH 0,22 mlU/L; T4 15,2 mcg/dl; T3 0,79 ng/ml; T4 libre 2,0 ng/dl; Ac antitiroideos y anti-TSI negativos (sigue tratamiento con metilprednisolona). Ecografía tiroidea: bocio difuso de aspecto heterogéneo con ecogenicidad muy aumentada e imagen quística de 4 cm. Gammagrafía tiroidea: aumento difuso de ambos lóbulos con distribución heterogénea del trazador compatible con bocio multinodular. TAC cervical: tiromegalia con múltiples imágenes nodulares hipodensas. Biopsia por punción-aspiración de lesión quística y del parénquima tiroidal: agrupaciones de células foliculares sin atipias y con abundantes fragmentos de material fibrilar homogéneo. La técnica de rojo congo con luz polarizada muestra birrefringencia característica de materia amiloide.

Comentario. El desarrollo de bocio difuso en pacientes con enfermedades inflamatorias, infecciosas o neoplásicas en la in-

fancia y adolescencia debe hacemos considerar en su diagnóstico diferencial, la existencia de un depósito de sustancia amiloide.

ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES DE UN ÁREA PREVIAMENTE DEFICIENTE EN YODO

I. Riaño Galán, B. Lastra Areces, P. Fernández González, M.F Rivas Crespo*, A. Enguix Armada

Pediatría. Hospital Narcea. Cangas del Narcea. *Endocrinología Pediátrica. Hospital Central de Asturias. Oviedo. Asturias.

Objetivos. *1)* Conocer la prevalencia de anticuerpos antitiroideos en población pediátrica sin patología tiroidea conocida. *2)* Establecer si existe alguna correlación entre función tiroidea y presencia de autoanticuerpos antitiroideos.

Métodos. Estudio transversal de 245 niños y adolescentes entre 3 días y 17,5 años (media 11 años) del Área sanitaria 2 de Asturias, los cuales fueron examinados clínicamente y se determinó TSH (Enzimoinmunoensayo con doble anticuerpo, ultrasensible), T4 libre (Enzimoinmunoensayo competitivo), anticuerpos antitiroglobulina (anti-Tg) (HENNINGtest) y antiperoxidasa (anti-TPO) por RIA. (DYNOtest). Diferencias entre grupos fueron evaluados por el test de Mann-VVhitney.

Resultados. La prevalencia de anti-Tg o anti-TPO, o ambos, fue del 6,1% (15 de 245). La prevalencia de anti-Tg fue de 2,8% (7 de 245; 4 tenían también positivos los anti-TPO; la elevación de anti-Tg fue sólo transitoria en los otros 3). La prevalencia de anti-TPO fue del 4,9% (12 de 245; de los cuales dos eran neonatos hijos de madres con enfermedad tiroidea autoinmune, uno síndrome de Down y otro síndrome de Tumer). El 19% de la población estudiada tenía hipotiroidismo subclínico (TSH 5,5 mcU/l y T4 libre de 1,2 ng/dl). Dos de los 4 casos con ambos anticuerpos positivos tenían hipotiroidismo franco sin bocio. El hipotiroidismo fue significativamente más frecuente ($p < 0,01$) en niños con anti-TPO y anti-Tg positivos que en aquellos con anticuerpos negativos.

Conclusiones. Nuestros resultados sugieren que: *1)* La prevalencia de anticuerpos antitiroideos en niños y adolescentes de esta área es alta. *2)* El incremento en la ingesta de yodo en una zona previamente deficiente en yodo podría inducir la aparición de enfermedad autoinmune tiroidea. *3)* La tiroiditis linfocitaria crónica puede no ir asociada con bocio. Es necesario el seguimiento a largo plazo de los niños con anticuerpos antitiroideos positivos.

HIPERPLASIA HIPOFISARIA SECUNDARIA A HIPOTIROIDISMO AUTOINMUNE

M.V. Marcos Salas, C. Sánchez, M.T. Borraz, M. Rodríguez, L. Ibáñez

Consorci Sanitari de Terrassa. Unidad de Endocrinología Pediátrica.

La tiroiditis autoinmune es la causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido juvenil. Cuando el proceso es de larga evolución origina aumento de la glándula hipofisaria. Presentamos la evolución clínica de dos pacientes en distintos estadios de desarrollo puberal.

Primer caso. Niña de 9,3 años estudiada por retraso del crecimiento desde los 6,9 años. Talla 121,7 (P3). Estudio hormonal: Tiroxina libre < 2,6 pmol/l, TSH > 400 uU/ml, Anticuerpos (Ac) anti-tiroglobulina 4.226 Ul/ml, Ac anti peroxidasa 4.720 Ul/ml. En la resonancia magnética (RM), se evidenció aumento del tamaño de glándula hipofisaria. Tras iniciar tratamiento sustitutivo, recuperó velocidad de crecimiento y el tamaño de la hipófisis disminuyó. A los 4 meses del diagnóstico presentó epifisiolisis femoral que precisó tratamiento quirúrgico.

Segundo caso. Niña de 13,10 años estudiada por obesidad de larga evolución con estancamiento estatural desde los 10 años y amenorrea 2ª tras menarquia a los 12,6 años. Talla 143,5 (P3). Tiroxina libre < 2,6 pmol/l, TSH > 400 uU/ml, Ac anti-tiroglobulina 509 Ul/ml, Ac anti peroxidasa 570 Ul/ml. LH < 1,7 mUl/ml, FSH 7,78 mUl/ml, cortisol 448 nmol/l, 17 beta estradiol 12,6 pg/ml, en la RM se observó aumento de glándula hipofisaria con erosión del marco óseo de la silla turca y extensión a cisterna quiasmática. El control realizado al año del diagnóstico ha demostrado involución de la hipófisis.

Conclusión. El aumento del volumen hipofisario en el curso de un hipotiroidismo primado es secundario y cede a los pocos meses de iniciar el tratamiento sustitutivo.

DÉFICIT DE IODOTIRONINA DESIODINASA FAMILIAR

M. Clemente, J. Picas, M. Gussinyé, M.A. Albisu, N. Potau, A. Carrascosa

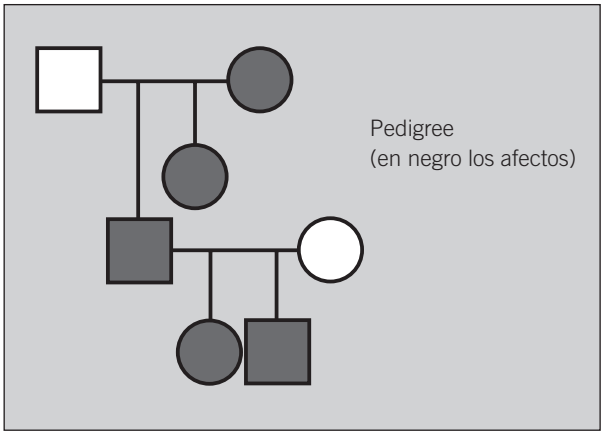
Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Fundamento. La mayor parte (70-90%) de la T3 circulante se deriva de la conversión de la T4 por monodeyodinación en tejidos periféricos.

Observación clínica. Adolescente de 15 años que consulta por presentar dismenorrea y pelo ralo.

Analítica hormonal: TSH 1,39 mUl/l (N: 0,3-4), T4 total 16,7 mcg/dl (N:5-12), T4 libre > 6 ng/dl (N:0,6-1,5) y T3 1,4 ng/dl (0,8-2,2).

Gammagrafía tiroidea: Aumento de tamaño tiroideo a expensas de ambos lóbulos, bocio difuso. Se realizó estudio familiar que evidenció la misma alteración en el único hermano, el padre, una hermana del padre y la abuela paterna. Se orienta como un posible déficit parcial del enzima yodotironina desyodinasa familiar de herencia autosómica dominante.



El diagnóstico definitivo se establecería mediante el estudio de dicha actividad enzimática.

Conclusión. El déficit de yodotironinas desiodinasas es una posible causa de la hipertiroxinemia eutiroidea.

SÍNDROME DE RESISTENCIA A LAS HORMONAS TIROIDEAS

E. Fernández Segura, R. Espigares Martín, R. Ortega Herrera*, L. Barrionuevo Porras

Unidad de Endocrinología Infantil del Servicio de Pediatría. *Servicio de Radiodiagnóstico. H. U. Virgen de las Nieves. Granada.

Objetivo. Descripción de la clínica, diagnóstico y evolución de una niña con niveles de TSH elevados desde RN y crecimiento adecuado.

Introducción. El síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas (SRHT) se caracteriza por presentar niveles elevados de hormonas tiroideas libres en suero y fallo en la supresión de la secreción de TSH con variables efectos refractarios de las hormonas tiroideas en tejidos periféricos. Está causado por mutaciones en el gen que codifica el receptor nuclear de T_3. En base a la clínica se ha clasificado el SRHT como resistencia generalizada, eutiroideos; y resistencia hipofisaria, la mayoría hipertiroideos. Pero se ha demostrado en ambas presentaciones la misma mutación en el receptor beta.

Material y métodos. Niña de 5 años enviada a la consulta porque en el *screening* neonatal de hipotiroidismo congénito presentó TSH elevada y T4 normal con gammagrafía tiroidea normal con aumento de captación. Recibió curas umbilicales con compuesto yodado. Inició tratamiento con tiroxina (dosis máxima 10 μg/kg/d) y en los controles posteriores presentó TSH suprimida con T_3 y T_4 elevadas, por lo que a los 18 meses se suprimió el tratamiento con el diagnóstico de hipotiroidismo transitorio. En controles posteriores persiste TSH elevada, ocasionalmente con T_3 libre elevada pero con talla que pasa de media a (+ 1 + 2) DS, sin bocio ni otros signos de hipertiroidismo. Test de estimulación con TRH: basal 6,19, 30 min 35,7, 60 min 21,7, 90 min 21,6. RM de silla turca normal.

Comentarios. Creemos que el diagnóstico se encuadra en el SRHT, con una manifestación predominante de resistencia hipofisaria y que clínicamente está cursando eutiroidea, excepto el crecimiento acelerado. La revisión de la literatura muestra el variable solapamiento en la clínica de enfermos diagnosticados de resistencia generalizada o hipofisaria, lo que demuestra que son diferentes manifestaciones de una única entidad genética.

CÁNCER DE TIROIDES EN LA EDAD PEDIÁTRICA. EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO EN 5 CASOS

J.A. Nieto Cuartero, L. Mingo, A. Calderón, I.G. Mediero

H. Niño Jesús. Madrid. C. Endocrinología Pediátrica. S. Anatomía Patológica. Servicio Cirugía.

En 885 casos de carcinoma tiroideo en todas las edades recogidas por Woolner et col., en los menores de 20 años se detectaron 6 papilares, 1 folicular y 1 medular. Presentamos 5 casos de carcinoma de tiroides en la edad pediátrica y su evolución (4 carcinomas papilares en 4 mujeres y 1 caso excepcional de carcinoma esclerosante difuso en un varón). La edad de aparición fue en los carcinomas papilares de 7 años en 2 casos y de 13 años en los otros 2, y a los 14 años en el varón. En 2 casos hubo metástasis ganglionares resueltas con cirugía radical y yodo radiactivo. En todos se practico tiroidectomía total con presevación de las paratiroides y sin afectación de los nervios recurrentes laríngeos. Todos están con terapia hormonal sustitutiva tiroidea. Reseñamos que 2 de los carcinomas tiene 2 hermanos con diabetes mellitus tipo 1. Se comentan la excelente evolución a largo plazo, aunque reseñamos el pronóstico incierto del carcinoma esclerosante difuso.

Bibliografía

Tiroides. Actualizaciones en Endocrinología (5) 1999 C. Diéguez y cols. Ed. McGraw Hill Interamericana pag. 271-282.

HIPERTIROIDISMO NEONATAL AUTOINMUNE EN GEMELOS DE MADRE TIROIDECTOMIZADA

V. Borrás Pérez, P. Gussinyé Cabanal, M. Peñas Boira, A. Zuasnabar Cotro, M. Català Puigbó

Hospital General de Granollers.

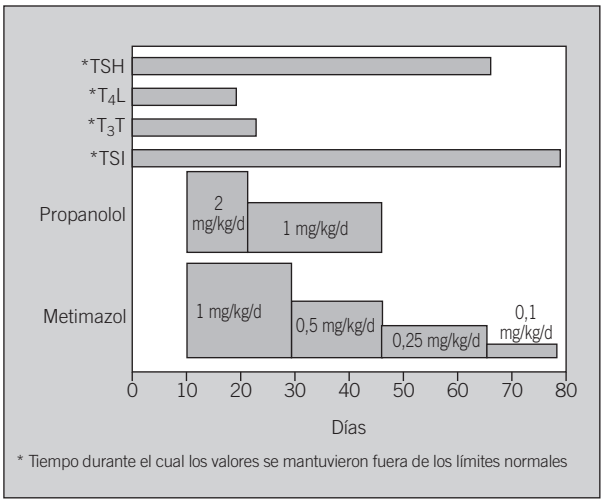
Introducción. El hipertiroidismo neonatal es una situación muy poco frecuente, casi siempre debida al paso transplacentario de inmunoglobulinas estimulantes del tiroides ante una enfermedad de Graves materna activa. Estos anticuerpos pueden continuar produciéndose después de la ablación del tiroides por cirugía y/o radioyodo o a través de otros mecanismos inmunológicos.

Caso clínico. Presentamos dos casos de hipertiroidismo neonatal producto de un embarazo gemelar de 33 semanas de gestación. Madre afectada de enfermedad de Graves, tratada con tiroidectomía subtotal un mes antes del inicio del embarazo. Los recién nacidos manifestaron clínica de hipertiroidismo al nacer.

Los valores iniciales de hormonas tiroideas fueron: T_4 L > 6 ng/dl (0,7-1,87) TSI > 95 (< 10) y TSH en el niño < 0,03 y en la niña 0,34 mcU/ml (0,25-4,67). La evolución de la analítica hormonal y el tratamiento se expresan en la figura.

Detectamos en el paciente varón un retraso del desarrollo psicomotor durante el seguimiento.

Comentario. La posibilidad de transferencia de anticuerpos estimulantes del tiroides al recién nacido durante el embarazo es posible, incluso en madres en las que se ha practicado una tiroidectomía subtotal como tratamiento permanente de su hipertiroidismo.



BOCIO MULTINODULAR GIGANTE POR DEFECTO DE SÍNTESIS DE TIROGLOBULINA

M. Clemente, D. Yeste, J. Picas, E. Vázquez*, N. Potau**, M.A. Albisu, M. Gussinyé, E. Vicens-Calvet, A. Carrascosa

S. Endocrinología y Medicina del Adolescente. *S. Radiología. **Laboratorio Hormonas. Hospital Universitario Materno-infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. Los defectos de la síntesis de tiroglobulina son una causa poco frecuente de hipotiroidismo congénito (incidencia:1/40.000). El diagnóstico neonatal de esta entidad puede escapar a los programas de *screening* por la existencia de hipotiroidismo parcialmente compensado por secreción preferencial de T_3. El estudio de la función tiroidea muestra concentraciones séricas de T_3 normales, disminuidas de T_4 y de tiroglobulina y discretamente aumentadas de TSH. Sin tratamiento hormonal sustitutivo adecuado estos pacientes desarrollan bocios voluminosos aunque clínicamente permanecen eutiroideos.

Observación clínica. Niña de 13 años de edad sin antecedentes familiares ni obstétrico-perinatológicos de interés y con *screening* neonatal de hipotiroidismo congénito negativo. Consulta a la edad de 3 años en otro Centro por bocio difuso. Se diagnostica de hipotiroidismo y se recomienda tratamiento con L-tiroxina que nunca ha sido administrado. Ha seguido tratamiento por medicina alternativa: yodo, aminoácido L-tirosina, zinc y diversos suplementos vitamínicos. Desarrollo pondoestatural y psicomotor normal. Presenta bocio muy voluminoso a expensas de ambos lóbulos de consistencia blanda y elástica con quistes de contenido líquido. Disfagia a sólidos. Función tiroidea: TSH: 6,79 Ul/ml; T_4 total: 2,7 mcg/dl; T_4 libre: 0,53 ng/dl, T_3 total: 2,30 ng/ml; TBG: 29,3 mcg/ml, Tiroglobulina < 0,5 ng/ml. Ecografía tiroidea: Aumento notable del tamaño de ambos lóbulos y del istmo. Grandes colecciones quísticas de contenido coloideo y paredes calcificadas. Gammagrafía Tiroidea: Tiroides aumentado de tamaño con presencia de dos grandes nódulos fríos. Valores de asimilación yódica muy elevados (2 h: 59,1%; 24 h: 52,4%). Test de Descarga de Perclorato: negativo. Se practica finalmente Tiroidectomía total y se inicia tratamiento con L-Tiroxina. Anatomía Patológica: Tiroides de 325 gramos con superficie externa multilobulada. Al corte múltiples nódulos con extensas áreas quísticas. En los nódulos folículos de tamaños variables, muchos de ellos quistificados o con zonas de fibrosis colágena densa. Células foliculares de configuración tiroidea con cambios de atipia endocrina.

Comentario. El desarrollo precoz de bocio multinodular en niños con *screening* neonatal normal y en estado de eutirodismo debe hacemos sospechar la existencia de una dishormonogénesis por defecto de la síntesis de tiroglobulina. La gran extensión del gen (cromosoma 8) que codifica esta glicoproteína dificulta el estudio de mutaciones y deleciones que empiezan a ser descritas.

ANÁLISIS AUXOLÓGICO Y BIOLÓGICO DE PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER EN TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO (GH) BIOSINTÉTICA

M. Buño, J. Pozo, M.T. Muñoz, V. Barrios, J. Argente

Sección de Endocrinología. Hospital Niño Jesús. Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid

Objetivos. Evaluar la evolución de los parámetros auxológicos bioquímicos en pacientes con Síndrome de Turner (ST) al inicio del tratamiento con GH y durante los 5 primeros años de terapia.

Pacientes y métodos. Se estudiaron retrospectivamente 25 pacientes con ST en tratamiento con GH biosintética, (7 dosis/semana; 1 Ul/kg/sem), analizando los siguientes datos antropométricos: talla (cm y DE) y velocidad de crecimiento (VC) (cm/año y DE) al inicio, a los 6, 12, 18, 24 meses de tratamiento y posteriormente de forma anual hasta los 5 años y la edad ósea (EO) (Greülich-Pyle, TW-RUS y Hernández) anualmente. Asimismo, se evaluaron los niveles séricos de IGF-1, IGFBP-3, HbAlC, hormonas tiroideas y TSH en los mismos periodos. La edad decimal al inicio del tratamiento fue de 8,1 ± 3 5 años (rango: 1,8-13,8 años).

Resultados. La talla y la VC se incrementaron significativamente desde los 6 meses de tratamiento. La talla (DE) y VC (DE) al inicio fueron de −2,86 ± 1,07 y −1,62 ± 1,54, respectivamente, siendo a los 5 años de −1,57 ± 1,22 y 1,64 ± 3,19. No existe una aceleración de la EO durante el periodo de estudio. Los niveles de IGF-I e IGFBP-3 son normales al inicio del tratamiento, aumentando significativamente hasta el segundo año. Los niveles de HbA1C, hormonas tiroideas y TSH resultaron normales en todos los momentos del estudio.

Conclusiones. El tratamiento con GH biosintética en niñas con ST a la dosis de 1 Ul/Kg/semana mejora significativamente los parámetros auxológicos (talla y VC) al menos durante 5 años de terapia continuada, no habiéndose evidenciado ningún efecto secundario reseñable.

ANÁLISIS AUXOLÓGICO Y BIOLÓGICO DE PACIENTES AFECTADOS DE DEFICIENCIA O INSUFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO (GH) EN TRATAMIENTO CON GH BIOSINTÉTICA

M. Buño, J. Pozo, V. Barrios, M.T. Muñoz, J. Argente

Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Niño Jesús. Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma. Madrid.

Objetivos. Evaluación de los parámetros auxológicos y marcadores bioquímicos en pacientes con deficiencia o insuficiencia de GH biosintética durante los 5 primeros años de terapia.

Pacientes y métodos. Se estudiaron retrospectivamente 117 pacientes, 53 mujeres y 64 varones, afectados de deficiencia de GH, incluyendo las siguientes categorías: déficit total de GH (n = 38), déficit parcial de GH (n = 37) y disfunción neurosecretora de GH (n = 42). Todos recibieron tratamiento con GH biosintética, (7 dosis/semana; 0,5-0,7 Ul/kg/sem), analizando los siguientes datos antropométricos: talla (cm y DE) y velocidad de crecimiento (VC) (cm/año y DE) al inicio, a los 6, 12, 18, 24 meses de tratamiento y posteriormente de forma anual hasta los 5 años y la edad ósea (EO) (Greülich-Pyle, TW-RUS y Hernández) anualmente. Asimismo, se evaluaron los niveles séricos de IGF-I, IGFBP-3, HbA1C, hormonas tiroideas y TSH en los mismos periodos La edad decimal al inicio del tratamiento fue de 9,03 ± 3,31 años.

Resultados. La talla (DE) al inicio fue de −2,78 ± 1,03 y se incrementa significativamente durante todos los momentos del estudio ($p < 0,001$), siendo al quinto año de −0,80 ± 0,80. La VC (DE) al inicio fue de −1,84 ± 1,64 y aumenta significativamente ($p < 0,001$) a partir de los 6 meses hasta al tercer año (1,34 ± 1,91). El mayor incremento en ambos parámetros se produce durante el primer año, siendo más acusado a los 6 me-

ses. No existe una aceleración de la EO durante el periodo de estudio Los niveles de IGF-I e IGFBP-3 son bajos al inicio del tratamiento, aumentando significativamente hasta el tercer y segundo año, respectivamente. Los niveles de HbA1C resultaron normales a lo largo del estudio.

Conclusiones. El tratamiento con GH biosintética en niños con deficiencia de GH a la dosis de 0,5-0,7 Ul/kg/sem mejora significativamente los parámetros auxológicos al menos durante 5 años de terapia continuada e incrementa los niveles de los marcadores biológicos dependientes de GH (IGF-I e IGFBP-3).

PEQUEÑAS RECOMBINACIONES GÉNICAS ENTRE GH 1(N) Y GH 2(V) COMO POSIBLE CAUSA DE DÉFICIT AISLADO DE GH

L. Castro Feijóo*, C. Quinteiro García, M de la Fuente Martínez, J. Barreiro Conde*, F. Domínguez Puente**, M. Pombo Arias*

*Unidad de Endocrinología Pediátrica y Crecimiento. CHUS. **Dpto. de Fisiología. Facultad de Medicina. USC. Unidad de Medicina Molecular. Hospital Provincial. Santiago de Compostela.

Palabras clave. Déficit aislado de GH. Genes GH 1 y GH 2.

La hormona de crecimiento está codificada por el gen GH 1. Este gen situado en el cromosoma 17q22-24 forma parte de un cluster de genes que incluye: GH 1, CSH 1, GH 2, y CSH 2, entre ellos existe una homología del 92-98% entre sus diferentes zonas. En el gen GH 1 se han descrito reacciones de entrecruzamiento desigual y grandes conversiones que llevan a la delección de todo el gen y causan un fenotipo de déficit total de la hormona.

Presentamos aquí un paciente de 13 años, diagnosticado de defecto aislado de la hormona de crecimiento. Actualmente con un crecimiento inferior al p3 y un SDS de la talla de – 2,2. Los estudios hormonales muestran: GH tras estímulo, secreción integrada de GH e IGF-1 disminuidos.

Mediante amplificación por PCR y posterior secuenciación cíclica hemos estudiado toda la región codificante del gen GH 1 así como sus zonas de corte y empalme y encontramos en el exón 4 una zona de secuencia idéntica al gen GH 2 que podría haberse originado por un proceso de conversión génica entre GH 1 y GH 2 debido a la gran homología entre ambos genes. El gen GH 2 codifica una GH variante que sólo se expresa en placenta.

Este fenómeno de conversión génica entre GH 1 y GH 2 es la primera vez que se describe y son necesarios estudios posteriores para afirmar la asociación entre la talla baja y este hallazgo.

SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD A LA GH: MUTACIÓN EN LA PRIMERA METIONINA DEL GEN RGH

C. Quinteiro García, L. Castro Feijóo*, L. Loidi Fernández de Trocóniz, F. Domínguez Puente**, J. Barreiro Conde*, M. Pombo Arias*

*Unidad de Endocrinología Pediátrica y Crecimiento. CHUS. **Dpto. de Fisiología. Facultad de Medicina. USC. Unidad de Medicina Molecular. Hospital Provincial. Santiago de Compostela.

Palabras clave. Insensibilidad a la GH. Síndrome de Laron. Gen RGH.

El síndrome de insensibilidad a la GH es una enfermedad rara de herencia autosómica recesiva. El defecto molecular en estos pacientes se origina en el gen del receptor de la hormona de crecimiento: RGH, que está situado en el cromosoma 5p13.1-p12 y se extiende en una región de al menos 87 kilobases, tiene 9 exones que codifican una proteína de 620 aminoácidos.

En un paciente diagnosticado de insensibilidad primaria a la GH o síndrome de Laron hemos estudiado toda la región codificante del gen mediante PCR y secuenciación cíclica de cada uno de sus exones.

El análisis de la secuencia demostró, en estado de homocigosis, una transición de A ↑ bG en el primer codón de la proteína cambiando la Metionina inicial (ATG) por una Valina (GTG): MiV. Los padres son heterocigotos para esta mutación. El codón ATG es esencial para la iniciación de la traducción en organismos eucariotas. En el gen RGH la siguiente Metionina está al final del exón 6 y a pesar de que se encuentra en un contexto óptimo para su reconocimiento como codón iniciador es poco probable que la proteína traducida sea funcional ya que se perderían los primeros 187 aminoácidos.

Las mutaciones en los codones de iniciación de una proteína son raras, pero en las enfermedades donde se han descrito cursan con fenotipos gravemente afectados.

BÚSQUEDA DE MUTACIONES NUEVAS EN EL GEN EL RECEPTOR DE LA GH EN PACIENTES DE TALLA BAJA IDIOPÁTICA

J.M. Varela*, B. Ezquieta*, E. Cueva*, F. de la Vega**, S. Fernández-Revuelta**, M. Francis**, J. Argente***, R. Gracia**

*Servicios de Bioquímica y **Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. ***Servicio de Endocrinología Pediátrica. H. Niño Jesús. Madrid.

La presencia de mutaciones en el gen del receptor de la hormona de crecimiento (RGH) da lugar a un síndrome de insensibilidad a GH, lo que hace pensar que estas mutaciones puedan tener efectos limitantes sobre el crecimiento. Estudios recientes sugieren que un 5% de los pacientes diagnosticados de talla baja idiopática presentan mutaciones en heterozigosis de este gen. Este trabajo se presenta como la continuación del estudio en este tipo de pacientes del dominio extracelular del gen del RGH, así como su ampliación al promotor y a los dominios transmembrana e intracelular del gen.

Con estas premisas hemos realizado sobre 68 nuevos pacientes el estudio tanto del dominio extracelular del gen de la RGH como de la distribución del polimorfismo presente en la posición 168 del exón 6, añadiéndose los resultados a los ya obtenidos en años anteriores. Además se han buscado nuevas mutaciones en el resto del gen en el total de pacientes diagnosticados de talla baja idiopática, 155 pertenecientes a 150 familias.

La técnicas utilizadas en la realización de este trabajo han sido la amplificación específica de los nueve exones del gen del RGH, el estudio de estos exones mediante polimorfismo conformacional de cadena sencilla (SSCP) a tres temperaturas de forma controlada (4, 10 y 15 °C) y la posterior secuenciación de los fragmentos que presentaron un patrón alterado.

Los resultados que hemos obtenido hasta el momento reflejan patrones de migración alterados en cuatro de los exones del gen del RGH, encontrando un paciente con una migración distinta en el exón 2 (promotor), otro en el exón 5, tres en el exón 6 y once en el exón 7 (estos tres exones en el dominio extracelular).

DÉFICIT DE GH ASOCIADO A TRASTORNOS DE LÍNEA MEDIA

M. Castro López, M.T. Moral Pumaresa, J. Sánchez del Pozo, A.L. Moro Rodríguez, G. Lledó, M.E. Gallego

Hospital Materno-infantil 12 de Octubre. Madrid. Sección de Endocrinología y Sindromología infantil.

Objetivo. Describir en cuatro pacientes la asociación de defecto de línea media y déficit de GH.
Material y métodos. Revisión retrospectiva de cuatro pacientes con defecto de línea media y estancamiento estaturoponderal.
Resultados. Se estudiaron 4 pacientes (3 mujeres y 1 varón) con edades comprendidas entre los 18 meses y 5 años, que presentaban defectos de línea media (2 pacientes con labio leporino y fisura palatina; 1 paciente con hipoplasia malar, raíz nasal hundida e incisivo central único y otro con mucocele y persistencia del canal cráneo raquídeo). Todos tenían como antecedente metrorragias en el embarazo; peso y talla al nacimiento en percentiles normales y ecografía cerebral al nacimiento normal. Se remitieron a estudio por retraso estaturoponderal desde los 6 meses de vida, más acusado a partir de los 2 años. Peso y talla en −3DS, edad ósea retrasada(−3DS) y cariotipo normal. Se realizó estudio tiroideo con anticuerpos, Cortisol y ACTH basal normales al inicio y una de las pacientes presentó durante el seguimiento cifras de hormonas tiroideas compatibles con déficit de TSH y estudio de malabsorción intestinal negativo. La Somatomedina-C < 30mg/dl en todos ellos, con 2 test de estímulo de GH con resultados negativos. La RM craneal demostró hipoplasia de glándula hipofisaria.
Comentarios. Las alteraciones de la línea medía pueden asociarse a déficit hormonales por hipoplasia de la hipófisis. En nuestros casos se ha detectado déficit de GH en todos los pacientes y uno de ellos asociaba déficit de TSH; ACTH y Cortisol normales; por el momento no se ha estudiado el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal por estar en edad prepuberal.

Por todo ello es aconsejable el seguimiento estrecho de estos enfermos.

DÉFICIT AISLADO IDIOPÁTICO DE GH (DAIGH). REVALUACIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON GH

I. Rica, A. Vela, I. Carpintero, P. Martul

Endocrinología Pediátrica. Hospital de Cruces. Bizkaia.

Establecer el diagnóstico de DAIGH entraña complejidad. En una proporción importante de estos pacientes, tras finalizar la terapia sustitutiva no se confirma que se mantenga la deficiencia.
Objetivo. Valorar la respuesta de GH tras clonidina en un grupo de pacientes diagnosticados de DAIGH durante el tratamiento con GH.
Pacientes y metodología. En un grupo de 21 pacientes diagnosticados de DAIGH a la edad de 9,2 ± 3,2 años, con una duración media de tratamiento sustitutivo de 4,8 ± 3,2 años se ha suprimido la terapia durante 1 mes para revaluar la respuesta de GH tras Clonidina. El 76% del grupo asociaba el diagnóstico de talla baja familiar. En caso de confirmarse el diagnóstico (pico de GH < 10 ng/ml) el tratamiento se reinició de forma inmediata.
Resultados. *1)* El diagnóstico de DAIGH se ha confirmado en el 61,9% de los casos. Este subgrupo no perdió crecimiento con la supresión de la terapia durante 1 mes, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre la talla expresada en SDS en el momento de la supresión y un año después. *2)* El subgrupo en el que no se confirmó la deficiencia tenía como media una edad cronológica y ósea superiores en el momento de la revaluación, sin encontrarse ninguna otra variable auxológica (actual ni del momento del diagnóstico inicial), que diferenciara los 2 subgrupos. La media de la talla en SDS al año de la supresión, en los no deficientes, era similar a la del momento de la revaluación.
Conclusiones. En el 38,1% de este grupo de pacientes diagnosticados de DAIGH no se ha confirmado el diagnóstico antes de finalizar el crecimiento. La supresión de GH durante un mes es suficiente para poder revaluar la secreción de GH tras estimulación farmacológica. La talla del subgrupo de pacientes que persisten con la deficiencia no ha resultado perjudicada por la supresión de GH durante un mes.

S. LARON. SECUENCIA DEL RECEPTOR DE GH Y RESPUESTA MITOGÉNICA A LA GH

J.A. Nieto Cuartero, C. Mias, D. Talero, P.E. Clayton

H. Niño Jesús. Madrid. Cc. Endocrinología Pediátrica. Childhealth U. Manchester C. Biochemistry

En marzo de 1958 Laron describió en 3 judíos de origen yemenita un cuadro clínico con nanismo, niveles elevados de GH, niveles bajos de IGF1 y alteraciones del receptor de la GH. Aunque los más de 100 casos descritos suelen tener la GHBP, indetectable se han descrito algunos casos con GHBP positiva con mejor pronóstico de talla y se han descrito mas de 5 mutaciones en el receptor de la GH.
Caso Clínico. Niña de 4 años y 2 meses con talla muy baja, −2,5 Ds, con fenotipo de síndrome de Laron, niveles basales de GH elevados, pico de respuesta de la GH tras clonidina de 17 mg/ml IGF1 muy baja, edad ósea retrasada y test de generación de IGF1 tras 8 días de tratamiento con GH, con respuesta negativa de la IGF1.

Se comentan las mutaciones del receptor de GH y la respuesta de la GH en los fibroblastos del paciente comparado con un grupo de control normal y el tratamiento con IGF1 recombinante.

Bibliografía

Growth hormone insensitivity syndromes, Acta Paediatr Suppl 411: 87-90. 1995.

Prismatic Cases

Laron Syndrome (Primary Growth Hormone Resistance) from Patient to Laboratory to Patient JCE & M 1995 Vol. 80 n.º 5 1526-31.

LA ADMINISTRACIÓN INTRACEREBROVENTRICULAR (ICV) A RATAS HEMBRA PREPÚBERES INCREMENTA LA EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA ACÍDICA FIBRILAR GLIAL (GFAP) Y DE LA PROTEÍNA DE TRANSPORTE DE FACTORES DE CRECIMIENTO NÚMERO 2 (IGFBP-2) EN EL HIPOTÁLAMO

J.A. Chowen, L.M. García-Segura, J. Argente

Universidad Autónoma. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Niño Jesús. Sección de Endocrinología y Laboratorio de Investigación. Madrid.

La leptina está relacionada con la maduración del eje neuroendocrinológico y el comienzo de la pubertad, habiéndose de-

mostrado que su administración a animales de laboratorio acelera el comienzo de la pubertad. Como quiera que las células de la glía forman parte activa del remodelado sináptico hipotalámico y del incremento en IGF-1 que acontece al inicio de la pubertad, y a través del ciclo estral, planteamos estudiar si la leptina tiene un efecto sobre las células de la glía. Para ello, se administraron 2 μg/día durante 3 días ICV a ratas hembra prepúberes. Durante el estudio, se valoró la cantidad de alimento ingerida y la ganancia de peso.

Posteriormente, se sacrificó a los animales, se extrajo el cerebro, disecando y procesando el hipotálamo, el cerebelo y el córtex de cada cerebro de cada animal. Acto seguido, se efectuaron estudios de protección de ARNasa para ARNm de GFAP e IGFBP-2. Como se sospechaba, los animales tratados con leptina, comieron menos que los animales control, siendo su ganancia de peso inferior.

Sorprendentemente, el peso de los ovarios de los animales tratados con leptina fue significativamente mayor que el correspondiente a los animales control. Los niveles de ARNm de GFAP e IGFBP-2 fueron significativamente mayores en el hipotálamo de los animales tratados con leptina; sin embargo, no se apreció ningún efecto de la leptina sobre el cerebelo ni el córtex. Dado que GFAP se produce exclusivamente en la glía, estos datos sugieren que la leptina actúa específicamente sobre las células de la glía hipotalámicas, pudiendo relacionarse con cambios en la morfología de la glía y modificaciones sinápticas en el comienzo de la pubertad. Además, IGFBP-2 en el hipotálamo es producida fundamentalmente por las células de la glía, y siendo su función preferente la captación de IGF-1 circulante. Por consiguiente, el incremento en IGFBP-2 causado por la leptina puede estar implicado en el incremento de IGF-1 en el momento de la pubertad.

HIPOPARATIROIDISMO CONGÉNITO TRANSITORIO Y DELECCIÓN 22Q11

E. García García, M.J. Gómez Rodríguez*, M.J. Martínez-Aedo, J.P. López Siguero

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. Málaga. *Servicio de Genética. Hospital 12 de octubre. Madrid

Introducción. El síndrome CATCH-22 (acrónimo formado por las iniciales de Cardiopatía, Anomalías faciales, hipoplasia o aplasia Tímica, fisura palatina e Hipocalcemia) representa un amplio espectro de defectos congénitos asociados con microdelecciones de la región 22q11 del brazo corto del cromosoma 22. Engloba diversos síndromes clásicamente descritos como el velocardiofacial o el de DiGeorge.

Caso clínico. Recién nacido diagnosticado de tetralogía de Fallot, sin rasgos dismórficos, que presentó al noveno día de vida convulsiones generalizadas asociadas a hipocalcemia (calcio total 5,5 mg/dl), hiperfosforemia (fósforo 8,5 mg/dl) y niveles bajos de parathormona (6 pg/ml). Se trató con sales de calcio y calcitriol hasta los 2,5 meses de edad. No se encontró imagen tímica en el estudio ecográfico y unas cifras muy bajas de linfocitos T CD3 (18,5%), CD4 (11,5%) y CD8 (6,8%). Mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH) usando una sonda LSI Tuple I se demostró una deleción en hemicigosis de la región cromosómica 22q11.

Comentarios. Los recién nacidos con hipoparatiroidismo congénito (HPC) requieren estudio genético e investigación de las anomalías asociadas al síndrome CATCH-22. Aunque la hipocalcemia sea transitoria, el HPC puede permanecer subclínico o latente y recurrir a lo largo de la vida.

SÍNDROME DE SIMPSON O DE BULLDOG. A PROPÓSITO DE UN CASO

M.C. Temboury Molina

Clínica de la Zarzuela. Madrid.

Se trata de un síndrome de herencia recesiva ligada al cromosoma X, caracterizado por hipercrecimiento prenatal y posnatal, con facies de apariencia tosca y desarrollo intelectual normal. El Síndrome de Simpson Golabi-Behmel con retraso mental y múltiples anomalías congénitas puede ser un grado mayor de expresión del mismo. Las anomalías más características son talla alta, macrocefalia, cara tosca con hipertelorismo y prognatismo, raíz nasal ancha, boca grande, malposición dentaria, macroglosia, labios gruesos, anomalías del paladar, *pectus excavatum*, hernia umbilical, braquidactilia, mano ancha y hepato esplenomegalia, edad ósea adelantada.

Caso clínico. Varón de 3 años, diagnosticado en el periodo neonatal de S. de Wieddemann-Beckwith. Madre VS, talla 163 cm, rasgos toscos, mandíbula ancha, prolactinoma en tratamiento, no tíos m. Padre VS talla 173. No hermanos. Embarazo normal, parto cesárea por SFA. PRN 4.450g TRN 57, PCRN 37,5. P: neonatal: ingresado por macrosomía e hipoglucemia. Estudio cardiológico normal. Rx: 13 pares de costillas. Ecografía del SNC: ventriculomegalía. Escolaridad aceptable con dificultades en la concentración, EEG normal. RNM SNC: extensa retracción cortical. Criptorquidía bilateral y dos hernias inguinales intervenidas. Fondo de ojo normal, nistagmus horizontal, astigmatismo bilateral.

Exploración física a los 6 a y 6 m: peso 29 kg (p90-97), Talla 130,5 cm (> p97). BEG color normal, lesiones de dermatitis atópica impetiguizadas, hipertrofia muscular, genu valgo, macrocefalia, facies tosca con prognatismo e hipertelorismo, cara plana, frente amplia, raíz nasal ancha, boca grande con labios gruesos y macroglosia, malposición dentaria, incisivos grandes. Torax: pectus *excavatum*, costillas cortas, hiperlordosis lumbar, manos anchas y cortas, pies planos. ACP normal, abdomen normal, genitales prepuberales normales.

E. complementarios: Hemograma, bioquímica y orina normales, TSH, T4L y Hg A1c, prolactina, GH, IGF1, IGFBP3 normales. Edad ósea de 6 años. Análisis de fragilidad del Cr X (–). Rx cráneo macrocefalia. Eco abdominal normal.

Comentarios. Se diagnostica de Síndrome de Simpson o de Bulidog, con algunos rasgos del Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel, que probablemente es una expresión más grave del mismo cuadro.

SÍNDROME DE WOLFRAM (DIDMOAD) EN NUESTRO MEDIO. DATOS CLÍNICOS Y EVOLUTIVOS

G. Esteban Bueno, G. Rodenas Luque, S. Durán García, grupo colaborador español

H.U. Virgen del Rocio. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria.

El DIDMOAD es una patología de muy baja incidencia estimándose entre 1/770.000-1/100.000 habitantes. Está constituido por la asociación de Diabetes Mellitus (DM), Atrofia nervio

Óptico (AO) así como otras entidades en frecuencia variable como son la Diabetes Insípida (DI) y sordera neurosensorial.
Objetivo. Conocer la presentación, datos evolutivos, complicaciones y pautas terapéuticas.
Material y métodos. Se presentan datos retrospectivos de 15 pacientes afectados de nuestro país. El primer síntoma que apareció fue la DM tipo I y A.O (100%), D.I y sordera neurosensorial (86%), hidronefrosis y reflujo gastro-esofágico (46,6%), vejiga neurogénica (35%), fallo renal y retinopatía diabética (6,6%). La edad media de aparición de las entidades clínicas componentes del síndrome fue: DM tipo I 4,2 años, A.O 8,7 años, D.I 9,4 años, discromia 13,2 años, sordera neurogénica 14,9 años, vejiga neurogénica 20,4 años. La HbA1c media actual de los pacientes es de 7,4% con una dosis media de insulina diaria de 0,88 Ul/kg/día. El tratamiento de la DI se realiza con desmopresina nasal a dosis media de 41 mcg/24 h, siendo la diuresis media de 2,2 l/24 h., presentándose nicturia en el 15,3% de los pacientes. Se apreció atrofia gonadal en el 3-3,5 precisando tratamiento hormonal sustitutivo. Otros procesos asociados al DIDMOAD son: depresión (66,6%), ataxia cerebelosa (4%), S.D. del túnel carpiano (26,6%). Presentamos estudios preliminares de las anomalías genéticas observadas.
Conclusiones. El DIDMOAD es un síndrome poco frecuente de inicio en la infancia, progresivo, con tratamiento complejo e importantes complicaciones que precisan un diagnóstico precoz y un enfoque multidisciplinario.

OBESIDAD HIPOTALÁMICA: SÍNDROME DE BRADET BIELD (SBB) Y VARIANTE

M.A. Molina Rodríguez, M. Francis Centeno, S. Fernández Revuelta, F. de la Vega Jiménez, L. Espinoza Colindres, G. Martín Carballo, R. Gracia Bouthelier
Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid.

Introducción. Definido en los años 20, es una entidad de herencia, autosómica recesiva y clínica variable que asocia principalmente; obesidad de inicio precoz, distrofia retiniana de aparición entre los 10 y 20 años con fundoscopia variada, poli-braquidactilia, nefropatía, hipogonadismo, alteraciones de la conducta y retraso mental. Otros caracteres que pueden presentarse son: macrocefalia, mejillas llenas, paresia de músculos oculares, nistagmo, micropene, y D. Mellitus. Se han descrito por lo menos 4 subtipos de SBB con sus correspondientes locus en el mapa genético,(llq, 16q, 3p, 15q). El Síndrome del Biemond es una variante fenotípica del SBB que asocia otros defectos visuales como coloboma o aniridia.
Casos clínicos. Presentamos 6 pacientes; 2 mujeres y 4 varones, con edades entre los 5 y 18 años que tienen en común: obesidad generalizada (media IW: 157, rango 111-217%), retraso psicomotor/problemas de conducta, fenotipo peculiar con braquidactilia en pies, y cariotipo normal. Cinco tienen problemas visuales; una paciente presenta degeneración pigmentaria de la retina a los 12,61 años y amaurosis casi total a los 15 y otro coloboma de iris bilateral con nistagmo. Dos de los tres niños prepuberales tienen micropene y los tres pospuberales hipogonadismo 1.º que ha precisado tratamiento sustitutivo. Cuatro presentan alteraciones renales o del aparato urinario. Se ha evidenciado hiperinsulinismo en 4 pacientes, tres con glucemias dentro del rango normal, una paciente ha desarrollado ATG a los 15 años. Dos pacientes presentaban polidactilia. Sólo un paciente tiene una talla < p3, y tres tienen un PC > p97.
Conclusión. Al evaluar a pacientes pediátricos con obesidad y retraso debe considerarse el posible origen sindrómico del cuadro. La talla baja no es un hallazgo constante en el SBB. La frecuencia y edad de aparición de los caracteres típicos de SBB puede ser variable, probablemente con relación a la naturaleza de las distintas mutaciones descritas hasta ahora. El hipogonadismo es un hallazgo frecuente en nuestra serie. Debe seguirse de manera estricta la evolución de la agudeza visual y la tolerancia a la glucosa.

ADMINISTRACIÓN DE HORMONA DE CRECIMIENTO Y CALIDAD DE VIDA

Manrique Marco Hernández, M.J. Méndez Fernández
Hospital Militar Gómez Ulla. Unidad de Crecimiento

Objetivo. Contrastar la administración de GH con y sin aguja, y la calidad de vida de los pacientes como consecuencia del tratamiento.
Material. 20 niños, 6 niñas y 14 niños, con déficit de GH.
Métodos. El déficit de GH se ha diagnosticado mediante dos test de GH con estímulo y perfil de GH de 24 horas en caso necesario. Encuesta con XXI ítems: ¿Te preocupa ser más bajo que tus amigos?, ¿Tienes menor resistencia física que ellos?, ¿Te apartan de sus juegos?, ¿Deseas crecer más?, ¿Quieres inyectarte la GH?, ¿Prefieres un sistema sin agujas?, ¿Te cuesta ponerte la GH diariamente?, ¿Preparas la GH?, ¿Qué te parece prepararla?, ¿Quién te pone la GH?, ¿Cuantos días has dejado de ponerte la GH?, ¿Lo has dejado para más tarde?, ¿Por qué razón?, ¿Duele ponerte la GH?, ¿Cómo te sientes al pensar y al ponerte la GH?, ¿Sufres hematomas con la administración de GH?, ¿Duelen?, ¿Te sale sangre?, ¿Es exacto el método?, ¿Se puede mejorar?, ¿Altera tu vida social?
Resultados. I: 20 sí, 0 no. II: 2 sí, 18 no. III: 10 sí, 10 no. IV: 20 sí, 0 no. V: 1 sí, 18 no, 1 da igual. VI: 2 no, 18 sí. VII: 7 sí, 13 no. VIII: 6 sí, 14 no. IX: 11 fácil, 9 complicado. X: 8 el paciente, 9 los padres. XI: 1-2 días 6, 3-4 días 5, ninguno 9. XII: 9 sí, 11 no. XIII: fiestas 7, salir 4. XIV: 9 sí, 11 no. XV: 11 mal, 9 no mal. XVI: a) sin aguja: Rara vez 4, frecuentes 14, no 2; b) con aguja menos frecuentes. XVII 8 sí, 10 no. XVIII: a) sin aguja: 2 una gota; 8 a veces; resto no; b) con aguja menos frecuente. XIX: a) sin aguja: sí 10, dudoso 10; b) con aguja es más exacto. XX: 13 sí, 7 no sabe. XXI: 4 sí, 16 no.
Conclusiones. En general los niños prefieren un sistema sin aguja. Si el aprendizaje del método sin aguja ha sido correcto no suele haber problemas, pero se pueden presentar algunos: hematomas, no penetrar la hormona en la piel si no se aplica una correcta presión del aparato sobre la piel. El sistema con aguja suele producir más rechazo y más dolor, los hematomas son menos frecuentes, también produce sangrado, siempre entra la dosis y se duda menos en la dosificación.

VALORACIÓN NUTRICIONAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS (DM)

L. Fidalgo Marrón, F. Hermoso López, M.J. Gallego Fuentes, M.J. Castro Alija, M. Alonso Franch
Hospital Universitario de Valladolid. Servicio de Pediatría

Introducción. El riguroso control nutricional que precisa el niño con DM exige el empleo de una metodología estricta, que

incluya no sólo la antropometría, sino también el estudio de la composición corporal. Nuestro objetivo principal es valorar la misma en los pacientes atendidos en la Consulta de Endocrinología Infantil de nuestro centro.

Material y métodos. Analizamos la composición corporal en 55 niños y adolescentes diabéticos (edades de 4 a 18 años) mediante antropometría (peso, talla, pliegues y perimetros, corporales) por las fórmulas de Brozek y Siri y bioimpedancia monofrecuencia mediante las ecuaciones de Easton, Houtkoper y otras, dependiendo de la edad. Asimismo determinamos edad ósea y cronológica y la densidad mineral ósea por ultrasonidos. Los hallazgos fueron comparados con un grupo de 120 niños en edades y sexo similar a los diabéticos.

Resultados y conclusiones. Existen variaciones en la composición corporal con respecto a los controles, pero estas diferencias no han sido uniformes en el grupo de diabéticos. La masa grasa del grupo de adolescentes se ha examinado en detalle debido a la frecuencia de desórdenes alimentarios. No hemos encontrado porcentajes alterados de la misma, siendo la prevalencia de obesidad menor que en la población general. La densidad mineral ósea en ambos grupos no difiere significativamente, no evidenciándose tampoco un desfase significativo entre edad ósea y cronológica. El canal de crecimiento no se ha modificado con respecto al inicio del trastorno metabólico, con un pronóstico de talla definitiva semejante al patrón parental de talla.

LA PROGESTERONA INHIBE LA SECRECIÓN DE LEPTINA PLACENTARIA. ESTUDIOS *IN VITRO*

R. Coya, J. Pineda, P. Martul, M.A. Busturia, M.A. Aniel-Quiroga, R. Señarís, O. Gualillo, C. Diéguez

Sección Endocrinología Pediátrica, Lab. de Hormonas, Hospital de Cruces, Barakaldo. Dpto Bioquímica y Biología Molecular, UPV/EHU, Bizkaia. Dpto. Fisiología, Fac. Medicina. Santiago de Compostela.

Introducción. La producción de leptina en la placenta humana, así como la presencia de las diversas formas de su receptor en este órgano, han llevado a postular un posible papel de esta proteína en la fisiología feto-placentaria. Estudios previos de nuestro grupo han demostrado que la producción de leptina placentaria está bajo el control de estímulos que la regulan a nivel de los adipocitos.

Objetivo. Comprobar si la secreción de leptina en la placenta está regulada por otras hormonas sintetizadas en este importante órgano endocrino.

Material y métodos. Para realizar el estudio se escogió un sistema de experimentación *in vitro* basado en el cultivo primario en monocapa de células trofoblásticas procedentes de placentas humanas. Se recogieron placentas a término de mujeres sanas. Tras un proceso de dispersión enzimática (DNAsa, colagenasa, hialuronidasa) las células se sembraron en placas de tipo multipocillo con medio de cultivo (DMEM) suplementado con: 0,5% FCS, 1% Pe, y 1% fungizona, al que se añadieron los tratamientos (distintas dosis de progesterona (PRG) y hCG). Las células se incubaron así manteniéndose en condiciones óptimas de CO_2/O_2 y temperatura durante el tiempo de incubación correspondiente.

Resultados. El tratamiento de las células con las distintas dosis de hCG ensayadas no modificó la secreción de leptina que se mantuvo igual a la del grupo control tratado con placebo (control: 100 ± 8,1; hCG 10 UI: 91,8 ± 6,8). Sin embargo la adición de progesterona al medio de cultivo provocó una caída en los niveles de leptina secretados de forma dosis dependiente (control: 100 ± 13,7; PRG 0,4 μg/ml: 113,4 ± 16,1; PRG 4 μg/ml: 82,3 ± 21,8; PRG 40 μg/ml: 51,5 ± 9,5). El efecto de la progesterona se mostró además como tiempo dependiente consiguiéndose la mayor inhibición para el tiempo más largo testado de 72 horas (control: 100 ± 13,7 PRG: 51,5 ± 9,5)

Conclusiones. *1)* La progesterona inhibe la secreción de leptina de forma dosis dependiente. *2)* El efecto de la progesterona sobre la secreción de leptina es tiempo dependiente. *3)* La hCG no modifica la secreción de leptina para ninguna de las dosis ensayadas.

fermedades de herencia autosómica recesiva, que en su forma más habitual por déficit de 21 hidroxilasa puede poner en peligro la vida del niño por pérdida de sal e insuficiencia suprarrenal; puede hacerse diagnóstico y tratamiento prenatal y es preciso dar el consejo genético adecuado.

Déficit de P450 aromatasa placentaria: causa poco frecuente; esta enzima de expresión en placenta y ovarios tiene como misión trasformar los andrógenos de 19 átomos de carbono en sus correspondientes estrógenos de 18 átomos de carbono; su gen se localiza en el cromosoma 15 y es un trastorno hereditario autosómico recesivo. En la época de recién nacido cursa con virilización variable y si tiene déficit a nivel ovárico origina hipogonadismo hipergonadotropo en la pubertad.

Tumor fetal virilizante: causa muy infrecuente, que masculiniza por producción androgénica de tumores ováricos o suprarrenales.

Virilización por andrógenos maternos

Tumores ováricos: un tumor ovárico con capacidad de producción androgénica autónoma durante el embarazo origina masculinización de la madre y el feto. El más frecuente es el luteoma, con tendencia a la resolución tras el parto.

Hiperandrogenismo suprarrenal: los adenomas suprarrenales maternos durante el embarazo son fuente autónoma de andrógenos que originan virilización. Otra posibilidad son las mujeres afectas de hiperplasia suprarrenal congénita que, independientemente de la posible afectación del feto como enfermedad hereditaria, durante la gestación puede hacerse más difícil el control de la madre y aumentar la producción de andrógenos que pase al feto.

Virilización por drogas: la toma de diversas sustancias con actividad androgénica durante la gestación puede virilizar el feto (metiltestosterona, progestagenos, danazol, etc.).

Virilización sin hiperandrogenismo conocido

Dentro de un cuadro polimalformativo también pueden desarrollarse seudohermafroditismos femeninos, así como por exceso de andrógenos de manera transitoria durante el embarazo (luteoma de embarazo). Son causas poco frecuentes y siempre hemos de descartar de manera exhaustiva un cuadro de hiperplasia suprarrenal congénita que es con diferencia la causa más frecuente de seudohermafroditismo femenino.

SEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO (PHM)

Lo definimos como aquella situación en la que un individuo 46XY, o al menos con material genético de cromosoma Y y tejido testicular en sus gónadas, presenta una virilización incompleta de sus genitales internos y/o externos.

Teniendo en cuenta que el testículo fetal produce andrógenos por las células de Leydig y hormona antimulleriana por las células de Sertoli, encontraremos una situación intersexual como seudohermafroditismo masculino por:

– Fallo androgénico con hormona antimulleriana normal.
– Fallo en la producción-acción de la hormona antimulleriana con andrógenos normales.
– Fallo androgénico y de hormona antimulleriana (disgenesia testicular).

Los PHM debidos a anomalías de la acción de los andrógenos pueden ser debidos a una falta de respuesta de las células de Leydig a la hormona luteotrópica (LH) ya sea por alteraciones moleculares de la misma, por anomalía de su receptor o por alteraciones de las propias células de Leydig.

Los defectos de las enzimas implicadas en la biosíntesis de la testosterona cursan con cuadros de hipovirilización más o menos acusados en función del déficit enzimático del que se trate. Algunas de estas enzimas son compartidas por el tejido gonadal y suprarrenal, y en estos casos puede verse afectada además la producción de aldosterona y cortisol.

Cuando las moléculas de testosterona se producen y liberan sin interferencias pero no ejercen su acción sobre los tejidos diana, debe sospecharse una alteración en su metabolismo periférico, bien porque la testosterona no se convierte en dihidrotestosterona o bien porque existen anomalías en el receptor de los andrógenos.

Los fallos de esta cadena metabólica pueden heredarse de manera autosómica recesiva o ligada al cromosoma X.

Una alteración en la producción, liberación o disfunción de receptor de la hormona antimulleriara provoca que un individuo con genitales externos totalmente masculinizados presente restos de conductos de Muller en su interior (útero, trompas) que coexisten con los derivados de Wolf (epididimo, deferentes).

Cuando en un mismo individuo fallan los andrógenos y la hormona antimulleriana, asistimos a un cuadro con situación intersexual de genitales internos y externos encuadrable dentro de la disgenesia testicular. Es una situación clínica de presentación esporádica y más frecuente en padres jóvenes.

Aquí también ocurren casos de PHM dentro de cuadros polimalformativos más o menos catalogables como una malformación más. Esta situación es más frecuente que en los PHF.

HERMAFRODITISMO VERDADERO

Situación intersexual en la cual en el mismo individuo se demuestra tejido germinal ovárico y testicular.

El diagnóstico es anatomopatológico, dentro de una situación intersexual de genitales externos y coexistencia de restos mullerianos y wolfianos en su interior.

El cariotipo habitual es XX en sangre periférica, aunque hay descritos hallazgos cromosómicos muy diversos.

Salvo casos excepcionales familiares es de presentación esporádica.

Disgenesia gonadal mixta

Situación intersexual con cariotipo XY/XO, en la que se demuestra un testículo más o menos disgenético en un lado y una cintilla fibrosa en el otro.

Los genitales externos son intersexuales, palpándose con frecuencia una gónada, y los genitales internos tienen restos mullerianos y wolfianos.

Se trata de una situación de aparición esporádica.

Síndrome de regresión testicular

Es una situación que tiene como común el demostrar un cariotipo XY en un feto en que no se encuentran gónadas, aunque se supone que éstas existieron y debieron ser testículos.

La primera situación será un feto con cariotipo XY, genitales externos femeninos y genitales internos también femeninos, en el que no se demuestran gónadas. Se supone que al tener cromosoma Y hubo testículos, pero que éstos desaparecieron antes de la octava semana de gestación por lo que no pudo actuar la hormona antimulleriana ni tampoco los andrógenos testiculares. (Disgenesia gonadal pura XY.)

La segunda situación será un feto con cariotipo XY, genitales externos intersexuales con residuos mullerianos y wolfianos, donde tampoco se demuestran gónadas. Se supone que existieron testículos y que éstos desaparecieron antes de la veinteava semana de gestación. (Agonadismo.)

La tercera situación será un feto XY con genitales externos masculinos, donde no se demuestran gónadas. Los genitales internos serán masculinos.Los testículos debieron desaparecer después de la veinteava semana de vida fetal una vez obtenida la masculinización de los genitales internos y externos y la desaparición de los restos mullerianos. (Anorquia.)

Existiría una cuarta situación en la que el cariotipo es también XY, los genitales internos y externos son masculinos y al nacer se palpan testículos muy pequeños en bolsas. Éstos van a desaparecer en los primeros años de vida. (Síndrome de regresion testicular.)

Valoración diagnóstica

Además de la historia clínica que nos valorará la existencia de casos similares en la familia, la historia del embarazo con posible toma de medicaciones, etc., la exploración física será fundamental procurando encuadrar los genitales externos dentro de las cinco posibilidades descritas por Prader así como de la palpación o no de gónadas.

La ecografía, genitografía, genitoscopia y laparascopia nos servirán para visualizar los genitales internos y tomar biopsia-extirpación de las gónadas. Se valorará la posible coexistencia de malformaciones renoureterales.

La realización de cariotipo, el estudio de algunos genes así como la determinación de algunas hormonas (hormona antimulleriana, testosterona basal y tras estímulo con gonadotropinas, estudios de receptores androgénicos, 17 OH progesterona, etc.) acabarán de centrar el diagnóstico. Hay que recordar que en algunas de estas situaciones podemos hacer diagnóstico y tratamiento prenatal. (Hiperplasia suprarrenal congénita.)

Por último hay que recordar que debemos establecer el sexo civil antes de los 12 meses de vida en que quedará fijado el sexo psicológico y que esta situación va a necesitar apoyo psicológico tanto para el enfermo como para sus familias.

Ya hemos señalado con anterioridad que habitualmente estos recién nacidos se suelen hacer mujeres, ya que la adaptación de los genitales externos es más sencilla. Se realizará una primera intervención de clitoroplastia y vaginoplastia sobre los 18 meses y una segunda vaginoplastia en la edad puberal. En caso de fijar el sexo en sentido masculino se iniciarán las intervenciones para conseguir un mejor desarrollo del pene sobre el segundo año de vida.

Se realizará gonadectomía en el caso de que el sexo asignado no corresponda al gonadal, así como cuando haya peligro de malignización como sucede en las gónadas disgenéticas, sobre todo si está presente material genético del cromosoma Y (SRY,DYZ,…) por peligro de gonadoblastoma.

Algunas situaciones precisarán tratamiento hormonal. Los síndromes de hiperplasia suprarrenal congénita necesitarán tratamiento con hidrocortisona y si hay pérdida de sal con 9-alfa-fluorhidrocortisona.

En los casos en que se haya realizado gonadectomía bilateral se añadirán hormonas femeninas o masculinas en la edad puberal en las dosis y formas acostumbradas en otros tipos de hipogonadismos, según el sexo asignado.

TABLA 2. **Causas de hipogonadismo hipergonadotrópico**

Anomalías de los cromosomas sexuales
Síndrome de Klinefelter
Síndrome de Turner
Disgenesias gonadales
Alteraciones de la síntesis de los esteroides sexuales y de los receptores
Alteraciones enzimáticas
Deficiencia de 5 alfa reductasa
Insensibilidad parcial a los andrógenos
Anorquia
Castración quirúrgica, traumática o yatrogénica
Orquitis y torsión bilaterales
Testículos rudimentarios
Ooforitis autoinmune o infecciosa
Ausencia de ovarios por: castración quirúrgica, traumática, o yatrogénica
Galactosemia
Síndromes polimalformativos

TABLA 3. **Hipogonadismo hipogonadotrópico en diversos síndromes**

Anemia de Fanconi	Displasia ósea, talla baja, pancitopenia, alteraciones cromosómicas
Ataxia cerebelosa familiar	Ataxia de Friedrich, pecho excavado, pies cavos, bloqueo incompleto de rama derecha
Biemond	Obesidad, retraso mental, coloboma de iris, polidactilia
Borjesson	Obesidad, talla baja, retraso mental, convulsiones
Carpenter	Obesidad, retraso mental, polidactilia y sindactilia, acrocefalia, facies peculiar
Disqueratosis congénita	Hiperpigmentación, atrofia de piel, distrofia ungueal, anemia aplásica, trombocitopenia
Kraus-Rupert	Retraso mental, microcefalia, sindactilia en pies
Laurence-Moon-Bardet-Biedl	Retinitis pigmentosa, obesidad, sindactilia y polidactilia.
Prader-Willi	Hipotonía, retraso mental y obesidad
Richard-Rundle	Retraso mental, ataxia troncal, cifosis progresiva,cetoaciduria
Rothmund-Thomson	Retraso mental, cataratas, alopecia

ria) una pubertad incipiente o media puede detenerse y la apariencia clínica resultar equívoca si no se valora su falta de progresión.

Entre las pruebas de diagnóstico más eficaces se encuentran la estimulación de gonadotrofinas por medio de GnRH y la valoración de la secreción espontánea de LH. Es fundamental realizarlas adecuadamente así como establecer una adecuada interpretación. Mucho más difícil, a cualquier edad, es objetivar una anosmia (síndrome de Kallmann), más aún si es parcial.

En los casos de hipogonadismo hipergonadotrópico puede encontrarse en ciertos periodos a lo largo de la infancia niveles elevados de gonadotrofinas basales y que tras estímulo con GnRH muestran una respuesta más elevada de lo normal. Sin embargo, lo más habitual es encontrarse con niveles propios de la infancia al realizar las determinaciones basales. Recientemente se ha demostrado por medio de una técnica muy sensible que no era cierta la pretendida ausencia de estradiol en las niñas, por lo que si se consigue generalizar su empleo será un arma valiosa de diagnóstico durante la infancia.

TRATAMIENTO

Va encaminado a producir el desarrollo y después el mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios, el crecimiento estatural puberal, alcanzar el máximo posible de masa ósea, conseguir una líbido y relaciones sexuales adecuadas e incluso conseguir la fertilidad.

En varones se puede empezar empleando HCG y pasar posteriormente a testosterona o desde un principio emplear este último preparado. Con el empleo de HCG se consigue un aumento del tamaño testicular (junto con secreción de testosterona y leve maduración seminífera). Si se emplea testosterona desde un principio por supuesto el tamaño testicular no aumentará. Ha de tenerse en cuenta la trascendencia psicológica que puede representar el aumento del tamaño testicular durante la adolescencia. Existen diversas pautas igualmente eficaces aunque es recomendable emplear siempre la misma para conocer sus limitaciones, problemas y evolución. Cuando el diagnóstico se realiza en la infancia se iniciará el tratamiento cuando la edad ósea sea aquella en la que habitualmente se inicia la maduración gonadal: hacia los 11 o 12 años. Puede también utilizarse FSH para aumentar aún más el tamaño testicular aunque la relación coste/eficacia está por evaluar (una vez que ya se ha alcanzado un apropiado tamaño testicular con medios más sencillos y económicos).

El empleo de una preparación de testosterona de larga duración disminuye las molestias y mejora el cumplimiento del tratamiento, lo que resulta de gran importancia cuando, como en esta situación, se trata de realizarlo de forma continua durante toda la vida. Cipionato (ciclopentilpropionato) o más aún el enantato (heptanoato) de testosterona, en inyección intramuscular cada 2-3 semanas son ampliamente usados. Comenzando con 25-50 mg cada 3 semanas, a continuación cada 2 semanas, para posteriormente (en unos 6-12 meses) elevar la dosis a 100 mg cada 2-3 semanas durante otros 6-12 meses, y pasar a 250 mg cada 2-3 semanas de forma definitiva. Esta última dosis parece la más eficaz para mantener unas concentraciones plasmáticas de testosterona si se extrapolan los resultados obtenidos en el hipogonadismo hipergonadotró-

pico en el cual la disminución de los niveles circulantes de LH sirven para valorar el efecto biológico.

Los efectos colaterales secundarios cuando se inicia esta terapia en un adulto no aparecen en este momento de la vida: alteraciones vesicales secundarias a hipertrofia de la próstata, alteraciones hepáticas, etc. La aparición de una leve ginecomastia no debe ser preocupante dado que también tiene lugar en la pubertad espontánea, pero si es intensa es recomendable disminuir la dosis de testosterona y elevarla de forma más lenta. Se advertirá la aparición o aumento de frecuencia de erecciones peneanas pero de nuevo sólo se disminuirá la dosis si se hacen muy incómodas. Si el paciente ha sido tratado previamente con HCG, o la aparición del hipogonadismo es reciente, y tuvo lugar durante o al final de la época de virilización, la dosis y pauta de tratamiento se iniciará en relación al grado de desarrollo ya alcanzado.

Otra forma de administración de testosterona, la transdérmica, hasta el momento no ha demostrado ser útil para producir la pubertad pues los parches que se emplean requieren colocarse en el escroto, donde se logra el máximo de absorción, pero precisan una amplia superficie de contacto (que todavía no existe en el periodo prepuberal) para conseguir un aceptable grado de eficacia. La aparición muy reciente de parches con adecuada absorción en cualquier zona de la piel representa una nueva posibilidad a tener en cuenta. El empleo de testosterona no impide una adecuada respuesta de HCG, de HMG o de GnRH si en algún momento se precisa utilizarlas. Así, para inducir la espermatogénesis se recomienda una pauta de 2.500 a 3.000 U.I. de HCG por semana durante unos 6 meses a la que se añade HMG (75 U.I. 3 veces por semana) de 6 a 12 meses más. Aunque los túbulos seminíferos pueden madurar adecuadamente por la acción local de la testosterona segregada por acción de la HCG, en la mayoría de los casos sólo se logra la fertilidad al sumarse la acción FSH (o la similar de HMG).

Se ha empleado GnRH en los hipogonadismos de origen hipotalámico consiguiendo una respuesta adecuada en cuanto a virilización y espermatogénesis, pero la escasa experiencia, más la compleja administración y el precio más elevado junto con los buenos resultados obtenidos con el tratamiento antes indicado (HCG + HMG o FSH) hacen que su utilización sea poco habitual.

En las mujeres no está indicado el tratamiento con HCG de forma permanente ni para iniciar la pubertad, porque una excesiva estimulación puede provocar la aparición de serios problemas: ascitis, oliguria, hemoconcentración, insuficiencia renal, hipercoagulabilidad, aumento del tamaño ovárico con quistes e incluso rotura ovárica con cuadro de abdomen agudo. El tratamiento de elección para iniciar la pubertad recae en los estrógenos. Tal y como se señaló para los varones, es recomendable que la pauta de tratamiento se inicie con dosis bajas para elevarlas gradualmente, imitando en tiempo y concentraciones hormonales a la evolución puberal fisiológica. Se pueden emplear estrógenos conjugados o estradiol por vía intramuscular, con inyecciones mensuales, pero resulta práctico, eficaz y con un previsible buen cumplimiento, el empleo de una solución de etinil-estradiol por vía oral en dosis diaria de 50 nanogramos por kilo de peso corporal, para elevarla en 3-6 meses a 100 nanogramos. Dosis iniciales más altas suelen producir molestias en mamas (aunque moderadas y pasajeras) y un aumento inadecuado de la maduración ósea que puede provocar un deterioro de la talla final. Si se ha llegado al diagnóstico a tiempo puede comenzarse el tratamiento a los 11-12 años de edad con valoración diferente en ciertas situaciones como el síndrome de Turner. Tras un tratamiento de 2-3 años con las dosis citadas se aconseja duplicar la dosis de etiniliestradiol anualmente hasta la menarquia. A partir de ese momento se pasa a tratamiento cíclico de estrógenos y progesterona en la forma habitual: durante 3 semanas con pausas de una semana entre cada ciclo. Con ello se logrará un adecuado desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, aparición y mantenimiento de menstruaciones y un adecuado estado metabólico (fundamental para conseguir una masa ósea apropiada para el resto de la vida).

Se puede realizar una estrogenización adecuada empleando GnRH en aquellas mujeres con defecto hipotalámico. La dosis inicial es la mitad de la usada en los varones, y en este caso el seguimiento se puede realizar clínica, citológica y hormonalmente, así como por ecografía pélvica al presentar un aumento de tamaño de útero y ovarios similar al que se produce espontáneamente en las mujeres eugonadales.

Existen diferentes pautas de tratamiento para lograr la fertilidad usando HCG, HMG, FSH o GnRH de forma pulsátil, que no son objeto de esta presentación.

BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA

1. Henkin RI, Bartter FC Studies on olfactory thresholds in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency: The role of adrenal cortical steroids and of serum sodium concentration. J Clin Invest 1966; 45: 1631-1639.

2. Schwanzel-Fukuda M, Abraham S, Crossin KL, Edelman GM, Pfaff DW. Immunocytochemical demonstration of neural cell adhesion molecule (NCAM) along the migration route of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons in mice J Comp Neurol 1992; 321: 1-18.

3. Schwanzel-Fukuda M, Bick D, Pfaff DW: Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-expressing cells do not migrate normally in an inherited hypogonadal (Kallmann) syndrome. Mol Brain Res 1989; 6: 311-326.

4. Sunohara N, Sakuragawa N, Satoyoshi E, Tanae A, Shapiro LJ. A new syndrome of anosmia, ichthyosis, hypogonadism, and various neurological manifestations with deficiency of steroid sulfatase and arylsulfatase C. Ann Neurol 1986; 19: 174-181.

5. Hardelin JP, Levilliers J, Young J, Pholsena M, Legouis R, Kirk J, Bouloux P, Petit C, Schaison G. Xp 22.3 deletions in isolated familial Kallmann's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 827-831.

6. Franchimont P, Becker H, Ernould Ch, Thys Ch, Demoulin A, Bourguignon JP, Legros JJ, Valcke JC. Action de l'hormone hypothalamique libérant l'hormone lutéinisante (LH-RH) sur les gonadotrophines chez le sujet normal. Ann Endocrinol 1973; 34: 477-490.

7. Snyder PJ y Lawrence DA. Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate. J Clin Endocrinol Metab 1980, 51: 1335-1339.

8. Behre HM, Nieschlag E. Testosterone buciclate (20 Aet-1) in hypogonadal men: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new long-acting androgen ester. J Clin Endocrinol Metab 1992, 75: 1204-1210.

9. Martul P, Pineda J, Levilliers J, Vázquez JA, Rodriguez-Soriano J, Loridan L, Díaz-Pérez JL. Hypogonadotrophic hypogonadism with hyposmia, X-linked ichthyosis, and renal malformation syndrome. Clin Endocrinol 1995; 42: 121-128.

10. de Roux N, Young J, Misrahi M, Schaison G, Milgrom E. Loss of function mutations of the GnRH receptor: a new cause of hypogonadotropic hypogonadism J Pediatr Endocrinol Metab 1999; 12: 267-275.

11. Caron P, Imbeaud S, Bennet A, Plantavid M, Camerino G, Rochiccioli P. Combined hypothalamic-pituitary-gonadal defect in a hypogonadic man with a novel mutation in the DAX-1 gene. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 3563-3569.

12. New MI, Nimkarn s, Brandon DD, Cunningham-Rundles S, Wilson RC, Newfield RS, Vandermeulen J, Barron N, Russo C, Loriaux DL, O'Malley B Resistance to several steroids in two sisters. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4454-4464.

rhIGF-I replacement, the child grew and the insulin sensitivity normalised.

Treatment of GH insensitivity with rhIGF-I has been developed in the last 12 years. IGF-I has been shown to promote growth over a period of 4-6 years in Laron syndrome. The dosage regimen has varied from 80-120 ug/kg/dose sc bid and is relatively devoid of serious side effects. In a recent study of patients (n = 11) treated with rhIGF-I 80 ug/kg/dose, the most severely affected children responded best with an inverse correlation between pre-treatment height SDS and gain in height SDS during treatment ($r = -0.76$, $P < 0.01$).

rhIGF-I remains in very short supply, with only a small proportion of Laron syndrome patients world-wide having access to therapy. Efforts are being made to increase supplies. If this is achieved, studies to establish the optimal therapeutic regimen for maximum long-term benefit could be performed.

mente el desarrollar diabetes clínica a lo largo de los años[6]. Esto podría estar en relación con ciertos hallazgos genéticos en familiares con anticuerpos negativos que llegan a conferir un riesgo del 32% a los 12,5 años de seguimiento, lo que haría suponer la necesidad de encontrar otros marcadores inmunológicos que mejoren la capacidad de prevención de la diabetes[7]. El progreso en la realización de decisiones terapéuticas y el diseño de ensayos clínicos estará en dependencia de la capacidad de predicción exacta hacia la enfermedad. Actualmente GAD65 y IA-2 están considerados los marcadores más precisos para predecir la enfermedad[7,8].

Nos gustaría 1 causa, un mecanismo una enfermedad sin embargo la complejidad de la diabetes es evidente. En recién nacidos hijos de padres o madres con diabetes tipo 1 se ha demostrado la existencia de autoinmunidad perinatal y aparición precoz de diabetes (antes de los 5 años)[9]. Asimismo en aquellos otros niños identificados con haplotipos de riesgo al nacer se observa una mayor presencia de anticuerpos antiinsulina durante la lactancia [estudio DIPP (Diabetes Predictión Prevention)][10] y en niños que posteriormente van a desarrollar diabetes la existencia de dos anticuerpos específicos de autoinmunidad pancreática en sangre de cordón es mucho más frecuente que en la población control, en la cual nunca se encuentra más de un anticuerpo positivo[11]. Estos hallazgos harían pensar en un posible comienzo intraútero de la enfermedad y también en la relación con otros aspectos epidemiológicos ligados al embarazo y factores perinatales cuya exposición puede estar condicionando el proceso. La estrategia preventiva llevaría entonces a erradicar los iniciadores ambientales de la destrucción celular, lo cual suprimiría el problema del cribado selectivo y se aproximaría a toda la población general. Como potenciales factores de riesgo estarían los componentes alimentarios (proteínas de leche, gliadina o nitrosaminas) o diferentes situaciones de estrés o ciertas enfermedades víricas, como han quedado suficientemente demostradas en estudios epidemiológicos sobre animales, o los más recientes factores implicados como vacunaciones que protegen o cambian la inmunidad[12] o incluso la utilización de ciertos suplementos vitamínicos como vit. D[13]. Sin embargo, la influencia ambiental no termina aquí y van a ser necesarios más estudios epidemiológicos antes de que la prevención sea efectiva, y posiblemente se demuestre la necesidad de elegir diferentes estrategias de acuerdo a los grupos de población y fases de destrucción celular[14].

Los ensayos de tratamiento actualmente en marcha, en forma de multicéntricos multinacionales sobre poblaciones de riesgo utilizan la *nicotinamida* basada en su poder depurador de radicales libres o la *insulina* basada en su poder inmunomodulador o en su capacidad de dejar en reposo las células beta. Se consideraría que existen 3 ensayos clínicos principales en progreso en prevención secundaria: DTP-1 (Diabetes Prevención Trial americano), DNDIT (Deuch Nicotinamida Diabetes Intervencion Trial) y el ENDIT (European Nicotinamida Diabetes Intervencion Trial). Resultados preliminares indican las grandes dificultades de su estudio; sin embargo, la consecución final de estos ensayos podría suponer una nueva era en la diabetes tipo 1, "el principio del fin de esta complicada enfermedad" [2].

3. Quedaría la prevención terciaria cuyo objetivo sería o bien restaurar la función de las células beta o bien prevenir las complicaciones en un paciente con enfermedad establecida. Quizá es la parte más avanzada desde el punto de vista clínico con la demostración de que un buen control metabólico protege o retrasa la aparición de complicaciones crónicas[15].

¿Qué estamos viendo en la práctica clínica?

Aumento de la incidencia. Mientras esta investigación continúa la realidad es que la diabetes en el niño es cada vez más frecuente y la aparición entre los más pequeños es hoy en día más habitual que en años anteriores tanto en nuestro medio[16,17] como en estudios europeos y especialmente finlandeses[18], siendo la población de menos de 5 años de edad la de mayor aumento de incidencia en los últimos años[18].

Demasiada cetoacidosis al debut. Establecida la enfermedad su diagnóstico debería ser fácil y evidente ante un alto grado de sospecha, sin embargo todavía la cetoacidosis es una forma frecuente de presentación inicial a pesar de tratarse, en la mayoría de ocasiones, de formas lentamente progresivas. En la recogida sobre 795 niños-adolescentes actualmente en control entre miembros de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) esta forma de diagnóstico inicial supuso el 29% sin grandes diferencias entre menores o mayores de 5 años. La existencia de esta complicación conlleva un riesgo vital que en algunos países se sitúa en una mortalidad del 9,2% para los menores de 5 años[19].

El tratamiento de la enfermedad ha experimentado cambios en los esquemas terapéuticos diseñados para conseguir el control metabólico óptimo y todo ello junto a sistemas cambiantes de liberación insulínica y métodos de monitorización del estado diabético. En los últimos años se han introducido en el tratamiento habitual de los niños los análogos de acción rápida que han supuesto en muchos casos una ayuda imprescindible dada su utilización, posible y eficaz, simultánea a la ingesta, y una reducción de la hiperglucemia postprandial. En la recogida de datos actual un 35,7% de estos niños-adolescentes está utilizando este tratamiento.

Resultan imprescindibles las inyecciones múltiples de insulina rápidas y "ultrarrápida" (análogos) asociadas a las de acción intermedia. Actualmente un 65% de niños-adolescentes está bajo régimen de tratamiento con 3 o más dosis de insulina al día. No hay un protocolo estándar para el tratamiento óptimo de la diabetes; cualquier pauta debe establecerse de forma individualizada y programada de acuerdo a las necesidades y contando con el apoyo de un

equipo multidisciplinario (pediatra endocrinólogo, educador, dietista, asistente social y sicólogo).

La valoración de resultados obtenidos a corto plazo es fácil mediante la Hb glucosilada, como mejor parámetro de la calidad del control. Recientes investigaciones multinacionales han demostrado que únicamente un tercio de estos jóvenes tenía Hb A1c < 8%, lo cual está asociado con un menor riesgo de complicaciones secundarias. En el estudio actual sobre niños españoles se recoge por las encuestas que aproximadamente un 65% de éstos tiene una Hb < 8. La adherencia al tratamiento es uno de los determinantes más importantes para alcanzar el buen control y ello puede conseguirse en el adolescente estimulando la autorresponsabilidad. El tratamiento intensivo se impone como meta para conseguir al menos la prevención terciaria pero es necesaria una clara reflexión sobre la calidad de vida de nuestros niños-adolescentes[15] y una protección frente a la hipoglucemia. "Establecer el método correcto y la estrategia adecuada para cada uno de ellos supone un gran gasto de tiempo, pero esto es tan importante como la propia insulina para conseguir el mejor control metabólico" [20].

El tratamiento con *bombas de infusión subcutánea continua* está poco utilizado por los pacientes pediátricos ya que con múltiples dosis de insulina pueden obtenerse controles metabólicos semejantes y su manejo es mas fácil de seguir en estas edades. Recientemente se ha preconizado su uso con análogos de acción rápida[21].

Tratamientos futuros

En la actualidad existen *nuevos análogos* de acción rápida encargados de controlar las glucemias postprandiales[22] y también se han realizado investigaciones sobre análogos de acción lenta, demostrándose capaces de mantener una liberación de "insulina" constante sin la existencia de picos o de absorciones erráticas como lo que acaece con las insulinas de este tipo[23,24].

Tratamiento con péptidos relacionados con células β. La sustitución de la insulina por otros péptidos tales como pepC, IGFs (insulin like factors) y amiloide polipeptidico (amilina) han sido evaluados por su potencial terapéutico adicional en estudios a corto plazo, parcialmente en adolescentes[25,26].

*Tratamiento con Glucagon-like-peptido*1 (GLP1). Mejora el control metabólico por dos principales efectos: aumento de la insulinosecreción e inhibición de la secreción de glucagón. Además reduce la ingesta de agua y alimentos que es controlada por el cerebro. Su principal desventaja sería su corta vida[23].

La utilización de *bombas implantables de infusión continua de insulina* podría realizarse mediante un procedimiento quirúrgico sencillo sobre el abdomen dejando el catéter en la cavidad peritoneal; el ritmo de la administración de insulina se dirigiría mediante una unidad telemétrica de control[27]. Aunque la absorción de insulina no se modifica después de largo tiempo de tratamiento intraperitoneal[28], sin embargo todavía resulta difícil prevenir la obstrucción del catéter[29]. La ventaja principal es la administración más fisiológica de la insulina que va a evitar el hiperinsulinismo periférico. Por el momento sólo ha sido implantada en adultos en protocolos de investigación.

La administración nasal de insulina en gotas o en aerosoles continúa a nivel de ensayos clínicos. Por el momento se conoce que su absorción es más rápida que la subcutánea pero que la fracción absorbida es relativamente corta: 10-20% (28). El desarrollo de nuevos aparatos de inhalación parece garantizar una mayor retención de la insulina intrapulmonar[23].

Todavía no está nada claro que se consiga la *administración oral de insulina* como tratamiento de la diabetes. Sin embargo, existen resultados preliminares muy alentadores de que la insulina oral puede modificar la inmuno-respuesta responsable del daño pancreático en la prediabetes y se está estudiando la posibilidad de sustancias de recubrimiento que garanticen la liberación de insulina a nivel intestinal[23].

Sensores de glucosa y páncreas artificial. Estos sensores están siendo desarrollados especialmente para usarse tanto para la monitorización de glucemias en forma no invasiva mediante dispositivos tipo "reloj" GlucoWatch[30] próximo a comercializarse, o a través de técnicas todavía en la investigación con ultrasonido[31]. Su aplicación en forma de miniatura dentro de un sistema implantable constituiría el páncreas artificial cuya realidad está cada vez más cerca[32].

Trasplantes

– El *trasplante total de páncreas* constituye por el momento una técnica de reserva únicamente practicable en adultos y a la que se debe llegar con criterios bien definidos y seleccionados[33]. El registro mundial de trasplantes pancreáticos refiere éxitos totales al año del 82% cuando se trasplanta al mismo tiempo que el riñón y de 62% cuando se hace aisladamente[34].

– En contraste, los *trasplantes aislados de islotes*, cuya técnica ha ido aumentando a lo largo de los últimos años, ofrece unos resultados globales poco alentadores, únicamente el 11% queda insulina independiente al año. Posiblemente la toxicidad de los agentes inmunosupresores y la disminución de la masa de islotes sea la causa de estos resultados. Debe realizarse únicamente dentro de estudios controlados de investigación[33].

– *Microencapsulación de islotes.* La idea de que los islotes sean cubiertos mediante un envoltorio especial que proteja de la inmunodestrucción sin perder la capacidad de reacción frente a la concentración de glucosa, es potencialmente practicable. Queda por ver si permanece durante largo tiempo viable. La microencapsulación se inyectaría directamente en vena porta y así liberaría la insulina en el hígado.

– *Páncreas artificial biohíbrido.* Se trataría de células de islotes secuestradas y situadas en un sistema implantable a

modo de una mínima caja acrílica. Constaría de un tubo semipermeable enrollado dentro de la cámara con sus terminaciones proximal y distal acopladas a los vasos sanguíneos y con una puerta de entrada y salida desde la cámara para que pase el flujo a través de la misma. Los islotes estarían dentro de dicha cámara pero fuera del tubo. Cuando el flujo sanguíneo atraviesa la luz del tubo la glucosa toma contacto con las células beta extraluminales y éstas secretan la insulina adecuada que posteriormente llega al sistema circulatorio. Lo más atractivo de estos sistemas es que las células responden a la concentración ambiental de glucosa mientras permanecen protegidas contra la inmunoagresión sin necesidad de inmunosupresión[27].

Tanto la microencapsulación como el páncreas híbrido permitirían acomodar xenoinjertos (p. ej., islotes de cerdos). El principal obstáculo sería la viabilidad y duración de los islotes[27].

Terapia génica con 3 enfoques diferentes

– Expansión de las células (o de sus precursores).

– Ingeniería de la secreción de insulina en respuesta a la glucosa.

– Inmuno-modulación para prevenir la destrucción autoinmune de las células durante los ataques iniciales de la diabetes tipo 1 y proteger los injertos de islotes del ataque inmune[35].

Otros tipos de diabetes no tipo 1 en el niño: tipo 2 y Mody

Tanto la búsqueda sistematizada en familias determinadas, como la realización de un mayor número de glucemias en niños ante situaciones especiales, está conduciendo al diagnóstico, no tan inusual, de otras formas de diabetes como serían la tipo Mody y tipo 2 así como variantes de intolerancia a la glucosa. Esta última es la que más va aumentando en los últimos años en las edades pediátricas en asociación con mayores tasas de obesidad y vidas más sedentarias.

Los resultados de los estudios genéticos realizados admiten que la diabetes Mody supone aproximadamente el 1-5 % de la diabetes inicialmente catalogada como tipo 2 y que su principal característica sería la herencia autosómica dominante vs la forma poligénica para la tipo 2[36,37]. Actualmente esta presentación es cada vez más frecuente en los niños japoneses y se considera como individuos de riesgo la población autóctona de Canadá y Estados Unidos así como los hispano-mejicano-americanos, los afroamericanos, las poblaciones del sudeste asiático afincadas en Europa y los aborígenes de Australia[38,39]. Este diagnóstico debe ser considerado en ciertos pacientes etiquetados erróneamente de diabetes tipo 1 y cuyo comportamiento clínico inicial ha sido diferente al esperado[40].

En ausencia de obesidad la diabetes tipo Mody puede evidenciarse por un aumento de la glucemia realizada con motivo de un examen fortuito o sistemático de la misma y debe ser considerado en aquellas familias con otros diabéticos "tipo 2" de comienzo antes de los 35 años de edad. Dada la dificultad de diferenciar entre estos tipos de diabetes y la fase de comienzo de una diabetes tipo 1, se deben realizar además tipaje HLA, valoración de ICA, AAI, IA2 y anti-GAD y posibilidad de estudio de TTGO que será el más indicado para el diagnóstico de diabetes "no tipo 1". Las valoraciones de insulinemia y péptido C especialmente en ayunas permiten un algoritmo diagnóstico para diferenciar entre estos diferentes tipos de presentación clínica de la diabetes en el niño[40]. En ciertos momentos será necesario también el estudio molecular para llegar al diagnóstico exacto[41].

Se han identificado hasta 6 tipos de Mody con diversas mutaciones y cromosomas implicados; sin embargo su presentación más habitual suele ser Mody 2 y Mody 3 con claras diferencias en cuanto a evolución de la enfermedad y pronóstico de complicaciones[37]. El papel de testar individuos sin familiares diabéticos no reúne todavía suficientes garantías entre niños y adolescentes[42].

Evidencias preliminares sugieren que por lo general todo lo que ayude a mantener o favorecer la sensibilidad a la insulina, como es evitar la obesidad y la realización de ejercicio regular, podrá ayudar a retrasar el principio de estos tipos de diabetes[43]. Si esto fallara el tratamiento farmacológico más indicado inicialmente pudiera ser la metformina[40].

Para finalizar, cara a la nueva era del estado actual y perspectivas de la diabetes podríamos concluir apoyando las ideas de Mobley 1999[40] que quedarían reflejadas en la siguiente frase: "La entrada en el nuevo milenio deberá ir acompañada por un mayor enfoque en la promoción de la salud, identificando el impacto del estilo de vida sobre el riesgo de enfermedades crónicas tales como la diabetes. La necesidad de prevenir enfermedades, a pesar de suponer un aumento de coste para la salud, deberá ser el desafío del futuro."

Bibliografía

1. Eisenbarth GS. Type l diabetes mellitus: a chronic autoinmune disease. N Eng J Med 1986; 314: 619-633.

2. Knip M Prediction and prevention of type 1 diabetes. Acta Paediatr Suppl 1998; 425: 54-62.

3. Virtanen SM, Salonen M, Savilahti y cols. Feasibility of randomised double-blind trial aiming at avoidance of cow's milk in infancy: the TRIGR project. Diabetes Res Clin Pract 1999; 44 (Supl 1): S7.

4. Knip M, Karjalainen J, Akerblom HK The childhood diabetes in Finland Study Group. Islet Cell Antibodies are less predictive of IDDM among unaffected children in the general population than in sibs of children with diabetes. Diabetes Care 1998; 21: 1670-1673.

5. Greenbaum CJ, Sears KL, Kahn SE, Palmer JP. Relationship of beta-cell function and autoantibodies to progression and non-progression of subclinical type 1 diabetes: Follow-up of the seattle family Study. Diabetes 1999; 48: 170-175.

6. Kutlmala P, Savola K, Petersen J S, Vähäsalo P, y cols. Prediction of insulin-dependent diabetes mellitus in siblings of children

with diabetes. A population-base study. J Clin Invest 1998; 101: 327-336.

7. Pietropaolo M, Becker DJ, Dorman JS, Laporte R E, y cols. Are Gad65 and IA-2 autoantibodies sufficient to predict type 1 diabetes?. Diabetes 1999, 48 (Supl 1) A45.

8. Morales J, Puig-Domingo M, Lampasona V, Corcoy R y cols. Can we replace ICA? Risk assessment by using fluid phase multi-antibody analyses in a prediabetic Spanish cohort. Av Diabetol 1998; 14: 91-98.

9. Roll U, Christie MR, Fuchtenbusch M, Payton MA, Hawkes CJ, Ziegler AG. Perinatal autoinmmunity in offspring of diabetes parents. The German multicenter BABY-DIAB study detection of humoral immune responses to islet antigens in early childhood. Diabetes 1996; 45: 967-973.

10. Kimpimaki T, Kupila A, Hamalainen P y cols. The first signs of beta.cell autoinmunity appear in infancy in general population: The Finnish Dipp study. Diabetes Res Clin Pract 1999, 44 (Supl 1): S7.

11. Lindberg B Ivarsson SA, Landin-Olsson M, Sundkvist G y cols. Islet autoantibodies in cord blood from children who developed type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus before 15 years of age. Diabetología 1999; 42: 181-187.

12. Elliott RB, Bibby M, McGregor M Pilcher CC Childhood and aetiology of Type 1 Diabetes. Horm Res 1998; 50: 117.

13. The EURODIAB substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for diabetes type 1(insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetología 1999; 42: 51-54.

14. Dahlquist GC Primary and secondary prevention strategies of pre-type 1 diabetes. Potentials and pitfalls. Diabetes Care 1999; 22 (Supl l2): B4-6.

15. The DCCT Research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993, 329: 977-986.

16. Lopez-Siguero JP, Martinez-Aedo MJ, Moreno Molina JA, Lora-Espinosa A, Marinez-Valverde A Evolución de la incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 en niños de 0-14 años en Málaga (1982-93) An Esp Pediatr 1997; 47: 17-22.

17. Goday A; Caltell C, Tresserras JL, Taberner JL y Lloveras G La diabetes mellitus tipo 1 en España. Estimación del número de casos anuales por comunidades autónomas y provincias. Endocrinología 1994; 41: 301-304.

18. Tuomilehto J, Karvonen M, Pitkaniemi J, Virtala E y cols. Record-high incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Finnish children. The Finnish childhood type 1 diabetes Registry Group. Diabetología 1999 42: 655-660.

19. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. Arch Dis Child 1999; 81: 18-23.

20. Greene S.Perspectives of quality Control in Diabetes Treatment at the End of Century: Facts and Visions Horm Res 1998; 50 (sppl 1) 103-105.

21. Tamborlane W V. Today and tomorrow. 25th Annual meeting of the International Society for Pedaitric and Adolescent Diabetes. Noordfwijkerhout (Holanda) Abril 1999.

22. Mudaliar SR,Lindberg FA, Joyce M, Beerdsen T y cols. Insulin aspart(B28 asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin: Absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. Diabetes Care 1999; 22: 1501-1506.

23. Haak T. New developments in the treatment of type 1 diabetes mellitus Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999; 107 (Supl 3): 108-113.

24. Vajo Z, Duckworth WC. Genetically Engineered Insulin Analogs: Diabetes in the New Milenium. Pharmacol Rev 2000; 52: 1-10.

25. Nyholm B, Orskov L, Hove KY, Gravholt CH y cols. The amylin analog pramlintide improves glycemic control and reduces postprandial glucagon concentrations in patients with type 1 diabetes mellitus. Metabolism 1999; 48: 935-941.

26. Kondonouri O, Danne T. Present and future perspectives on children with type 1 diabetes. Acta Paediatr Suppl 1999; 88: 43-46.

27. Saudek CD. Future Developments in insulin delivery Systems. Diabetes Care 1993; 16 (Supl 3): 122-130.

28. Scavini M, Pincelli A, Petrella G, Galiberti G, Zager Ph, Torri Pozza G. Intraperitoneal insulin Absorption after long-Term Intraperitoneal Insulin Therapy. Diabetes Care 1995; 18: 56-58.

29. Renard E, Baldet P, Picot MC, Apostol DJ, Lauton D, Costalt G y cols. Catheter Complications Associated with implantable systems for Peritoneal Insulin Delivery. Diabetes Care 1995; 18: 300-304.

30. Tamada JA, Garg S, Jovanovic L, Pitzer KR y cols. Noninvasive glucose monitoring: Comprehensive clinical results. Cygnus Research Team. JAMA 1999 282: 1839-1844.

31. Kost J, Mitragotri S, Gabbay RA, Pishko M Langer R. Transdermal monitoring of glucose and others analyses using ultrasound. Nat Med 2000 6: 347-350.

32. Jaremko J, Rorstad O. Advances toward the implantable artificial pancreas for treatment of diabetes. Diabetes Care 1998; 21: 444-453.

33. American Diabetes Association Position Statement. Pancreas transplantation for patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2000; 23 (Supl 1); 1-3.

34. Robertson RP, Davios C, Larsen J, Stratta R, Sutherland DER. Pancreas and islet transplantation for patients with diabetes. Diabetes Care 2000; 23: 112-116.

35. Leibowitz G, Levine F F. Gene therapy for type 1 and type 2 diabetes. Diabetes reviews 1999: 124-138.

36. Bloomgarden ZT. Genes and cell biology of insulin secretion and insulin resistance. Diabetes Care 1999; 22: 849-859.

37. Velho G, Froguel Ph.Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. Eur J Endocrinol 1998; 138: 233-239.

38. Rosembloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. Diabetes Care 1999; 22: 345-354.

39. Neufeld ND, Raaffel LJ Landon C Chen YD y cols. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. Diabetes Care 1998; 21: 80-86.

40. American Diabetes Association Consensus Statement. Type 2 Diabetes in children and adolescents. Diabetes care 1999; 22: 381-392.

41. Pinhas-Hamiel O, Standiford D, Hamiel D, Dolan LM y cols. The type 2 family: a setting for development and treatment of adolescent type 2 diabetes mellitus.

42. Editorial. Health promotion and diabetes risk factors in children. Diabetes care 1999; 22:189-191.

TABLA 1. **Genes, proteínas y anomalías descritas que afectan el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal**

Gen	Localización cromosómica	Proteína	Patología mutacional
KAL	Xp22.3	Anosmina	Hipogonadismo hipogonadotropo, anosmia asociados o no a otras malformaciones (Ref. 1, 2)
Hipotálamo			
GNRH1	8p21-p11.2	LHRH	Hipogonadismo hipogonadotropo esporádico o familiar no ligado al X (no demostrado en humanos) (Ref. 1, 2)
Hipófisis y otros tejidos			
PROP1		Prophet of Pit1	Hipogonadismo hipogonadotropo en algunos pacientes con déficit de GH, Prol y TSH (Ref. 1, 3)
GNRHR	4q21.1	Receptor LHRH	Hipogonadismo hipogonadotropo esporádico o familiar no ligado al X (Ref. 4-6)
DAX1	Xp21.3-p21.2	DAX1	*Mutaciones:* Hipogonadismo hipogonadotropo (Ref. 7-10) Hipoplasia suprarrenal congénita (Ref. 7-10)
LHβ	19q13.32	LHβ	Hipogonadismo / PSHM / Pubertad retardada (Ref. 11-13)
FSHβ	11p13	FSHβ	Hipogonadismo e infertilidad en sexo femenino (Ref.14,15), variable en sexo masculino (Ref.16,17)
PRL	6p22.2-p21.3	Prolactina	Hipoprolactinemia, abortos espontáneos repetidos en sexo femenino (Ref. 18) Modelos de ratón nulo (Ref. 19-21)
PRLR	5p13-p12	Receptor prolactina	No descrita en humanos. Modelo de ratón nulo con esterilidad femenina y parcial en masculino (Ref. 19, 20, 22)
Gónadas y otros tejidos			
LHCGR	2p21	Receptor LH/ Gonadotropina coriónica	*Mutaciones inactivadoras:* Hipogonadismo primario en ambos sexos y PSHM por aplasia/hipoplasia de células de Leydig (Ref. 23-25) *Mutaciones activadoras:* Pubertad precoz masculina familiar (Ref. 26-29) Tumor células de Leydig (Ref. 30)
FSHR	2p21-p16	Receptor FSH	Fallo ovárico primario (Ref. 31, 32) Infertilidad masculina variable (Ref. 33)
GNAS1	20q13.2	Subunidad α estimuladora de la proteína G	Síndrome McCune Albright (Ref. 34-36) Tumores ováricos y testiculares (Ref. 37)
SF1	9q23	Steroidogenic factor 1	Déficit gonadotropinas, hipoplasia suprarrenal y gonadal (ratón) (Ref. 39) Insuficiencia suprarrenal y PSHM (1 paciente) (Ref. 38)
WT1	11p13	Wilms tumor 1	PSHM en pacientes 46XY además de nefropatía y posible tumor de Wilms (síndromes WAGR, Denys-Drash, Frasier) podría haber sólo afectación testicular (Ref. 40-47)
SOX9	17q24.3-q25.1	SOX9	*Mutaciones:* Displasia campomélica en ambos sexos PSHM en 46XY con mutaciones (Ref. 48-51) *Duplicación:* PSHF en 46XX (1 paciente) (Ref. 59)
SRY	Yq11.3	SRY	PSHM en 46XY (Ref. 52-55) PSHF o DGM o HV en 46XX con presencia de SRY (Ref. 60, 61)
DAX1	Xp21.3-p21.2	DAX1	*Duplicación:* PSHM en 46XY con duplicación (Ref. 56-58)
StAR	8p11.2	Steroidogenic Acute Regulatory protein	Hiperplasia suprarrenal congénita PSHM en 46XY Hipogonadismo primario en 46XX (Ref. 63, 64)
3βHSD II	1p13.1	3βHSD tipo II	Hiperplasia suprarrenal congénita PSHM en 46XY Hipogonadismo primario en 46XX (Ref. 65, 66)
CYP17	10q24.3	P450C17	PSHM en 46XY Hipogonadismo primario en 46XX (Ref. 67-69) Asociación con SOP (Ref. 72)
17βHSD III	17q12-q21	17βHSD tipo III	PSHM en 46XY Hipogonadismo primario en 46XX (Ref 70, 71)
CYP11A	15q23-q24	P450C11A1 ó P450SCC	No patología mutacional descrita Asociación con SOP (Ref. 73)

(Continúa)

TABLA 1. **Genes, proteínas y anomalías descritas que afectan el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal** (Continuación)

Gen	Localización cromosómica	Proteína	Patología mutacional
AMH	19p13.3-p13.2	Anti-Müllerian hormone	PSHM interno en 46XY (Ref. 74-76)
AMHR2	12q13	Receptor AMH	PSHM interno en 46XY (Ref. 77, 78)
CYP19	15q21.1	P450ARO	*Mutaciones inactivadoras:* Afectación múltiple en 46XY (97, 98) Idem + PSHF en 46XX (93-96) *Mutaciones activadoras:* Ginecomastia familiar (99)
Tejidos periféricos			
SRD5A2	2p23	5α-reductasa tipo 2	PSHM en 46XY (Ref. 79-84) Ovulación múltiple en 46XX (?)
AR	Xq11-q12	Receptor andrógenos	PSHM en 46XY (Ref. 85-91) pubertad retrasada en 46XX (?)
ESR1	6q25.1	Receptor estrógenos α	Afectación múltiple en 46XY (Ref. 100, 101) Infertilidad en 46XX (?) Modelos animales (Ref. 102-104)
ESR2	14q	Receptor estrógenos β	Patologías desconocidas en humanos (Ref. 105) Modelos animales (Ref. 103, 104, 106, 107)
PGR	11q22	Receptor progesterona	Infertilidad, abortos de repetición en 46XX (Ref. 112)

léculas anómalas con bioactividad disminuida, por lo que provoca un hipogonadismo con niveles de LH inmunorreactiva que pueden ser normales, así como variantes moleculares que provocarían retraso puberal[11-13]. Las mutaciones en el gen de la subunidad β de la FSH (tabla 1) provocan hipogonadismo e infertilidad en el sexo femenino[14,15] e hipogonadismo e infertilidad variables en el sexo masculino[16,17].

Si bien se han descrito variantes moleculares de la prolactina, sobre todo sintetizadas por tumores hipofisarios, las mutaciones congénitas rara vez han sido descritas (tabla 1), únicamente en el sexo femenino, por provocar infertilidad por abortos de repetición[18]. El modelo de ratón knockout para esta proteína permite actualmente deslindar más correctamente las acciones propias de esta hormona, independientes de sus acciones sobre el receptor de GH, y su papel en diversos tejidos[19-21]. No han sido descritas mutaciones en el gen del receptor de prolactina, PRLR, situado en el cromosoma 5 (tabla 1), pero el modelo de ratón nulo para este gen ha demostrado en ellos una esterilidad absoluta en el sexo femenino y parcial y variable en el masculino[19,20,22].

En el gen del receptor de LH/hCG situado en el cromosoma 2 (tabla 1) se han descrito mutaciones inactivadoras y mutaciones activadoras: en el primer caso provocan un hipogonadismo primario en ambos sexos y, en el sexo genético 46XY, un PSHM por aplasia o hipoplasia de células de Leydig[23-25], mientras que las mutaciones activadoras provocan en el sexo masculino una pubertad precoz con hiperplasia de células de Leydig[26-29] y posiblemente puedan provocar tumores de células de Leydig[30]. El gen del receptor de la FSH, también localizado en el cromosoma 2 (tabla 1), ha sido demostrado imprescindible para la fertilidad femenina[31,32], no así la masculina que no parece precisar la acción de la FSH para el mantenimiento de la espermatogénesis, siendo variable la afectación de la espermatogénesis[33]. Las mutaciones activadoras del gen GNAS1 que codifica la subunidad Gsα provocan en el sexo 46XX un síndrome de hiperestimulación ovárica en el marco del síndrome de McCune-Albright[34-36] y probablemente puedan ser responsables del desarrollo de tumores ováricos y testiculares[37].

Los genes necesarios para la diferenciación gonadal deberían ser algunos comunes para ovario y testículo y otros específicos para cada tipo de gónada. En el estado actual de conocimientos se han ido clonando genes necesarios para la masculinización de la gónada primitiva indiferenciada, de manera que las mutaciones en estos genes provocan un PSHM en los 46XY (tabla 1): se trata de SF-1 (para el que existe un solo paciente índice[38], aunque el modelo de ratón knockout ya había identificado las funciones de este gen[39]), WT-1[40-47], SOX9[48-51] y SRY[52-55]. En el caso del gen DAX1, localizado a nivel Xp21 (tabla 1) y necesario para la diferenciación de las células gonadotropas y de la suprarrenal[7-10], se ha demostrado que su duplicación en los pacientes con genotipo 46XY provoca una diferenciación anómala del testículo y por lo tanto un PSHM[56-58]. En el caso de SOX9, muy recientemente, se ha referido una paciente genéticamente femenina (46XX) pero con duplicación de una porción del cromosoma 17 de origen materno que contiene el gen SOX9, con virilización de los genitales externos y probable diferenciación gonadal en testículo, aunque disgenético[59]. También la inserción en el cromosoma X de fragmentos del cromosoma Y que contengan SRY provoca la presencia de gónadas masculinas en pacientes 46XX[60,61]. Por lo tanto, los datos actuales, procedentes de pacientes que presentan mutaciones o duplicaciones, permiten establecer una regulación de la diferenciación testicular en la que interviene una cascada de genes. Sin embargo, si bien se conocen algunas de las acciones de cada una de estas

proteínas y algunas de las interacciones o regulaciones entre ellas, existen todavía puntos oscuros en la secuencia normal que regula la diferenciación de la gónada masculina. Más oscura todavía es la regulación de la diferenciación del ovario, puesto que si bien en ausencia de SRY la gónada primitiva parece diferenciarse espontáneamente en ovario, la disgenesia de las pacientes con aneuploidia X (síndrome de Turner) demuestra que la doble dotación cromosómica es necesaria para el proceso de foliculogénesis, meiosis y mantenimiento de una cierta dotación de folículos primarios. El hecho de haberse demostrado que la doble dotación en DAX1 (en Xp21) en los 46XY impide o revierte parcialmente la virilización de la gónada, ha hecho sugerir que esta proteína tendría una acción represora de la diferenciación testicular, y que sólo con la acción de SRY, seguida o precedida de WT1 y SOX9, sería posible la diferenciación testicular, a condición de estar DAX1 en dotación simple. La situación reversa podría existir, según sugiere un paciente recientemente referenciado en el que, a pesar de la doble dotación X y la ausencia de SRY, la duplicación de SOX9 ya permitiría por lo menos un inicio de diferenciación en testículo. Es éste un campo en el que en los próximos años debemos trabajar, tanto a nivel clínico y genético molecular para explicar la fisiopatología de los diferentes estados de disgenesia gonadal, como a nivel de modelos animales que remeden las patologías humanas[62].

La normalidad de los genes implicados en la cadena de biosíntesis a partir del colesterol de las gotas lipídicas de las células de Leydig y de las de la granulosa hasta los andrógenos y estrógenos es necesaria, en el caso del testículo, para la normal virilización interna y externa de los genitales. Así, las mutaciones de StAR[63,64], de 3βHSD tipo 2[65,66], de CYP17[67-69] y de 17βHSD tipo 3[70,71] provocan estados de PSHM, de grados variables, y cada uno con una secuencia propia de expresión fenotípica y bioquímica (tabla 1). En el sexo femenino, aparte de la repercusión a nivel suprarrenal de las 3 primeras, estas mutaciones provocan una insuficiencia ovárica, sin anomalías fenotípicas. Variantes moleculares en dos genes implicados en la cadena de la esteroidogénesis han sido designados como candidatos, en algunos trabajos, para el síndrome del ovario poliquístico: así, CYP17[72] y CYP11A, gen de la P450SCC para el que no se habían hallado mutaciones en la hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea[73].

Los genes de AMH o MIF (factor inhibidor de los conductos de Müller) (en el cromosoma 19) y el de su receptor (en el cromosoma 12) (tabla 1) son necesarios para la inhibición del desarrollo de los conductos de Müller en el sexo masculino y, aunque se expresan más tardíamente en el ovario, se desconocen sus funciones en el sexo femenino. Las mutaciones de AMH[74-76] y de AMHR[77,78] provocan la persistencia de conductos müllerianos en el sexo masculino (PSHM interno).

El mecanismo de acción de los andrógenos a nivel de los tejidos con receptores específicos comporta en algunos de ellos la previa transformación de T en DHT a través de la enzima 5α-reductasa. Las deleciones y mutaciones en el gen SRD5A2 (tabla 1) provocan en los 46XY un PSHM[79-84]. Las mutaciones del gen del receptor de andrógenos (situado en el cromosoma X) (tabla 1) provocan una resistencia o insensibilidad total o parcial a los andrógenos[85-91]. El papel o la necesidad de acciones ejercidas por los andrógenos en el sexo femenino (aparte el de ser la T el precursor de E2) no está bien definido. Existen sólo datos incipientes en los dos modelos: así, se ha descrito que las mujeres portadoras de una X con mutación del gen del receptor de andrógenos presentarían con frecuencia más elevada una menarquia retardada así como una distribución asimétrica del vello pubiano, no existiendo ninguna descrita con doble mutación (por definición, los hombres con la X mutada son estériles) y no se ha descrito todavía el ratón femenino knockout de receptor de andrógenos. Las mujeres portadoras de una mutación de SRD5A2 y sobre todo las homocigotas han sido descritas como mujeres que presentan escaso vello y una mayor frecuencia de ovulación múltiple.

Uno de los ámbitos en los que los últimos años han aportado datos novedosos es sin duda el del mecanismo de acción de los estrógenos y el de sus acciones en ambos sexos[92]. Por una parte se ha demostrado que su biosíntesis alterada por mutación del gen CYP19 (tabla 1) provoca, en el feto de sexo femenino 46XX, un PSHF por acumulación del precursor DHEA-S y en la vida posnatal el desarrollo de un síndrome del ovario poliquístico así como una talla alta y una osteoporosis[93-96]. La misma repercusión tienen las mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en el sexo masculino sobre la biología del cartílago de crecimiento y sobre el hueso[97,98]. Se ha descrito una familia con expresión aumentada de aromatasa por mutación del gen CYP19[99] que provoca feminización y ginecomastia en los dos sexos. El hombre con doble mutación del gen del receptor tipo α de estrógenos, ESR1 (tabla 1) presenta, similarmente al deficiente en aromatasa, una falta de mineralización de cartílago y de hueso, problemas lipídicos y de fertilidad[100,101]. El modelo de ratón knockout, en los dos sexos, de los dos tipos de receptores de estradiol, α y β (tabla 1), ha permitido describir acciones diferentes y distribuciones también diferentes que pueden ser relevantes en el futuro[102-104]. El receptor de estrógenos tipo β ha sido clonado en humanos[105] comenzándose ahora el estudio de la distribución de su expresión en ambos sexos así como de las regulaciones diferenciales en las que pueda estar implicado, siendo de gran ayuda para ello el estudio del modelo de ratón knockout diferencial y conjunto de los dos receptores[103,104,106,107]. Las acciones y el mecanismo de acción de moléculas moduladoras selectivas de la acción de los estrógenos (SERM)[108,109] y las interacciones entre los receptores nucleares y la cascada de señalización de los factores de crecimiento[110,111] constituyen otros campos relacionados con los mecanismos de acción de los estrógenos de gran importancia en los campos de la

biología del tejido óseo, de las neoplasias y de la terapéutica en general.

Las mutaciones del gen del receptor de progesterona son todavía mal conocidas, habiéndose descrito infertilidades por abortos de repetición[112].

Los últimos años también han visto iniciarse la descripción de factores de transcripción coactivadores y correpresores de la activación de genes con secuencias específicas para los receptores nucleares[113] y se han comenzado a describir patologías debidas a mutaciones en genes de coactivadores o correpresores (tal es el caso de los síndromes de Angelman y de Rubinstein-Taybi, pero todavía no se ha descrito ningún caso para andrógenos, estrógenos o progesterona, excepto mutaciones en células neoplásicas). Dos primeras pacientes (hermanas), con resistencia clínica y bioquímica a los glucocorticoides, a los mineralocorticoides y a los andrógenos, han sido propuestas recientemente como debidas a algún defecto en un coactivador de los receptores de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos, aunque la base molecular del defecto aún no ha sido demostrada[114,115]. La existencia de estos factores de transcripción y su regulación podrían explicar, por lo menos en parte, la gran variabilidad en las respuestas individuales a las hormonas, en este caso a los esteroides.

Están por clonar y describir los genes de proteínas desconocidas que serán reconocidas por los llamados "receptores huérfanos" (para los que todavía no se han hallado ligandos específicos): tal sería el caso de proteínas a ser reconocidas por SF1, SRY, SOX9, DAX1, los receptores relacionados con los receptores de estrógenos (ERR), etc.[116].

Nos parece que dos campos en la regulación del eje HHG, a pesar de múltiples estudios, están por dilucidar desde el punto de vista de fisiopatología molecular: nos referimos a la regulación del inicio de la pubertad, con sus patologías, y a la fisiopatología del síndrome del ovario poliquístico y del hiperandrogenismo mixto, suprarrenal y ovárico (para el que hemos mencionado variaciones en CYP17 y en CYP11A pero en el que se han descrito asociaciones con variaciones en otros genes como el de la insulina o el de su receptor) y del hirsutismo sin hiperandrogenismo[117].

Grandes avances, con aplicabilidad terapéutica, se han realizado en el campo de la fertilidad, en ambos sexos. Sin embargo, ello afecta más directamente a los endocrinólogos de adultos, los ginecólogos y los andrólogos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Layman LC. The genetics of hypogonadotropic hypogonadism. Endocrinologist 1999; 9: 366-370.

2. Hayes FJ, Seminara SB, Crowley WF. Hypogonadotropic hypogonadism. Endocrinol Metab Clin N Am 1998; 27: 739-763.

3. Cohen LE, Radovick S, Wondisford FE. Transcription factors and hypopituitarism. TEM 1999; 10: 326-332.

4. de Roux N, Young J, Misrahi M, Genet R, Chanson P, Schaison G, Milgrom E. A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. N Engl J Med 1997; 337: 1597-1602.

5. Layman LC, Cohen DP, Jin M, Xie J, Li Z, Reindollar RH, Bolbolan S, Bick DP, Sherins RR, Duck LW, Musgrove LC, Sellers JC, Neill JD. Mutations in gonadotropin-releasing hormone receptor gene cause hypogonadotropic hypogonadism. Nat Genet 1998; 18: 14-15.

6. de Roux N, Young J, Misrahi M, Schaison G, Milgrom E. Loss of functtion mutations of the GnRH receptor: a new cause of hypogonadotropic hypogonadism. J Pediatr Endocrinol Metab 1999; 12: 267-275.

7. Muscatelli F, Strom TM, Walker AP, Zanaria A, Recan D, Meindl D, Meindl A, Bardoni B, Guioli S, Zehetner G, Rabl W, Schwarz HP, Kaplan JC, Camerino G, Meitinger T, Monaco AP. Mutations in the DAX-1 gene give rise to both X-linked adrenal hypoplasia and hypogonadotropic hypogonadism. Nature 1994; 372: 672-676.

8. Guo W, Burris TP, Zhang YH, Huang BL, Mason J, Copeland KC, Kupfer SR, Pagon RA, McCabe ERB. Genomic sequence of the DAX1 gene: an orphan nuclear receptor responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 2481-2486.

9. Habiby RL, Boepple P, Nachtgall L, Sluss PM, Crowley WF, Jameson JL. Adrenal hypoplasia congenita with hypogonadotropic hypogonadism: evidence that DAX-1 mutations lead to combined hypothalamic and pituitary defects in gonadotropin production. J Clin Invest 1996; 98: 1055-1062.

10. Caron P, Imbeaud S, Bennet A, Plantavid M, Camerino G, Rochiccioli P. Combined hypothalamic-pituitary-gonadal defect in a hypogonadic man with a novel mutation in the DAX-1 gene. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 3563-3569.

11. Axelrod L, Neer RM, Kliman B. Hypogonadism in a male with immunologically active, biologically inactive luteinizing hormone: an exception to a venerable rule. J Clin Endocrinol Metab 1979; 48: 279-287.

12. Weiss J, Axelrod L, Whitcomb RW, Harris PE, Crowley WF, Jameson JL. Hypogonadism cuased by a single amino acid substitution in the beta subunit of luteinizing hormone. N Engl J Med 1992; 326: 179-183.

13. Raivio T, Huhtaniemi I, Anttila R, Siimes MA, Hagenas L, Nilsson C, Pettersson K, Dunkel L. The role of luteinizing hormone-beta gene polymorphism in the onset and progression of puberty in healthy boys. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 3278-3282.

14. Layman LC, Lee EJ, Peak DB, Namnoum AB, Vu KV, van Lingen BL, Gray MR, McDonough PG, Reindollar RH, Jameson JL. Delayed puberty and hypogonadism caused by mutations in the follicle-stimulating hormone beta-subunit gene. N Engl J Med 1997; 337: 607-611.

15. Matthews WH, Chatterjee VK. Isolated deficiency of follicle-stimulating hormone re-visited. N Engl J Med 1997; 337: 642.

16. Lindstedt G, Nystrom E, Matthews C, Ernest I, Janson PO, Chatterjee K. Follitropin (FSH) deficiency in an infertile male due to FSHβ gene mutation. A syndrome of normal puberty and virilization but underdeveloped testicles with azoospermia, low FSH but high lutropin and normal serum testosterone concentrations. Clin Chem Lab Med 1998; 36: 663-665.

17. Phillip M, Arbelle JE, Segev Y, Parvari R. Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the β-subunit of follicle-stimulating hormone. N Engl J Med 1998; 338: 1729-1732.

18. D'Alessandro E, Santiemma V, Lo Re ML, Ligas C, Del Porto G. 6p23 deletion mosaicism in a woman with recurrent abortions and idiopathic hypoprolactinemia. Am J Med Genet 1992; 44: 220-222.

19. Bartke A. Role of growth hormone and prolactin in the control of reproduction. What are we learning from transgenic and knock-out animals? Steroids 1999; 64: 598-604.

20. Goffin V, Binart N, Clement Lacroix P, Bouchard B, Bole Feysot C, Edery M, Lucas BK, Touraine P, Pezet A, Maaskant R, Pichard C, Helloco C, Baran N, Favre H, Bernichtein S, Allamando A, Ormandy C, Kelly PA. From the molecular biology of prolactin and its receptor to the lessons learned from knockout mice models. Genet Anal Biomol Eng 1999; 15: 189-201.

21. Clément-Lacroix P, Ormandy C, Lepescheux L, Ammann P, Damotte D, Goffin V, Bouchard B, Amling M, Gaillard-Kelly M, Binart N, Baron R, Kelly PA. Osteoblasts are a new target for prolactin: analysis of bone formation in prolactin knockout mice. Endocrinology 1999; 140: 96-105.

22. Ormandy CJ, Camus A, Barra J, Damotte D, Lucas B, Buteau H, Edery M, Brousse N, Babinet C, Binart N, Kelly PA. Null mutation of the prolactin receptor gene produces multiple reproductive defects in the mouse. Gen Dev 1997; 11: 167-178.

23. Berthezène F, Forest MG, Grimaud JA, Claustrat B, Mornex R. Leydig-cell agenesis: a cause of male pseudohermaphroditism. N Engl J Med 1976; 295: 969-972.

24. Laue L, Wu SM, Kudo M, Hsueh AJW, Cutler JB, Jr, Griffin JE, Wilson JD, Brain C, Berry AC, Grant DB, Chan WY. A nonsense mutation of the human luteininzing hormone receptor gene in Leydig cell hypoplasia. Hum Mol Genet 1995; 4: 1429-1433.

25. Toledo SPA, Brunner HG, Kraaij R, Post M, Dahia PLM, Hayashida CY, Kremer H, Themmen APN. An inactivating mutation of the luteinizing hormone receptor causes amenorrhea in a 46,XX female. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 3850-3854.

26. Kremer H, Mariman E, Otten BJ, Moll GW,Jr, Stoelinga GBA, Wit JM, Jansen M, Drop SL, Faas B, Ropers HH, Brunner HG. Cosegregation of missense mutations of the luteinizing hormone receptor gene with familial male-limited precocious puberty. Hum Mol Genet 1993; 2: 1779-1783.

27. Laue L, Chan WY, Hsueh AJW, Kudo M, Hsu SY, Wu SM, Blomberg L, Cutler GB,Jr. Genetic heterogeneity of constitutively activating mutations of the human luteinizing hormone receptor in familial male-limited precocious puberty. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 1906-1910.

28. Yano K, Saji M, Hidaka A, Moriya N, Okuno A, Kohn LD, Cutler GB. A new constitutively activating point mutation in the luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor gene in cases of male-limited precocious puberty. J Clin Endocrinol 1995; 80: 1162-1168.

29. Kremer H, Martens JWM, van Reen M, Verhoef-Post M, Wit JM, Otten BJ, Drop SLS, Delemarre-van de Waal HA, Pombo-Arias M, De Luca F, Potau N, Buckler JMH y cols. A limited repertoire of mutations of the luteinizing hormone (LH) receptor gene in familial and sporadic patients with male LH-independent precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1136-1140.

30. Liu G, Duranteau L, Carel JC, Monroe J, Doyle DA, Shenker A. Leydig-cell tumors caused by an activating mutation of the gene encoding the luteinizing hormone receptor. N Engl J Med 1999; 341: 1731-1736.

31. Aittomaki K, Lucena JLD, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J, Kaskakari R, Sankila EM, Lehvaslaiho H, Engel AR, Nieschlag E, Huhtaniemi I, de la Chapelle A. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. Cell 1995; 82: 959-968.

32. Beau I, Touraine P, Meduri G, Gougeon A, Desroches A, Matuchansky C, Milgrom E, Kuttenn F, Misrahi M. A novel phenotype related to partial loss of function mutations of the follicle stimulating hormone receptor. J Clin Invest 1998; 102: 1352-1359.

33. Tapanainen JS, Aittomaki K, Min J, Vaskivuo T, Huhtaniemi IT. Men homozygous for an inactivating mutation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility. Nat Genet 1997; 15: 205-206.

34. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. N Engl J Med 1991; 325: 1688-1695.

35. Iiri T, Herzmark P, Nakamoto JM, Van Dop C, Bourne HR. Rapid GDP release from Gs-alpha in patients with gain and loss of endocrine function. Nature 1994; 94: 5656-5661.

36. Riminucci M, Fisher LW, Majolagbe A, Corsi A, Lala R, De Sanctis C, Robey PG, Bianco P. A novel GNAS1 mutation, R201G, in McCune-Albright syndrome. J Bone Miner Res 1999; 14: 1987-1989.

37. Fragoso MCBV, Latronico AC, Carvalho FM, Zerbini MCN, Marcondes JAM, Araujo LMB, Lando VS, Frazzatto ET, Mendonça BB, Villares SMF. Activating mutation of the stimulatory G protein (gsp) as a putative cause of ovarian and testicular human stromal Leydig cell tumors. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2074-2078.

38. Achermann JC, Ito M, Hindmarsh PC, Jameson JL. A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes sex reversal and adrenal failure in humans. Nat Genet 1999; 22: 125-126.

39. Luo X, Ikeda Y, Parker KL. A cell-specific nuclear receptor is essential for adrenal and gonadal development and sexual differentiation. Cell 1994; 77: 481-490.

40. Pritchard-Jones K, Fleming S, Davidson D, Bickmore W, Porteous D, Gosden C, Bard J, Buckler A, Pelletier J, Housman D, van Heyningen V, Hastie N. The candidate Wilms' tumour gene is involved in genitourinary development. Nature 1990; 346: 194-197.

41. Pelletier J, Bruening W, Li FP, Haber DA, Glase T, Housman DE. WT1 mutations contribute to abnormal genital system development and hereditary Wilms' tumour. Nature 1991; 353: 431-434.

42. Hastie ND. Dominant negative mutations in the Wilms tumour (WT1) gene cause Denys-Drash syndrome-proof that a tumour-suppressor gene plays a crucial role in normal genitourinary development. Hum Mol Genet 1992; 1: 293-295.

43. Bruening W, Bardeesy N, Silverman BL, Cohn RA, Machin GA, Aronson AJ, Housman D, Pelletier J. Germline intronic and exonic mutations in the Wilms' tumour gene (WT1) affecting urogenital development. Nat Genet 1992; 1: 144-148.

44. Barbaux S, Niaudet P, Gubler MC, Grunfeld JP, Jaubert F, Kuttenn F, Fekete CN, Souleyreau-Therville N, Thibaud E, Fellous M, McElreavy K. Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome. Nat Genet 1997; 17: 467-470.

45. Nachtigal MW, Hirokawa Y, Enyeart-VanHouten DL, Flanagan JN, Hammer GD, Ingraham HA. Wilms' tumor 1 and DAX-1 modulate the orphan nuclear receptor SF-1 in sex-specific gene expression. Cell 1998; 93: 445-454.

46. Kohsaka T, Tagawa M, Takekoshi Y, Yanagisawa H, Tadokoro K, Yamada M. Exon 9 mutations in the WT1 gene, without influencing KTS splice isoforms, are also responsible for Frasier syndrome. Hum Mut 1999; 14: 466-470.

47. Barbosa AS, Hadjiathanasiou CG, Theodoridis C, Papathanasiou A, Tar A, Merksz M, Gyorvari B, Sultan C, Dumas R, Jaubert F, Niaudet P, Moreira-Filho CA, Cotinot C, Fellous M. The same mutation affecting the splicing of WT1 gene is present on Frasier syndrome patients with or without Wilms' tumor. Hum Mut 1999; 13: 146-153.

48. Foster JW, Dominguez-Steglich MA, Guioli S, Kwok C, Weller PA, Stevanovic M, Weissenbach J, Mansour S, Young ID, Goodfellow PN, Brook JD, Schafer AJ. Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene. Nature 1994; 372: 525-530.

49. Sudbeck P, Schmitz ML, Baeuerle PA, Scherer G. Sex reversal by loss of the C-terminal transactivation domain of human SOX9. Nat Genet 1996; 13: 230-232.

50. Meyer J, Sudbeck P, Held M, Wagner T, Scmitz ML, Bricarelli FD, Eggermont E, Friedrich U, Haas OA, Kobelt A, Leroy JG, Van Maldergem L, Miche E, Mitulla B, Pfeiffer RA, Schinzel A, Schmidt H, Scherer G. Mutational analysis of the SOX9 gene in campomelic dysplasia and autosomal sex reversal: lack of genotype/phenotype correlations. Hum Mol Genet 1997; 6: 91-98.

51. Olney PN, Kean LS, Graham D, Elsas LJ, May KM. Campomelic syndrome and deletion of SOX9. Am J Med Genet 1999; 84: 20-24.

52. Goodfellow PN, Lovell-Badge R. SRY and sex determination in mammals. Ann Rev Genet 1993; 27: 71-92.

53. Braun A, Kammerer S, Cleve H, Lohrs U, Schwarz HP, Kuhnle U. True hermaphroditism in a 46,XY individual, caused by a postzygotic somatic point mutation in the male gonadal sex-determining locus (SRY): molecular genetics and histological findings in a sporadic case. Am J Hum Genet 1993; 52: 578-585.

54. Cameron FJ, Sinclair AH. Mutations in SRY and SOX9: testis-determining genes. Hum Mut 1997; 9: 388-395.

55. Brown S, Yu CC, Lanzano P, Heller D, Thomas L, Warburton D, Kitajewski J, Stadtmauer L. A de novo mutation (gln2stio) at the 5-prime end of the SRY gene leads to sex reversal with partial ovarian function. Am J Hum Genet 1998; 62: 189-192.

56. Bardoni B, Zanaria E, Guioli S, Floridia G, Worley KC, Tonini G, Ferrante E, Chiumello G, McCabe ERB, Fraccaro M, Zuffardi O, Camerino G. A dosage sensitive locus at chromosome Xp21 is involved in male to female sex reversal. Nat Genet 1994; 7: 497-501.

57. McCabe ERB. Sex and the single DAX1: too little is bad, but can we have too much? J Clin Invest 1996; 98: 881-882.

58. Swain A, Narvaez V, Burgoyne P, Camerino G, Lovell-Badge R. Dax1 antagonizes Sry action in mammalian sex determination. ature 1998; 391: 781-786.

59. Huang B, Wang S, Ning Y, Lamb AN, Bartley J. Autosomal XX sex reversal caused by duplication of SOX9. Am J Med Genet 1999; 87: 349-353.

60. Andersson M, Page DC, de la Chapelle A. Chromosome Y-specific DNA is transferred to the short arm of X chromosome in human XX males. Science 1986; 233: 786-788.

61. Margarit E, Coll MD, Oliva R, Gomez D, Soler A, Ballesta F. SRY gene transferred to the long arm of the X chromosome in a Y-positive XX true hermaphrodite. Am J Med Genet 2000; 90: 25-28.

62. Sarafoglou K, Ostrer H. Familial sex reversal: a review. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 483-493.

63. Lin D, Sugawara T, Strauss JF,III, Clark BJ, Stocco DM, Saenger P, Rogol A, Miller WL. Role of steroidogenic acute regulatory protein in adrenal and gonadal steroidogenesis. Science 1995; 267: 1828-1831.

64. Bose HS, Sugawara T, Strauss JF,III, Miller WL. The pathophysiology and genetics of congenital adrenal hyperplasia. N Engl J Med 1996; 335: 1870-1878.

65. Rheaume E, Simard J, Morel Y, Mebarki F, Zachmann M, Forest MG, New MI, Labrie F. Congenital adrenal hyperplasia due to point mutations in the type II 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene. Nat Genet 1992; 1: 239-245.

66. Moisan AM, Ricketts ML, Tardy V, Desrochers M, Mébarki F, Chaussain JL, Cabrol S, Raux-Demay MC, Forest MG, Sippell WG, Peter M, Morel Y, Simard J. New insight into the molecular basis of 3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: identification of eight mutations in the HSD3B2 gene in eleven patients from seven families and comparison of the functional properties of twenty-five mutant enzymes. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4410-4425.

67. Yanase T, Simpson ER, Waterman MR. 17-alpha-hydroxylase/17,20-lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition. Endocr Rev 1991; 12: 91-108.

68. Biglieri EG. A prismatic case: 17-alpha-hydroxylase deficiency: 1963-1966. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 48-50.

69. Geller DH, Auchus RJ, Mendonça BB, Miller WL. The genetic and functional basis of isolated 17,20-lyase deficiency. Nat Genet 1997; 17: 201-205.

70. Geissler WM, Davis DL, Wu L, Bradshaw KD, Patel S, Mendonça BB, Elliston KO, Wilson JD, Russell DW, Andersson S. Male pseudohermaphroditism caused by mutations of testicular 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 3. Nat Genet 1994; 7: 34-39.

71. Boehmer ALM, Brinkman AO, Sandkuijl LA, Halley DJJ, Niermeijer MF, Andersson S, de Jong FH, Kayserili H, de Vroede MA, Otten BJ, Rouwé CW, Mendonça BB, Rodrigues C, Bode HH, de Ruiter PE, Delemarre-van de Waal HA, Drop SLS. 17β-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency: diagnosis, phenotypic variability, population genetics, and worldwide distribution of ancient and *de novo* mutations. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4713-4721.

72. Carey AH, Waterworth D, Patel K, White D, Little J, Novelli P, Franks S, Williamson R. Polycystic ovaries and premature male baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. Hum Mol Genet 1994; 3: 1873-1876.

73. Gharani N, Waterworth DM, Batty S, White D, Gilling-Smith C, Conway GS, McCarthy M, Franks S, Williamson R. Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. Hum Mol Genet 1997; 6: 397-402.

74. Guerrier D, Tran D, Vanderwinden JM, Hideux S, Van Outryve L, Legeai L, Bouchard M, Van Vliet G, De Laet MH, Picard JY, Kahn A, Josso N. The persistent müllerian duct syndrome: a molecular approach. J Clin Endocrinol Metab 1989; 68: 46-52.

75. Knebelman B, Boussin L, Guerrier D, Legeai L, Kahn A, Josso N, Picard JY. Anti-Müllerian hormone Bruxelles: a nonsense mutation associated with the persistent Müllerian duct syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 3767-3771.

76. Imbeaud S, Carre-Eusebe D, Rey R, Belville C, Josso N, Picard JY. Molecular genetics of the persistent Müllerian duct syndrome: a study of 19 families. Hum Mol Genet 1994; 125-131.

77. Imbeaud S, Faure E, Lamarre I, Mattei MG, di Clemente N, Tizard R, Carre-Eusebe D, Belville C, Tragethon L, Tonkin C, Nelson J, McAuliffe M, Bidart JM, Labadidi A, Josso N, Cate RL, Picard JV. Insensitivity to anti-Müllerian hormone due to a mutation in the human anti-Müllerian hormone receptor. Nat Genet 1995; 11: 382-388.

78. Imbeaud S, Belville C, Messika-Zeitoun L, Rey R, di Clemente N, Josso N, Picard JY. A 27 base-pair deletion of the anti-Müllerian type II receptor gene is the most common cause of the persistent Müllerian duct syndrome. Hum Mol Genet 1996; 5: 1269-1277.

79. Andersson S, Berman DM, Jenkins EP, Russell DW. Deletion of steroid 5-alpha-reductase 2 gene in male pseudohermaphroditism. Nature 1991; 354: 159-161.

80. Imperato-McGinley J, Miller M, Wilson JD, Peterson RE, Shackleton C, Gajdusek DC. A cluster of male pseudohermaphrodites with 5-alpha-reductase deficiency in Papua New Guinea. Clin Endocrinol 1991; 34: 293-298.

81. Thigpen AE, Davis DL, Milatovitch A, Mendonça BB, Imperato-McGinley J, Griffin JE, Francke U, Wilson JD, Russell DW. The molecular genetics of steroid 5-alpha-reductase 2 deficiency. J Clin Invest 1992; 90: 799-809.

82. Boudon C, Lobaccaro JM, Lumbroso S, Ogur G, Ocal G, Belon C, Sultan C. A new deletion of the 5-alpha-reductase type 2 gene in a Turkish family with 5-alpha-reductase deficiency. Clin Endocrinol 1995; 43: 183-188.

83. Cai LQ, Zhu YS, Katz MD, Herrera C, Baez J, DeFillo-Ricart M, Shackleton CHL, Imperato-McGinley J. 5-alpha-reductase-2 gene

mutations in the Dominican Republic. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 1730-1735.

84. Hochberg Z, Chayen R, Reiss N, Falik Z, Makler A, Munichor M, Farkas A, Goldfarb H, Ohana N Hiort O. Clinical, biochemical, and genetic findings in a large pedigree of male and female patients with 5-alpha-reductase 2 deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 2821-2827.

85. Brown TR, Lubahn DB, Wilson EM, Joseph DR, French FS, Migeon CJ. Deletion of the steroid-binding domain of the human androgen receptor gene in one family with complete androgen insensitivity syndrome: evidence for further genetic heterogeneity in this syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 8151-8155.

86. Quigley CA, Friedman KJ, Johnson A, Lafreniere RG, Silverman LM, Lubahn DB, Brown TR, Wilson EM, Willard HF, French FS. Complete deletion of the androgen receptor gene: definition of the null phenotype of the androgen insensitivity syndrome and determination of carrier status. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 927-933.

87. Griffin JE. Androgen resistance-the clinical and molecular spectrum. N Engl J Med 1992; 326: 611-618.

88. McPhaul MJ, Marcelli M, Zoppi S, Griffin JE, Wilson JD. Genetic basis of endocrine disease 4: the spectrum of mutations in the androgen receptor gene that causes androgen resistance. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 17-23.

89. Holterhus PM, Wiebel J, Sinnecker GHG, Bruggenwirth HT, Sippell WG, Brinkmann AO, Kruse K, Hiort O. Clinical and molecular spectrum of somatic mosaicism in androgen insensitivity syndrome. Pediatr Res 1999; 46: 684-690.

90. Gottlieb B, Beitel LK, Lumbroso R, Pinsky L, Trifiro M. Update of the androgen receptor gene mutations database. Hum Mutat 1999; 14: 103-114.

91. Ahmed SF, Cheng A, Dovey L, Hawkins JR, Martin H, Rowland J, Shimura N, Tait AD, Hughes IA. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 658-665.

92. Grumbach MM, Auchus RJ. Estrogen: consequences and implications of human mutations in synthesis and action. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4677-4694.

93. Shozu M, Akasofu K, Harada T, Kubota Y. A new cause of female pseudohermaphroditism: placental aromatase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72: 560-566.

94. Harada N, Ogawa H, Shozu M, Yamada K. Genetic studies to characterize the origin of the mutation in placental aromatase deficiency. Am J Hum Genet 1992; 51: 666-672.

95. Ito Y, Fisher CR, Conte FA, Grumbach MM, Simpson ER. Molecular basis of aromatase deficiency in an adult female with sexual infantilism and polycystic ovaries. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 11673-11677.

96. Conte FA, Grumbach MM, Ito Y, Fisher CR, Simpson ER. A syndrome of female pseudohermaphroditism, hypergonadotropic hypogonadism, and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase (P450arom). J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 1287-1292.

97. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 3689-3698.

98. Bulin SE. Aromatase deficiency in women and men: would you have predicted the phenotypes? J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 867-871.

99. Stratakis CA, Vottero A, Brodie A, Kirschner LS, DeAtkine D, Lu Q, Yue W, Mitsiades CS, Flor AW, Chrousos GP. The aromatse excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant P450 aromatase gene transcription. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1348-1357.

100. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. N Engl J Med 1994; 331: 1056-1061.

101. Sudhir K, Chou TM, Chatterjee K, Smith EP, Willimans TC, Kane JP, Malloy MJ, Korach KS, Rubanyi GM. Premature coronary artery disease associated with a disruptive mutation in the estrogen receptor gene in a man. Circulation 1997; 96: 3774-3777.

102. Korach KS. Insights from the study of animals lacking functional estrogen receptor. Sicence 1994; 266: 1524-1527.

103. Couse JF, Hewitt SC, Bunch DO, Sar M, Walker VR, Davis BJ, Korach KS. Postnatal sex reversal of the ovaries in mice lacking estrogen receptors alpha and beta. Science 1999; 286: 2328-2331.

104. Couse JF, Korach KS. Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? Endocr Rev 1999; 20: 358-417.

105. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER-beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. FEBS Lett 1996; 392: 49-53.

106. Korach KS, Couse JF, Curtis SW, Washburn TF, Lindzey J, Kimbro KS, Eddy EM, Migliaccio S, Snedeker SM, Lubahn DB, Schomberg DW, Smith EP. Estrogen receptor gene disruption: molecular characterization and experimental and clinical phenotypes. Rec Progr Horm Res 1996; 51: 159-188.

107. Giguère V, Tremblay A, Tremblay GB. Estrogen receptor β: re-evaluation of estrogen and antiestrogen signaling. Steroids 1998; 63: 335-339.

108. Kuiper GGJM, van den Bemd GJCM, van Leeuwen JPTM. Estrogen receptor and the SERM concept. J Endocrinol Invest 1999; 22: 594-603.

109. McDonnell DP. The molecular pharmacology of SERMs. TEM 1999; 10: 301-311.

110. Kelly MJ, Wagner EJ. Estrogen modulation of G-protein-coupled receptors. TEM 1999; 10: 369-374.

111. Spelsberg TC, Subramaniam M, Riggs BL, Khosla S. The actions and interactions of sex steroids and growth factors/cytokines on the skeleton. Mol Endocrinol 1999; 13: 819-828.

112. Chrousos GP, MacLusky NJ, Brandon DD, Tomita M, Renquist DM, Loriaux DL, Lipsett MB. Progesterone resistance. In: Chrousos GP, Loriaux DL, Lipsett MB (Eds). Steroid Hormone Resistance: Mechanisms and Clinical Aspects. New York, Plenum Press, 1986.

113. Bevan C, Parker M. The role of coactivators in steroid hormone action. Exp Cell Res 1999; 253: 349-356.

114. Chrousos GP. Editorial: A new "new" syndrome in the new world: is multiple postreceptor steroid hormone resistance due to a coregulator defect? J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4450-4453.

115. New MI, Nimkarn S, Brandon DD, Cunningham-Rundless S, Wilson RC, Newfield RS, Vandermeulen J, Barron N, Russo C, Loriaux DL, O'Malley B. Resistance to several steroids in two sisters. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4454-4464.

116. Giguère V. Orphan nuclear receptors: from gene to function. Endocr Rev 1999; 20: 689-725.

117. Vottero A, Stratakis CA, Ghizzoni L, Longui CA, Karl M, Chrousos GP. Androgen receptor-mediated hypersensitivity to androgens in women with nonhyperandrogenic hirsutism: skewing of X-chromosome inactivation. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1091-1095.

TABLA 1. **Localización y estructura de los genes codando por las enzimas de la esteroidogénesis**

Enzimas	N.º de genes	Exones	Localización cromosómica
P450scc		9	15q23-q24
Adrenodoxina	1 2 seudogenes	4	11q22
Adrenodoxina R	1		17q24-q25
P450 17 a	1	8	10q24q25
P450 21 B	1	10	6p21-3
P450 21 A	Seudogén		6p21-3
P450 B1	1	9	8q22
P450 B2	1	9	8q22
P450 aro	1	9	15
3B-HSD	Tipo 1 Tipo 2 3 seudogenes	4 4	1p11-p13 1p11-p13
17B-HSD	Tipo 1 Tipo 2 Tipo 3	6 ¿ 11	17q11-q12 ¿ 9q22
5-alfa-reductasa	Tipo 1 Tipo 2	5 5	5p15 2p23

Las mutaciones o deleciones del gen DAX-1 son responsables de la hipoplasia suprarrenal congénita ligada al cromosoma X. Este gen codifica una proteína que forma parte de la familia de los receptores nucleares huérfanos.

En el ámbito de la endocrinología, el análisis de los receptores y de sus genes es indispensable para el diagnóstico de la hormonorresistencia. Así, la resistencia a los glucocorticoides Arai K, Chrousos GP. Glucocorticoid resistance. Bailliere Clin Endocrinol Metab 1994; 8: 305-315) la resistencia a los mineralocorticoides (Komesaroff PA, Funder JW, Fuller PJ. Mineralocorticoid resistance. Bailliere Lin Endocrinol Metab 1994; 8: 333-355).

A nuestro juicio, los nuevos avances diagnósticos se dirigirán a un mejor estudio genético y hormonal, a un mayor conocimiento de la autoinmunidad, a un brillante desarrollo en las técnicas de imagen, a una mayor prevención de las enfermedades adquiridas, un conocimiento hormonal más preciso en las técnicas de diagnóstico, y todos los avances bajo el prisma de la bioética.

NUEVA TERAPIA Y DIAGNÓSTICO GENÉTICO

1. En el ámbito de la genética se desconocen, en algunos receptores, los mecanismos intermedios entre la activación de éstos y los efectos biológicos finales. Las fosfatasas que tienen la función de fosforilización de las proteínas, como mecanismos de transducción de la señal extracelular, no se conocen completamente y el estudio actual se halla centrado en la identificación y clonación de nuevas isoformas.

2. La producción intracelular eficaz de una hormona depende de una multitud de factores: producción de aquélla, unión a proteínas de transporte (plasmáticas e intracelulares) y catabolismo a distancia y local. Uno de los problemas actuales se centra en el estudio de las interferencias entre neurorreceptores y neurotransmisores y en los agonistas y antagonistas de los receptores. En este ámbito, aunque hay lagunas, ya se emplean actualmente los antiglucocorticoides y mineralocorticoides.

Se han descrito últimamente distintos síndromes de Cushing secundarios a alteración de receptores:

a) En Nueva Zelanda Florkowski CM, Wittert GA, Lewis JG. Glucocorticoid responsive ACTH secreting bronchial carcinoid tumours contain high concentrations of glucocorticoid receptors. Clin Endocrinol 1994; 40: 269-274.

b) En Montreal (Canadá) Lacroix A, Bolté E, Tremblay J, Dupré J. Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortisol hypersecretion: a new cause of Cushing's syndrome. N Engl J Med 1992; 327: 974-980.

c) También en Montreal Lacroix A, Tremblay J, Rousseau G y cols. Propanolol therapy for ectopic B-adrenergic receptors in adrenal Cushing's syndrome. N Engl J Med 1997; 337; 1429-1433.

d) En Leipzig (Alemania) y Bethesda (Estados Unidos) Willenberg HS, Stratakis CA, Mars C y cols. Aberrant interleukin-1 receptors in a cortisol secreting adrenal adenoma causing Cushing's syndrome. N Eng J Med 1998; 339: 27-31.

3. Los mecanismos que desencadenan los tumores adrenocorticales son todavía desconocidos. La evidencia de que la mayoría son monoclonales en origen sugiere que una progresiva acumulación de alteraciones genéticas (p. ej., deleciones del cromosoma 9p) determina la activación de protooncogenes o la inactivación de genes supresores tumorales, y en todo ello puede haber un factor desencadenante a través del receptor de ACTH, que incrementa la expresión de determinados protooncogenes. (Catia Pilón y cols. Inactivatio of the pl6 tumor suppresor gene in adrenocortical tumors. J Clin Endocrino Metab 1994; 84: 2776-2779. LeHoux JG, Ducharme L. *In vivo* effects of adrenocorticotropin on *c-jun, jun-B, e-fos* y *fos-B* in rat adrenal. Endocr Res 1995; 21: 267-274.)

Un cuadro patogénico similar al descrito por C. Pilón, por alteración de receptores o activación de protooncogenes, podría dar lugar a *hiperaldosteronismos primarios por adenomas.*

4. En todas las enfermedades genéticas monogénicas, el futuro a largo plazo podría orientarse a sustituir el gen mutado, responsable de la enfermedad, por el gen normal. Para ello, lo primero que se necesita es que el gen esté clonado, en segundo lugar ver el tipo celular más adecuado para expresar este gen y además que la proteína biológicamente activa producida por esta célula encuentre su tejido diana en el organismo. El ejemplo de los animales transgénicos, en los cuales este tipo de terapia se ha realizado con éxito, abre un camino difícil, complejo pero esperanzador.

La terapia génica de células somáticas engloba un conjunto de estrategias dirigidas a introducir genes de interés en el organismo humano con fines terapéuticos. La idea básica es obtener células del paciente, en cuyo genoma se introduce el gen de interés junto a alguna secuencia promotora que asegure su expresión. Estas células genéticamente "corregidas" se reintroducen de nuevo en el organismo, donde se espera que fabriquen la proteína deficitaria. Esto podría llevarse a cabo, p. ej., en el déficit de 21-hidroxilasa. El paciente tendría 2 poblaciones celulares distintas, y la problemática se plantearía si la proteína anómala pudiese interferir a la normal.

Otra opción en las enfermedades genéticas multifactoriales, en las que han actuado varios factores en el desencadenamiento de la enfermedad, sería sustituir las células lesionadas por células especializadas derivadas de células totipotentes embrionarias. Estas células ES mantenidas en cultivo son capaces de contribuir a todos los tipos de tejidos de un animal adulto. Estos trabajos realizados en experimentación animal están destinados en un futuro inmediato a mostrar su utilidad en la patología humana, y específicamente como terapia idónea de la misma.

Nuevas valoraciones de autoinmunidad y suprarrenal

La conexión inmunoendocrina es evidente y de gran significación en las glándulas suprarrenales. Los glucocorticoides se liberan como parte de la respuesta a la agresión y tienen un poder inmunosupresor. La respuesta inflamatoria e inmunológica exige la participación de mediadores humorales y celulares que interaccionan de manera compleja.

En trabajos recientes Boscaro muestra cómo un Addison subclínico, ya asocia Ac, y De Bellis cómo un tratamiento precoz puede abortar su desarrollo. (Boscaro M, Betterle C y cols. Early adrenal hypofunction in patients with organ-specific autoantibodies and no clinical adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 452-455. De Bellis A, Bizzarro A y cols. Remission of subclinical adrenocortical failure in Subjects with adrenal autoantibodies. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 1002-1007.)

Estos Ac están dirigidos en su mayoría contra la enzima 21-hidroxilasa de la suprarrenal y contra otras glándulas endocrinas. [Söderbergh A y cols. Adrenal autoantibodies and organ-specific autoinmunity in patients with Addison's disease. Clin Endocrinol (Oxf) 1996; 45: 453-460].

Igualmente se dan casos de síndrome de Cushing de un origen inmunológico. (Tedin Van Berkhout F y cols. Familial Cushing's syndrome due to nodular adrenocortical dysplasia. Is a inherited disease of inmunological origin. Clin Endocrinol 1989; 31: 185-191.)

Múltiples interacciones ocurren entre el sistema inmune y el eje hipotálamo-hipofisario suprarrenal. Las interleucinas 1 y 6 son secretadas por los monocitos en respuesta a un estímulo antigénico, e incrementan la secreción de ACTH. La interleucina 2, secretada por los linfocitos T, también estimula la producción de ACTH. Estas interleucinas tienen un papel integrador en la respuesta a estímulos inmunológicos y endocrinos, y para ello poseen receptores específicos suprarrenales. (Päth G y cols. Interleukina-6 and the interleukin-6 receptor in the human adrenal gland: Expression and effects on steroidogenesis. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2343-2349.)

El futuro tratamiento de las enfermedades inmunológicas se basará en el conocimiento del mecanismo inmunológico, que nos determinará cuándo y en qué momento debemos actuar. El conocimiento incompleto de los genes implicados en la autorrespuesta y de los factores ambientales desencadenantes hace difícil determinar estos factores. En cualquier caso, una vez desencadenada la respuesta, se actuará, por un lado, contra los mecanismos efectores (células B o T, efectoras de citotoxicidad) y por otro hacia la regulación del mantenimiento de la respuesta, con lo que se intentaría tener una tolerancia a los antígenos diana de la autorrespuesta.

Suprarrenal y enfermedades adquiridas

En la insuficiencia suprarrenal el factor infeccioso, y específicamente la tuberculosis, fue la causa más frecuente, hasta que la quimioterapia consiguió vencerla y dio paso al origen inmunológico como causa mayor. En la actualidad la reemergencia de la tuberculosis ha sido espectacular, ya que en la década de los 90 llegó a la cifra mundial de noventa millones de infectados y con una letalidad del 30% de los afectados. A esta reemergencia ha contribuido la pandemia del virus de la inmunodeficiencia humana, el sida, debido a su facultad de destruir el sistema inmune, y también la creciente resistencia de las micobacterias a los antibióticos y quimioterápicos.

En las dos últimas décadas han sido identificados, por primera vez, más de 30 agentes infecciosos nuevos. En primer lugar, destaca el virus de la inmunodeficiencia humana causante del sida, que a finales del siglo había infectado a 40 millones de personas y que da lugar también a un cuadro de insuficiencia suprarrenal. [Piédrola G y cols. Clinical features of adrenal insufficiency in patients with acquired inmunodeficiency Syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 1996; 45: 97-101.]

Otros virus, como el de las "vacas locas, Ébola, etc., y uno de los últimos descubiertos, que en el entorno del síndrome de fatiga crónica", da lugar a una insuficiencia suprarrenal tercera (afectación de CRH). (Mark A, Demitrack JK y cols. Evidence for impaired activation of the hypothalamie-pituitaryadrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73, 6: 1224-1233.)

La gran variabilidad genética de los virus y sus recombinaciones hace que las variantes recientemente descubiertas sean diferentes a las conocidas y se puedan considerar como "virus nuevos".

Llama la atención que, a pesar del avance en biología molecular, las enfermedades adquiridas y la reemergencia de otras que parecían ya superadas nos haga recapacitar sobre los factores desencadenantes, y poner los medios apropiados para su prevención y tratamiento.

SUPRARRENALES Y LA NUEVA ERA DE LA IMAGEN

Las modernas técnicas de imagen ofrecen una tecnología que está cambiando el modo de hacer medicina. Las actuales tecnologías posibilitan la recogida de ingentes cantidades de datos, a partir de los diferentes órganos, permitiendo su reproducción en varios medios visuales.

La nueva era de la imagen, con detectores extraordinariamente sensibles, resonancia magnética, tomografía de emisión de positrones, escáner de rayos X, ultrasonografía, escintigrafía con I-131, RMN con contraste de gadolinio, procesadores que a través de un ordenador proporcionan imágenes en 3 dimensiones, etc., abren un campo que en el nuevo siglo llegará a límites incalculables.

Un ámbito donde las técnicas de imagen tienen una importancia especial es el de los "incidentalomas". Su importancia es tan grande que ha sido llamada "la nueva epidemia endocrina". Se podrían definir como nódulos de tamaño variable, de 1-8 cm, que se detectan en un porcentaje del 1-10% tras un estudio rutinario abdominal con las técnicas de imagen. Estos nódulos no tienen expresión clínica, la mayoría son autónomos en su secreción hormonal, pero no llegan a frenar el eje HHS y corresponden a adenomas no funcionantes (60-70%). Cuando su tamaño es superior a 4 cm, es aconsejable extirparlos, y si son más pequeños, si las nuevas técnicas de imagen no aconsejan nada especial, se puede mantener una actitud conservadora.

En los estudios hormonales realizados, un 70% presenta una respuesta elevada de la 17-0H-P con el test de estímulo con ACTH, e igualmente se asocian con formas NC de déficit de 21-OH no tratadas, y con portadores del déficit de 21-OH. Teniendo en cuenta el elevado número de portadores en nuestra población, esto último lo hace muy significativo e importante. (Barzon y cols. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 55-62. Azziz R, Kennedy PJ. Magnetie resonance imaging of the adrenal gland in women with late onset adrenal hyperplasia. Fertil Steril 1991; 56: 142-144.)

Por todo esto, en el futuro es previsible un mayor conocimiento y ampliación de los métodos de imagen y de las exploraciones angiográficas.

SUPRARRENALES Y BIOÉTICA

Los progresos de la biología y de la genética molecular nos han permitido demostrar que cerca del 60% de las enfermedades más prevalentes y costosas en la especie humana (cáncer, procesos degenerativos, enfermedades neurológicas, trastornos inmunológicos) tienen una base potencialmente genética, aunque en otras patologías aparentemente no endógenas (cardiopatías, enfermedades vasculares, algunas infecciones, etc.) la predisposición genética también desempeña un papel relevante; así, por ejemplo, el sida, ante el cual determinadas personas con unas características genéticas específicas parecen estar protegidas.

Con una biotecnología capaz de fundamentar una *terapia génica* en las técnicas de clonación, la manipulación de alimentos y la creación de nuevas especies vegetales y animales la ciencia-ficción ha pasado a ser una realidad.

La historia de la civilización quedará, a partir de ahora, en un antes y un después del *proyecto genoma humano.* Este proyecto se está enfrentando a los desafíos que supone la identificación del conjunto de los aproximadamente 80.000 genes que lo componen, al estudio de las condiciones que regulan su expresión y al de la función de las proteínas expresadas. Este conjunto de datos será capaz de explicar y de predecir los fenotipos asociados a toda perturbación génica, así como los motivos del silencio de una elevada proporción de genes.

En nuestra sociedad, tan dada a la celebración de los aniversarios, ha pasado desapercibido el más de cuarto de siglo de la aparición del neologismo *bioética*, que en el año 1971 describe el cancerólogo estadounidense Reinselaer van Potter. Este concepto puede definirse como el *estudio sistemático de la conducta humana en el área de las ciencias humanas y de la atención sanitaria, en cuanto se examina esta conducta a la luz de valores y principios morales.* Los avances biomédicos han añadido una serie de cuestiones hasta entonces no considerados –piénsese en la procreación asistida, la nueva genética, el sida, la clonación, etc.– y han hecho, al mismo tiempo, más complejas las respuestas éticas. Hablar de bioética, y no solo de ética médica, lleva a incluir dentro de sus contenidos otros retos en torno a la "ética de la vida" a la que también los endocrinólogos pediátricos nos debemos enfrentar.

En Estados Unidos existen aproximadamente unos 300 programas científicos financiados por los Institutos Nacionales de la Salud para el desarrollo de pruebas genéticas, y unas 20 compañías que en los próximos meses pondrán a la venta tests génicos para diversas formas de cáncer, enfermedades vasculares, osteoporosis, etc. Los riesgos de abuso de la genética sin duda existen, como ya existió la tentación de patentar genes –patrimonio de la especie. El reciente acuerdo entre Bill Clinton y Tony Blair representa una esperanza de que los avances terapéuticos a través del genoma no queden en manos de unos pocos, capaces de explotarlo. En el reciente Congreso Nacional de Andrología fueron abordadas las bases de la intervención sobre el genoma, y se señaló la legitimitad moral de la terapia génica sobre células somáticas en recién nacidos, y en casos excepcionales, donde la enfermedad lleva al fallecimiento, se podría aplicar a las células germinales o al zigoto. Como ejemplos, podríamos citar la adrenoleucodistrofia.

Resumen de los posibles avances en los próximos 10 años

1. Respecto a la corteza suprarrenal, conocer la expresión de los genes que codifican las funciones específicas de las células suprarrenales, y un aumento en la detección de genes que sean causantes de patología adrenal.

2. Conocimiento más pormenorizado de los receptores de membrana y nucleares y el eslabón de las fosfatasas como mecanismo de transducción en la señal extracelular. Asimismo llegar al conocimiento de los factores intracelulares que modifican la acción de las hormonas (antimineralocorticoides y antiglucocorticoides).

3. Una terapia génica inicial, en las enfermedades monogénicas, sobre células somáticas y tal vez germinales y una prevención de todos los factores añadidos en las multigénicas, en relación al estrés, nutrición, enfermedades infecciosas y virales.

4. Conocimiento de la naturaleza autoinmunitaria en la patología suprarrenal, y cómo los linfocitos T con su acción mediadora por proteínas reconocen ciertos receptores. De esta manera, con el conocimiento exacto de su mecanismo y los genes implicados, podremos actuar lo más precozmente posible y detener el mecanismo inmunológico.

5. Un diagnóstico y prevención precoz de los tumores y cánceres suprarrenales, con nuevos estudios de marcadores genéticos, de técnicas de imagen y del conocimiento de los factores desencadenantes.

6. Ante los "nuevos disruptores endocrinos", contaminantes químicos, residuos sintéticos, alimentos manipulados, plásticos, etc., que pueden alterar la homeostasia hormonal, afectar al individuo y a su descendencia, se deben plantear medidas estatales. Por otra parte, vivimos una etapa de un gran contrasentido; ante el previsible incremento de los medios de diagnóstico, existe sin embargo una política de contención del gasto.

Podríamos enumerar un mayor número de perspectivas; en cualquier caso la función de futurólogo es buena para prevenir, pero mala como juego de predicciones. Dentro de éstas, el desafío de la nueva medicina genómica esconde una de las revoluciones más profundas que va a experimentar la humanidad, y que ahora comienza a estar al alcance de la mano: la posibilidad no sólo de combatir la enfermedad, sino de modificar absolutamente la estructura biológica humana.