Diabetes neonatal

C. Luzuriaga*, P. Cantero*, J. Llorca**, M.J. Martínez-Chamorro* y G. Pérez de Nanclares***

*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. **Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria. ***Laboratorio de Investigación, Hospital de Cruces, Vizcaya.

Colaboradores: Barrio R, Hospital Ramón y Cajal (Madrid). Bonet M, Hospital Virgen del Mar (Barcelona). Carles C, Hospital La Fe (Valencia). Gastaldo E (Hospital de la Ribera, Alcira, Valencia). Hermoso F, Hospital clínico de Valladolid. López MJ, Hospital Clínico (Valencia). López-Siguero JP, Hospital Carlos Haya (Málaga). Oyarzabal M, Hospital Virgen del Camino de Pamplona. Rica I, Hospital de Cruces

INTRODUCCIÓN

La diabetes neonatal se define como la aparición de hiperglucemia que precisa tratamiento insulínico al menos durante dos semanas y que se presenta en el primer mes de vida, más comúnmente en las dos primeras semanas, aunque diversos autores amplían dicho periodo hasta el tercer mes[1]. Clásicamente se han descrito dos formas clínicas de presentación de la enfermedad: transitoria, con resolución en los primeros 18 meses de vida y predisposición a diabetes posterior en la edad juvenil o incluso con un intervalo silente de más de 30 años y permanente[2]. Podría considerarse una tercera forma " recidivante "aquella que tras un periodo clínico de normalidad en el control de la glucemia, 5-20 años después, aparece de nuevo una hiperglucemia con cetosis que requiere insulina y que evoluciona hacia la diabetes permanente[3]. Se cree que son formas de evolución que expresan una gravedad distinta de una misma enfermedad. Por la forma de presentación es difícil definir cuál va a ser la evolución posterior; quizá las que tienen un comienzo más tardío son las que perduraran y precisaran tratamiento insulínico de por vida. Desde el punto de vista genético existen conocimientos actualizados que las clasifican hasta en cuatro categorías, implicando alteraciones en el cromosoma 6[4].

INCIDENCIA

La diabetes de comienzo neonatal es una entidad muy infrecuente (0,25% del total de la diabetes), 1/400.000 recién nacidos vivos en USA[5]. El estudio de Mühlendahl de 1995, encuentra en la población alemana un caso por cada medio millón de recién nacidos vivos aunque la incidencia real puede ser aún más baja, en torno a 1/600.000[1]. Sin embargo la incidencia en la India se ha descrito bastante más elevada y en forma de diabetes neonatal permanente[6]; en un estudio entre los años 1989-1994, estiman una incidencia de 1,788 ± 0,82 por 100.000 recién nacidos vivos por año, siendo la incidencia de diabetes mellitus en niños menores de 5 años en esta misma población y periodo de estudio de 2,4 por 100.000 niños, constituyendo el 41,6% de todos los casos de diabetes mellitus en esta población; cabe destacar la importante consanguinidad de los padres con elevada y significativa prevalencia de diabetes mellitus insulino–dependiente y no insulino-dependiente en los miembros de la familia. La diabetes de comienzo neonatal se ha descrito mayormente como una entidad esporádica, rara vez puede aparecer con carácter familiar, y cuando ocurre la asociación más frecuente son dos hermanos[1,7] y padre e hija[8,9], implicándose otros factores genéticos e inmunológicos y no siempre tiene un comienzo neonatal aunque sí precoz, de lactante o primera infancia[10,11].

ETIOLOGÍA

Es de causa desconocida desde el punto de vista etiopatogénico, se ha descrito aplasia pancreática con ausencia congénita de los islotes y selectiva agenesia de células β[12]. Se ha comprobado la existencia de un déficit de insulina en los pacientes afectos mediante estudios de reserva pancreática o valoración de los niveles de Péptido-C basal[13]; no se manifiestan los mismos hechos que aparecen en otros tipos de diabetes insulino-dependiente, como son la alteración inmune y la asociación con deter-

Este trabajo se ha realizado con una ayuda de investigación de laboratorios Lilly, con un contrato OTRI, con la Universidad de Cantabria.

minados haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad. En la diabetes neonatal permanente cabe pensar que en el páncreas hay algo más que una inmadurez de la célula β pancreática[1].

FISIOPATOLOGÍA

La explicación fisiopatológica de la enfermedad más aceptada en la actualidad se orienta hacia una inmadurez de la célula β pancreática, con insuficiente respuesta a la hiperglucemia[12]. Dicha inmadurez posteriormente se va ir corrigiendo en la mayoría de las ocasiones y disminuirán los requerimientos de insulina al mismo tiempo que aumentarán los valores de Péptido-C, hasta llegar a suspender el tratamiento insulínico en la mayoría de los individuos. Esto explica que las formas predominantes de la enfermedad sean las transitorias, aunque existen formas aún más infrecuentes debidas a agenesia o hipoplasia pancreática, e incluso agenesia selectiva de los islotes pancreáticos con mantenimiento de la función exocrina de la glándula. Por tanto la valoración inicial o el seguimiento del péptido- C nos orientará sobre la forma de evolución[14-16].

ASPECTOS GENÉTICOS

Desde el punto de vista genético la diabetes neonatal transitoria se ha visto asociada con alteraciones en el brazo largo del cromosoma 6 (6q24). Se conoce que en individuos normales el cromosoma 6 de origen materno está sometido a imprinting genómico. Es decir, no se expresa por lo que sólo presentan la copia procedente del gen paterno.

Diferentes estudios en niños con diabetes neonatal transitoria han observado que éstos presentan doble carga genética de los genes codificados en el brazo largo del cromosoma 6[17]. Esto puede deberse a alteraciones en alguno de estos tres niveles:

- isodisomía paterna: El descendiente hereda dos copias del mismo cromosoma de su padre (región 6q22-q25) y ninguno de la madre. Este individuo presenta dos copias de la región ya que ninguna estará improntada, es decir, tiene doble dotación genética de los genes que se encuentran en esta zona;
- duplicación no balanceada de la región 6q de origen paterno;
- pérdida del imprinting materno: Alteraciones en la metilación del promotor del gen de origen materno conllevarían su expresión (la ausencia de impronta del gen, implica su expresión), lo que generaría una doble carga genética: se expresaría el gen procedente del padre, y también el gen procedente de la madre.

Se ha propuesto el gen ZAC/PLAGL1 como posible candidato a causar la diabetes neonatal transitoria ya que éste se encuentra improntado en el cromosoma materno a nivel de metilación del promotor y por tanto, en individuos no enfermos, sólo se expresa el gen de origen paterno. El gen ZAC codifica para una proteína de dedos de zinc implicada en la regulación de la apoptosis y parada del ciclo celular a nivel de G_1. Se trata de un regulador de la transcripción del receptor de tipo 1 del péptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria, que a su vez es un importante regulador intra-islote de la secreción de insulina estimulada por glucosa[18].

En lo que se refiere a la base genética de la for-

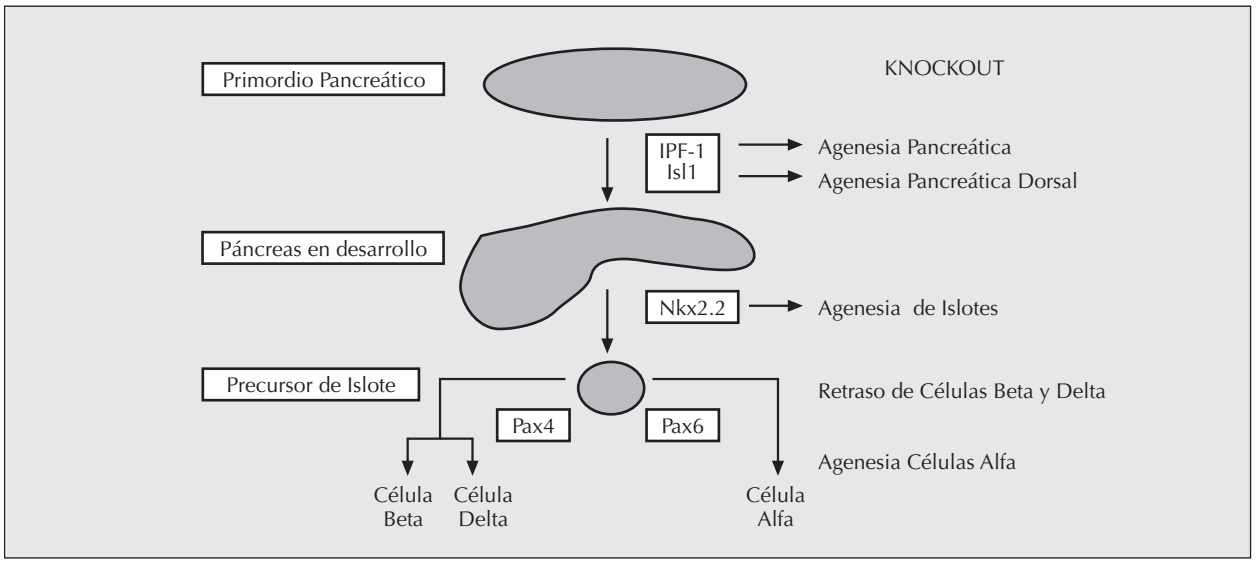


Figura 1. Genes candidatos importantes en la formación de célula β pancreática.

ma permanente, sólo hay un caso demostrado en humanos[19] sin embargo, son varios los genes candidatos (fig 1). Todos ellos son factores importantes en la formación de las células β pancreáticas como se ha demostrado en experimentos en ratón K.O.

Otros genes propuestos son:

- NEUROD/BETA2: experimentos en ratones K.O. señalan la ausencia en la formación de islotes maduros[20].
- CDK4: es un importante regulador del ciclo celular. Trabajos en ratón señalan que su ausencia genera diabetes deficiente de insulina debido a una disminución en el número de células β pancreáticas, mientras que su activación genera hiperplasia de este tipo celular[21].
- NGN3: precursor de las células endocrinas pancreáticas, imprescindible para la aparición de ISL1 y NEUROD[22].

Clínica

La forma de presentación más comúnmente descrita es la transitoria. Los signos y síntomas de ambas formas son idénticos, es común que comience precozmente, antes de la segunda semana de vida. Las cifras de glucosa pueden estar francamente elevadas, con frecuencia superiores a 500 mg/dl, pero la presentación con cetoacidosis es infrecuente e incluso no se relaciona con la duración de la enfermedad[23,24]; puede aparecer con otros cuadros asociados[25]. También es frecuente el antecedente de escaso crecimiento intrauterino y bajo peso al nacimiento, probablemente en relación con el déficit de insulina durante la vida intrauterina. El retraso intrauterino afecta preferentemente al peso, aunque también a la talla y al perímetro craneal, lo que sugiere sufrimiento fetal crónico, en embarazos incluso a término[26]. Esto indica una secreción de insulina intraútero insuficiente.

Concomitantemente se han asociado otros trastornos como son, anemia, macroglosia, hipotiroidismo, enfermedad celiaca, diarrea intratable, defectos del septum ventricular, hemorragia intracraneal; algunas de ellas pueden ser patología asociada al bajo peso y/o pretérmino[13,27].

Existe un único síndrome conocido en el que aparece la diabetes neonatal asociada a otras alteraciones, el síndrome de Wollcott-Rallison con displasia epifisaria múltiple asociada[28]. Mühlendahl y cols en su estudio encuentran en 6 de los pacientes este síndrome[1].

La remisión de la enfermedad que ocurre en los 18 primeros meses es la situación más frecuente, sin embargo siempre debemos tener en cuenta que hay casos recurrentes, tras 5–10 años de periodo silente, asintomático incluso superiores[29], que nos obligará a una vigilancia; es probable que los estudios genéticos nos ayudarán a definir estas situaciones.

TABLA 1. **Causas de Hiperglucemia neonatal secundaria**

Metabulopatías
•Aciduria metilmalónica
•Alaninuria
Infusión de lípidos o de glucosa (RCIU)
Situaciones de estrés
•Cirugía
•Anestesia
•Sepsis
•Distres respiratorio
•Hipoxia
•Hemorragia cerebral
Fármacos
•Corticoides
•Cafeína
•Teofilina

Modificada de Rodríguez-Hierro F, Torres ML[30].

Diagnóstico

En ocasiones existen "hiperglucemias transitorias", de diferente duración asociadas a otros trastornos, como prematuridad o deshidratación, no siempre inducidas por la ingesta de concentraciones elevadas de glucosa. En estas situaciones se han descrito hipoinsulinizaciones y niveles de Péptido-C disminuidos, llegando a precisar tratamiento insulínico[13-23].

Si bien el diagnóstico parece claro ante la presencia de hiperglucemia y glucosuria, deben descartarse otras causas desencadenantes de este trastorno, entre las cuales se encuentran situaciones de estrés (cirugía, anestesia, sepsis, enfermedad respiratorio, hipoxia, hemorragia cerebral), fármacos (corticoides, estimulantes del centro respiratorio - teofilina, cafeína), metabolopatías (aciduria metabólica, alaninuria) y por último la infusión de glucosa o lípidos, sobre todo en recién nacidos con retraso de crecimiento intrauterino (tabla 1).

Tratamiento

No sólo la evolución es variable sino también la respuesta inicial al tratamiento. Aunque se trate

TABLA 2. **Datos al "debut"**

Caso	Edad al debut	Cetoacidosis	Glucemia	Reserva Pancreática (Péptido C)	Estudio genético	Insulina IV	Síntomas acompañantes	Duración del tratamiento
I	2 d	PH = 7,1; Na129	400	NO	NO	SI	— -	19 días (exitus)
II	2 d	NO	480	Debut: 0,.3 – 0,.3; Glu. basal 141; 3 meses: 0,3 – 4.7; Glu. basal 87	NO	SÍ	— -	3 meses
III	1 d	NO	375	Debut: 0,4; Glu. 550; 3 meses: 0,6 – 2,3; Glu. basal 110	NO	SI	desnutrición	4 meses
IV	5 d	NO	230	NO	Disomía uniparental paterna cr. 6	SÍ	irritabilidad	7 meses
V	1 d	NO	472	Debut: 0,4; Glu. 373; 5 meses: 0,9	NO	SÍ	desnutrición	1 mes
VI	1 mes	NO	532	Debut: 0,3; Glu. 340	NO	NO		10 años Permanente
VII	2,5 meses	Ph = 7,20; CO3H- = 7,5	700	NO	NO	SÍ	poliuria, polidipsia, deshidratación, curva plana de peso	15 años Permanente
VIII	12 d	pH = 7,22; CO3H- = 5,9	1416	Debut: 0,9 – 1,5; Glu. 205	NO	SÍ	irritabilidad, deshidratación	7meses
IX	3 meses	NO	490	Debut: 1,3; Glu. 162; 4 meses: 1,0 – 2,7; Glu. 81	NO	SÍ	— -	3,5 meses
X	1 d	NO	688	Debut: 0,2	NO	SÍ	desnutrición, deshidratación	2 meses
XI	8 d	NO	281	Debut: <0,2 - <0,2; Glu. 110; Posteriores siempre <0,2	NO	SÍ	poliuria, polidipsia, irritabilidad, desnutrición	4,7 años Permanente
XII	3 d	NO	399	Debut 0,68; Glu. 399	NO	NO	Distress respiratorio leve, desnutrición, macroglosia	5 semanas

de una diabetes que se muestra exclusivamente con hiperglucemia, el tratamiento debe ser la insulina, pues la terapia con hipoglucemiantes orales no está indicada. Se ha estandarizado inicialmente el uso de la insulina intravenosa continua, sin duda es la forma más fácil de manejar a estos pacientes para evitar hipoglucemias e hiperglucemias. La complicación en cuanto al manejo terapéutico de estos pacientes es posterior pues los lactantes hacen mayor número de ingestas, con gran riqueza en hidratos de carbono, y existe una sensibilidad elevada a la insulina. Se precisa por tanto personal especializado en el cuidado de estos pacientes, así como la utilización de diluciones para la insulinoterapia precisa. En general no muestran insulinoresistencia, pero en algunas ocasiones han requerido para un control adecuado de las glucemias más de 1U/ kg/ día.

ESTUDIO POBLACIONAL

En un intento de conocer la incidencia y forma de presentación de la diabetes neonatal en nuestro país, se ha llevado a cabo una recogida de datos invitando a neonatólogos y diabetólogos de los diferentes hospitales a participar en el estudio. Solo se han recogido doce casos, unos antiguos y otros de reciente aparición. Conocemos por la literatura que la incidencia no es muy elevada. En algunas comunidades autónomas, como es el caso de Navarra, no existe ningún paciente registrado en los últimos 20 años. Da la impresión que hay un incremento en la incidencia en los últimos años, tal y como ocurre con la diabetes de lactante y/o de niños menores de cinco años, pero quizá no se disponía de datos de los pacientes más antiguos. Al tratarse solamente de doce casos, los datos más relevantes obtenidos

se expresan en las tablas siguientes: la tabla 2 hace referencia a los datos recogidos en el debut, la tabla 3 a los datos relacionados con la duración de la gestación y retraso de crecimiento intrauterino, y por último la tabla 4 a la evolución de los pacientes.

En nuestra serie destacamos:

1. Los casos recogidos incluyen en su mayoría (83,38%) pacientes que han iniciado la diabetes precozmente: < 1 semana: 6 (54,5%), 1 semana - 1 mes: 3 (25%), > 1 mes: 2 (18,2%), lo que podría indica es un defecto secretor de insulina precoz, ya intraútero por inmadurez de la célula β. Los otros dos pacientes fueron diagnosticados más tarde, a los 2,5 y 3 meses.

2. Aunque presentaron glucemias francamente elevadas (Hiperglucemia inicial: 538 ± 309 mg/dl; Mediana: 452 (rango: 230–1416)(, la cetoacidosis al debut resulta infrecuente en nuestra serie (25%), tal y como ha sido descrito en estudios previos.

3. La valoración de los niveles de péptido-C al inicio de la enfermedad fue realizada en 9 pacientes con una única "determinación basal", comprobándose valores muy disminuidos de 0,2 a 0,68 ng/dl; en los 3 pacientes en los que inicialmente se hizo el "test de reserva pancreática" (basal y tras glucagón), se aprecio: en el caso 8, respuesta parcial (0,9 –1,5), el seguimiento de este parámetro indicó recuperación y resultó una diabetes neonatal transitoria y los otros 2 casos, el 2 (transitorio) mostró una respuesta nula inicial, lo que confirma la disminución de la funcionalidad de la célula β; el seguimiento de este parámetro indicaba recuperación de la función pancreática a los 3 meses, que coincide con el diagnóstico de diabetes neonatal transitoria, y el 11 (permanente) inicial y posteriormente el Péptido-C fue indetectable. De los otros dos pacientes en los que la diabetes ha sido permanente no se disponían de datos, o no hay determinaciones al incio o no se ha hecho seguimiento (casos 6 y 7, respectivamente). Es difícil extraer conclusiones finales sobre la utilidad de este parámetro de estudio como indicador de la evolución de la diabetes hacia transitoria o permanente en nuestra serie, pues al tratarse de un estudio retrospectivo faltan datos.

4. Al debut, existen síntomas relacionados con la diabetes en 7 de los pacientes (63,6%), fundamentalmente desnutrición y deshidratación.

5. Patología asociada: Estenosis hipertrófica del píloro, extrasístoles, diarrea, infección sobre añadida. En dos pacientes aparece macroglosia, descrito ya en otras series publicadas. Dentro de la patología concomitante destacan la asociación de un hipotiroidismo por patología autoinmune de comienzo neonatal (el diagnóstico de hipotiroidismo se hizo por screening neonatal, los anticuerpos antitiroideos resultaron positivos); este paciente, caso 7, comenzó con síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia y fiebre) a los 2,5 meses de vida, precisando tratamiento insulínico desde entonces. A los 15 meses se diagnostica de enfermedad celiaca, confirmada por biopsia intestinal. Este paciente nos hace dudar entre el diagnóstico de diabetes neonatal permanente y diabetes tipo I de comienzo precoz.

Mención aparte merece el caso número 1, que fallece a los 19 días de vida debido a una sépsis neonatal. La necropsia comprobó en el estudio pancreático una disminución del número de células β, así como hipofunción de las mismas en la tinción con fluoresceína, confirmándose el diagnóstico de hipoplasia e hipofunción de las células β pancreáticas.

TABLA 3. **Auxología**

Caso	Sexo	Debut	Gestación (s)	Peso (gr)	SDS del peso	Talla (cm)	SDS de la talla	P.C. (cm)	SDS del P.C
I	varón	2 días	41	1880	-4,84	45	-3,61	36	+0,47
II	varón	2 días	37+3	1885	-3,11	44	-2,6	32,5	-1,04
III	mujer	1 día	38	1750	-3,86	47	-1,06	32	-1,41
IV	mujer	5 días	32	2260	+1,18	47	1,40	34	+2,31
V	mujer	1 día	37+4	1955	-2,69	43	-2,66	31	-1,78
VI	varón	1 mes	40	2950	-1,87	— -	— -	— -	— -
VII	mujer	2 meses	43	3750	+0,26	53	0,88	— -	— -
VIII	varón	12 días	40	2660	-2,38	47	-2,19	33	-1,55
IX	mujer	3 meses	41	2700	-2,22	45	-3,22	34	-0,53
X	varón	1 día	41	2430	-3,23	49	-1,42	34	-1,0
XI	mujer	8 días	43+5	1490	-4,51	46,5	-2,54	31,5	-2,32
XII	mujer	3 días	33	1600	-1.,28	42	-1,02	29,5	-0,92

TABLA 4. **Evolución y seguimiento**

Número	Patología asociada	Seguimiento (hasta abandono o hasta la actualidad)	Tórpida	Modelos de tratamiento
I	Bajo peso	19 días (exitus)	No	Regular i.v. continua
II	Cesárea por hemorragia, placenta previa, bajo peso, abuelo diabetes tipo II, prima diabetes neonatal transitoria	11 años	No	Regular+NPH (3 dosis)
III	Bajo peso, un primo diabetes neonatal transitoria	16 años	No	Regular+NPH (4 dosis)
IV	Prematuridad, bajo peso, tío diabetes (no especifica tipo)	19 meses	Hipo e hiperglucemias, no cetoacidosis	Regular+NPH (2 dosis)
V	Bajo peso, cesárea por prematuridad, familiar paterno diabetes tipo II	11 meses	Hipo e hiperglucemias, no cetoacidosis	NPH (2 dosis)
VI	Estenosis hipertrófica de píloro	10 años	Hipoglucemias leves y aisladas, no cetoacidosis	Regular+NPH (3 dosis)
VII	Hipotiroidismo, diarrea	15 años	Hipoglucemias 1-3/mes, no cetoacidosis	Regular+NPH (4 dosis)
VIII	Abuelo diabetes tipo II, bisabuelo diabetes tipo II	9 meses	Hiperglucemias posprandiales (< 250), no hipoglucemias, no cetoacidosis	Lispro (7 dosis)
IX	Padre diabetes tipo II, bisabuelos paternos intolerancia a glucosa	17 meses	Hiperglucemias pre (<180) y post (<250), no hipoglucemias no cetoacidosis	Lispro (7 dosis)
X	Bajo peso, extrasístoles, macroglosia	3,5 años	No	NPH (2 dosis)
XI	Escasos movimientos fetales, sufrimiento fetal, fórceps Primos paternos diabetes tipoII	4,7 años	Hipoglucemias pre y post (>40), hiperglucemias pre y post (<350), no cetoacidosis	Regular+NPH (4 dosis)
XII	Diabetes gestacional controlada con dieta (madre) Tía paterna Diabetes tipo II	3,5 años	Dificultades de manejo con las insulinas diluyentes, hipoglucemias 1 severa e hiperglucemias.	Lispro (6- 7 dosis) +NPH nocturna

6. Es destacable la existencia de antecedentes familiares de diabetes en 10 de los 12 casos (83,3%); en concreto, los casos 2 y 3 presentaron antecedentes de diabetes neonatal transitoria en familiares de segundo grado; existen antecedentes de diabetes en familiares de 1º grado sólo en dos pacientes: el caso 12 (la madre tuvo una diabetes gestacional) y el caso 9 (padre con diabetes tipo 2). En el resto de la serie se recogen antecedentes de diabetes en familiares de segundo grado destacando la diabetes no insulino dependiente (66,7%).

7. Antecedentes perinatales: sólo recogemos en un caso el antecedente de diabetes gestacional, y en otro se conocía el retraso de crecimiento intrauterino por ultrasonografía, asociado a escasos movimientos fetales apreciados por la madre. Solo en dos pacientes de nuestra serie (16,6%) fue necesaria la finalización del embarazo mediante cesárea. Es reseñable asimismo que la mayoría de los embarazos llegan a término en nuestro estudio (8/12 = 66,6%), con dos casos nacidos más tarde de la semana 42.

8. Es importante reseñar el crecimiento intrauterino retardado (tabla 3); La afectación del peso es la más severa: el peso medio al nacimiento fue de 2.275 gr, con un rango comprendido entre 1.490 y 3.750 gr. En 10 de los 12 pacientes el peso al nacimiento resultó inferior al percentil 10. Ocho de los 12 pacientes (66,6%) están incluso por debajo de –2 SDS, cuando estadísticamente debería esperarse que estuviesen solo el 2,5%, resultando la SDS media de nuestros casos de -2,37.

La talla se valoró en 11 de los pacientes: media (desviación típica): 46,22 cm (3,02), mediana (rango): 47cm (44 – 53); en 9 de ellos resultó inferior al percentil 10, y en 6 (54,5%) inferior a –2SDS: media (desviación típica): -1,62 (1,59).

Disponemos del perímetro craneal en 10 pacientes: media (desviación típica): 32,75 (1,85). mediana (rango): 34 (31,5–36); fue inferior al percentil 10 en 4 pacientes (40%) con SDS: media (desviación típica): -0,77 (1,31). Sin embargo, solo en un caso (10%) se encontró un perímetro

craneal inferior a 2 SDS, y en otro (10%) el perímetro craneal se situó por encima de +2, datos ambos posibles al azar.

Todos estos datos auxológicos al nacimiento son concordantes con los estudios previos sobre esta patología, que encuentran mayor alteración del peso y la talla que del perímetro craneal, y vienen a reafirmar la hipótesis etiopatogénica del sufrimiento fetal crónico de estos pacientes, posiblemente por falta de una hormona anábolica de vital importancia en el crecimiento intrauterino, por disminución de la funcionalidad de la célula β pancreática.

9. Insulinoterapia: inicialmente fueron tratados con insulina intravenosa continua 9 pacientes (75%), llegando a precisar hasta 1-1,2 U/Kg de peso y día. La pauta de tratamiento posterior ha variado; algunos de los casos son antiguos y no se disponía del análogo de insulina de acción rápida (Lispro), que ha sido utilizado en tres de los casos más recientes (25%), con una pauta de múltiples dosis (6-7/día, una dosis por toma); en el caso 11 además se administró una pequeña dosis de NPH coincidiendo con el descanso nocturno de la ingesta propio de los recién nacidos. El tratamiento con insulina NPH exclusivamente se efectuó en 2 pacientes (16,7%); en el resto se asoció Regular y NPH: 8 (66,7%). El número de inyecciones diarias fue igual o superior a 3 en la mayoría de los pacientes (75%) aunque fuesen los más antiguos, y cabe destacar que en ninguno de los casos resultó suficiente para el control glucémico una unica dosis.

10. En todos los casos fueron constatadas grandes dificultades de manejo e incluso la necesidad de utilizar diluyentes para la dosificación correcta de la insulina, y por supuesto personal muy especializado. Todos los pacientes han requerido cuidados intensivos. Solo en cuatro de los pacientes (33,3%) no se presentaron durante el control de la enfermedad descompensaciones agudas en forma de hipoglucemias o hiperglucemias, siendo más frecuentes las primeras (66,7%). En ningún caso se produjo cetoacidosis durante el seguimiento.

11. La evolución en la mayoría (75%) de los pacientes ha sido hacia una Diabetes Neonatal Transitoria (tabla I), consiguiendo la remisión de la enfermedad en una media de 3,59 ± 2,34 meses (rango 1 – 7 meses), siendo los valores de HbA1C al finalizar la insulinoterapia de: media (desviación típica): 4,6% (0,95); mediana: 4,2; Rango: 4,0 - 6,0.

Por el momento no conocemos que ninguna de las diabetes transitorias haya recidivado durante el periodo de seguimiento, en los controles se aprecia una HbA1c en rango normal .

Estudios Genéticos: Disponemos de escasos datos al tratarse de un estudio retrospectivo y por la antigüedad de los mismos. Los datos disponibles son:

Caso 4: Polimorfismo DNA cromosoma 6. Posible deleción de origen paterno.

Caso 5: ISODISOMIA uniparental cromosoma 6.

Caso 7: A1A2\ B44 B35\ CW4\ Bw4, Bw6\ DR4; DR5, DRw52\DQW3.

Caso 9: HLA: A26 A30 B18 BX BW6 DR7 DR53 DQ2.

Caso 11: HLA son: DR4/DR13.1; DQ6/DQ3. La madre es DR1/DR13.1; DQ5/DQ6, padre DR4/DR7; DQ2/DQ3.

Hay investigaciones relativamente recientes como son las alteraciones descritas en el cromosoma 6 que solo se han realizado en dos de nuestros pacientes, casos 4 y 5, cuya anomalía estructural se implica en la fisiopatología de la desregulación de la célula β pancreática. En otros pacientes se han estudiado los haplotipos HLA implicados en la diabetes insulino-dependiente, destacando que el caso 7 (que por su forma de presentación y asociación con otras patologías autoinmunes parece tratarse de una diabetes tipo1), presenta un haplotipo diabetógeno clásico DR4-DQ3, el más abundante en la población caucásica al igual que el caso 11 que lo hereda directamente del padre. Dado que no se conoce exactamente la segregación de los haplotipos HLA en relación con susceptibilidad a diabetes insulino-dependiente, no podemos aventurar la importancia de la heterocigosis en la evolución de la misma, pero está claramente constatado que la presencia de un solo haplotipo de susceptibilidad en el paciente es suficiente para relacionarlo con la enfermedad. Por último el caso 9 es un caso DR7/DR7-DQ2/DQ2, no asociado en ninguna población mundial a padecer IDDM, lo cual demuestra la existencia de otros factores genéticos y ambientales en la presentación de la misma.

Estudios inmunológicos. Disponible en 7 de los pacientes de la serie, algunos al debut y otros durante los tres primeros meses de la evolución.

Caso 3: ICAs (-) al debut, y tres años y medio después anti-GAD, anti-IA2 y anti-insulina (-).

Caso 4: Estudios de anti-islotes al debut (-).

Caso 5: Estudio de anticuerpos al mes y 10 días de vida. anti-GAD, anti-IA-2 y anti-insulina (-).

Caso 7 ICAS (-), pero no pone fecha de realización.

Caso 9: anti-GAD, anti-IA-2, anti-insulina negativos a los cuatro meses de vida.

Caso 11 al nacimiento ICAS > 20, posteriormen-

te (-), anti.insulina (-), anti-IA2 y anti GAD (-). Madre ICA (+) en el puerperio y posteriormente durante el 1º año (último estudio a los 15 meses del parto ya mostro ICA negativos), anti-insulina, anti-IA2 y GAD siempre (-); en un embarazo posterior los anticuerpos determinados durante la gestación y en un periodo de 6 meses postparto (GAD, anti-IA2 y anti-insulina han sido negativos).

Caso 12: ICAS (-) al debut.

Aunque no se describen estudios inmunológicos completos en todos los pacientes, en función de los datos aportados por otros investigadores conocemos que es escasa la implicación inmunológica sobre el páncreas en la diabetes neonatal, incluso en los pacientes cuya diabetes es permanente. Esta enfermedad quizá obedezca a otras causas de no-funcionalidad de la célula β pancreática debida a incapacidad de funcionamiento adecuado y no a fenómenos autoinmunes como ocurre en otras formas de diabetes insulino-dependiente.

CONCLUSIONES

1. La pequeña casuística recogida de los diferentes centros nos ha ayudado a conocer algunos aspectos propios de esta forma de diabetes.

2. La diabetes neonatal parece constituir una entidad propia y diferente de la diabetes mellitus insulino-dependiente clínicamente y en cuanto a su evolución posterior.

3. Si comienza en los primeros días de vida, catalogarla de diabetes neonatal parece claro; si se presenta después del 1er mes parece tener un comportamiento más común con la diabetes mellitus tipo 1 insulino-dependiente.

4. De ahí que pueda tener una base genética y unos aspectos inmunológicos diferentes.

5. La terapia con insulina es difícil de manejar, al ser recién nacidos y generalmente de bajo peso; exige personal adiestrado y es importante la insulinoterapia con múltiples dosis, pues puede favorecerse la recuperación de la célula (pacreática. Una posibilidad terapéutica podría ser la utilización del análogo (Lispro), con múltiples dosis.

6. Debemos protocolizar a estos pacientes y en el futuro poder disponer de estudios continuados de Péptido-C y de los genes implicados en esta entidad para poder predecir su evolución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mühlendahl KE, Herkenhoff H. Long-term course of Neonatal Diabetes. N Engl J Med 1995; 333 (11): 704-708.
2. Armentrout D. Neonatal diabetes mellitus. J Pediat H Care 1995, 9: 75-78.
3. Shield JPH, Baum JD. Transient neonatal diabetes and later onset diabetes: a case of inherited insulin resistance. Arch Dis Child 1995; 72: 56-57.
4. Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJG, Barber JCK, Robinson DO, Shield JPH. Transient neonatal diabetes. Diabetes 2000; 49: 1359-1366.
5. Temple K, Shield JPH, Gardner RJ, James RS, Robinson DO, Howell WM, Baum JD. Transient neonatal diabetes mellitus –a cytogenic and molecular study. Eur J Hum Genet 1996; 4 (1): 14.
6. Soliman AT, El Zalabany MM, Bappal B, AlSalmi I, de-Silva V, Asfour M. Permanent neonatal diabetes mellitus: epidemiology, mode of presentation, pathogenesis and growth. Indian J Pediatr 1999; 66: 363-373.
7. Reus S, Eguide R, Otten A, Aulepp U. Neonatal diabetes mellitus and microcephaly. Indications for autosomal recessive inheritance. Monatsschr-Kinderheilkd 1992; 140 (11): 803-807.
8. Altobelli E, Chiarelli F, Valenti M, Verroti A, Blasetti A, Di Orio F. Family history and risk of insulin-dependent diabetes mellitus: a population-based case–control study. Acta Diabetol 1998; 35: 57-60.
9. Green A, and The Eurodiab ACE Study Group. Familial risk of type I diabetes in European Children. Diabetologia 1998; 41: 1151-1156.
10. Valdes A, Thomson G, Erlich HA, Noble JA. Association between type I diabetes age of onset and HLA among sibling pairs. Diabetes 1999; 48: 1658-1661.
11. Ziegler AG, Hummel M, Schenker, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes. Diabetes 1999; 48: 460-468.
12. Abramowicz MJ, Dorchy H, Vamos E. Neonatal diabetes mellitus. New Engl J Med 1996; 334 (1): 58-59.
13. Zeller J, Voyer M, Bougneres PF. Hyperglucémies et diabétes néonatals. Arch Pediatr 1994; 1: 561-567.
14. Salerno M, Gasparini N, Sandomenico ML, Franzese A, Tenore A. Two interesting cases of transient neonatal

Hipertiroidismo neonatal

M.D. Rodríguez-Arnao y J. Rodríguez-Arnao

Unidad de Metabolismo y Desarrollo. Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense. Madrid.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tiroidea autoinmune hiperfuncional, la causa mas frecuente de hipertiroidismo fetal y neonatal[1], se caracteriza por la presencia de bocio y oftalmopatía. Descrita esta asociación por Flajani (1802) y Parry (1825), fue popularizada como enfermedad de Graves (1835) en las publicaciones anglosajonas, o como enfermedad de Basedow (1846) en las revistas de mayor influencia germánica; Mayo (1907) se refiere a esta alteración como hipertiroidismo con afectación ocular[2]. Hiperfunción tiroidea e hipertiroidismo son utilizados indistintamente en la bibliografía, sin diferenciar su etiología multifactorial.

La enfermedad tiroidea autoinmune es la alteración autoinmune órgano-específica de mayor prevalencia en patología humana. Su presentación clínica puede variar desde la enfermedad tiroidea hiperfuncional (enfermedad de Graves) a la enfermedad tiroidea autoinmune hipofuncional (tiroiditis de Hashimoto), según dominen respectivamente los anticuerpos del receptor tiroideo de tirotrofina (TSH-R) estimulantes (TSH-Rs, también denominados inmunonoglobulinas estimulantes del tiroides-TSI) o bloqueantes de su acción (TSH-Rb)[3,4].

El hipertiroidismo fetal/neonatal está generalmente producido por el paso, a través de la placenta durante la gestación, de los anticuerpos TSH-Rs, en hijos de madres con enfermedad tiroidea autoinmune. Si el predominio es de anticuerpos TSH-Rb resultará en hipofunción tiroidea transitoria.

Los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO, anteriormente denominados antimicrosomales hasta la identificación de su antígeno), los anticuerpos antitiroglobulina (anti-Tg), y los anti sodio/yodo symporter (NIS) no son considerados patogénicos en la enfermedad tiroidea neonatal[5].

ENFERMEDAD DE GRAVES Y EMBARAZO

La hiperfunción tiroidea por enfermedad de Graves presenta una incidencia de 0,5-2,0 casos por cada 1.000 gestaciones y en la práctica se presenta solamente en 1 de cada 70 madres gestantes con enfermedad tiroidea autoinmune hiperfuncional[6].

Las complicaciones materno-fetales son relevantes si la hiperfunción tiroidea no está controlada[7]. La normalización de la función tiroidea materna es necesaria, la morbilidad en caso contrario incluye riesgo de toxemia, prematuridad, anemia, infecciones, abruptio placenta, y puede presentarse crisis tirotóxica en la madre hipertiroidea con el desencadenante del parto. El hipertiroidismo mantenido puede producir riesgo hemodinámico grave y asociarse a daño cerebral con disminución del crecimiento del feto.

Las principales características de la enfermedad de Graves durante la gestación, siguiendo la reciente revisión de Orgiazzi[8] son las siguientes:

1. El diagnóstico de hipertiroidismo puede ser desapercibido ya que los signos y síntomas no muy intensos son compatibles con las alteraciones producidas por un embarazo normal.

2. El hipertiroidismo autoinmune por enfermedad de Graves, como otras enfermedades autoinmunes, mejora espontáneamente en la mayoría de las madres durante la gestación, por lo que el tratamiento antitiroideo previo puede reducirse significativamente e incluso ser innecesario para mantener normofunción tiroidea. Sin embargo, 10% aproximadamente de las pacientes no mejoran e incluso pueden requerir dosis mayores de antitiroideos que antes del embarazo.

3. Atraviesan la placenta los fármacos antitiroideos, los anticuerpos TSH-R y las hormonas tiroideas maternas[7-9].

4. La producción de TSH-R puede persistir durante varios años después de tratamiento de la enfermedad de Graves con radio-yodo o con tiroidectomía, y aparecer enfermedad tiroidea autoinmune en el feto o en el recién nacido incluso en madres eutiroideas o en tratamiento con L-tiroxina a dosis sustitutivas.

5. La mujer con enfermedad de Graves en remisión después de tratamiento con fármacos antitiroideos no precisa medición sistemática de TSH-R durante la gestación, ya que el riesgo de hipertiroidismo feto-neonatal es mínimo. Lo que sí es importante es evaluar periódicamente la función tiroidea materna para detectar una posible recidiva. En este caso, sí es recomendable la medición de TSH-R.

6. En la mujer con enfermedad de Graves tratada previamente con yodo radioactivo o tiroidectomía, independientemente de la función tiroidea que presente al iniciar el embarazo (eutiroidismo con o sin tratamiento hormonal sustitutivo con L-tiroxina) es recomendable determinar TSH-R al comienzo de la gestación. Si el nivel es elevado, monitorizar al feto para detección de posibles taquicardias (> 170 l.p.m.), oligoamnios, escaso crecimiento fetal. El hipertiroidismo fetal puede requerir tratamiento independientemente de la situación materna.

7. En la madre embarazada con enfermedad de Graves en tratamiento con antitiroideos: Determinar TSH-R en el último trimestre de la gestación. Con valores elevados (TSH-Rs > 300%, TSH-Rb > 40 U/L) evaluación fetal por posible hipertiroidismo.

8. Determinar TSH-R desde el comienzo de la gestación si existen antecedentes de hipertiroidismo fetal/neonatal en gestaciones previas[10].

El tratamiento con antitiroideos en la madre gestante debe ajustarse cuidadosamente, con dosis terapéuticas suficientes para mantener la T4 libre plasmática en el rango normal-alto, evitando en todo momento hipotiroidismo fetal[11,12]. Es recomendable utilizar dosis de propiltiuracilo inferiores a 150 mg/día (50 mg/8 h) y en el caso de no poder disponer de este fármaco, metimazole siempre a dosis menores de 20 mg/día[12-16]. El tratamiento produce riesgo de bocio en el feto y en el recién nacido, con hipotiroidismo yatrógeno[17,18].

El fármaco de elección para tratamiento del hipertiroidismo durante el embarazo es el propiltiuracilo, ya que el metimazole puede producir aplasia cutis congénita y embriopatía grave, si comienza su administración en el primer trimestre del embarazo: atresia de coanas, atresia de esófago, anomalías faciales, retraso psicomotor[19,20].

La lactancia está permitida a las madres en tratamiento con propiltiuracilo, ya que la excreción láctea es únicamente del 0,077% de la dosis. Está contraindicada si el tratamiento utilizado es metimazole[6,21]. Nunca debe administrarse yodo radioactivo a la madre gestante con hiperfunción tiroidea ya que produciría destrucción del tiroides fetal e hipotiroidismo fetal y materno.

CLÍNICA DEL HIPERTIROIDISMO FETAL Y NEONATAL

El hipertiroidismo fetal puede asociarse a retraso intrauterino del crecimiento, hydrops fetalis y muerte intrauterina[21,22]. Puede detectarse por taquicardia y arritmias[23]. La prematuridad e hipotrofia son frecuentes[24].

El recién nacido suele presentar hipercinesia e irritabilidad, diarrea, escasa ganancia ponderal, vómitos, ictericia, vasodilatación cutánea, taquicardia, hipertensión, insuficiencia cardiaca, hepato-esplenomegalia, aumento de tamaño de la glándula tiroides (bocio difuso) y exoftalmo[21,22-25]. El comienzo clínico suele ser después de las 48 horas de vida o a los 8-9 días del nacimiento, al desaparecer el efecto de los fármacos antitiroideos si el hipertiroidismo ha sido tratado durante la gestación y por aumentar la actividad de 5´monodesyodinasa elevándose la producción de T3 a partir de T4 plasmática, con conversión periférica hepática aumentada en la vida postnatal[26-28].

La vida media de los TSH-Rs maternos en el neonato es de aproximadamente 12 días. El estímulo tiroideo puede mantenerse durante 3-12 semanas. Es frecuente la remisión completa a las 20 semanas y prácticamente en el total de los pacientes a las 48 semanas[21].

DIAGNÓSTICO ANALÍTICO DE HIPERFUNCIÓN TIROIDEA

Los niveles plasmáticos de tiroxina (T4 total y T4 libre) están elevados, y las cifras de tirotrofina (TSH) plasmática inhibidas. Ante una situación de urgencia, será suficiente determinar T4 libre, parámetro que no se modifica por proteínas transportadoras y presenta mayor fiabilidad. El resultado puede estar disponible por métodos enzimométricos en aproximadamente 60 minutos[25].

TRATAMIENTO DEL HIPERTIROIDISMO NEONATAL

El hipertiroidismo grave neonatal puede ser incompatible con la vida en 10% de los casos[23], pudiendo requerir tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos[25,29].

El tratamiento es complejo y está detallado según el mecanismo de acción de los diversos fármacos en la Tabla I. El yodo y los compuestos yodados son el tratamiento de elección para disminuir rápidamente la liberación de las hormonas tiroideas por bloqueo tiroideo (efecto Wolff-Chaikoff), recomendándose su administración al menos 60 minutos después de comenzar los fármacos antitiroideos (metimazole o propiltiuracilo) para evitar el exceso de síntesis de hormonas tiroideas inducido inicialmente por el yodo. La dosis de propiltiuracilo en el neonato es de 5-10 mg/kg/día oral, administrado cada 8 horas. El carbimazole, o su metabolito activo metimazole, se utiliza a dosis de 0,5-1,0 mg/kg/día, oral (inicialmente cada 8 h, en mantenimiento cada 12-24 horas). La solución de Lugol (equivalente a 126 mg de yodo/mL) se administra en gotas (una gota = aproximadamente 8 mg), 1-3 gotas cada 8 horas, por vía oral. En 24-36 horas del tratamiento combinado de fármacos antitiroideos y yodo, se observa la respuesta metabólica. En caso contrario, aumentar las dosis anteriores en un 50%[21,25,29].

TABLA I. **Tratamiento del hipertiroidismo neonatal[14,15,21,25,28]**

Medidas generales.
Antitérmicos (paracetamol), reposición hidroelectrolítica, glucosa.
Bloquear la liberación de hormonas tiroideas.
Yodo, contrastes yodados (ácido yopanoico, ipodato sódico).
Inhibir la síntesis de hormonas tiroideas.
Antitiroideos de síntesis: carbimazole, metimazole, propiltiuracilo.
Inhibir la conversión periférica de T4 a T3.
Glucocorticoides, propranolol, propiltiuracilo, ácido yopanoico, ipodato sódico.
Inhibir los efectos adrenérgicos de las hormonas tiroideas.
Beta-bloqueantes: propranolol, bloqueantes selectivos beta-1.
Reducir los niveles circulantes de hormonas tiroideas (casos graves).
Plasmaféresis, diálisis, hemoperfusión.

TABLA II. **Distintas mutaciones (esporádicas o familiares) descritas en el gen del receptor de TSH, causantes de hipertiroidismo neonatal.**

Mutación	Recurrencia hipertiroidismo	Autor
Phe631Leu	Sí	Kopp et al, 1995[30]
Met453Thr	No	De Roux et al, 1996[31]
Val597Leu	No	Esapa et al, 1996[32]
Ser505Asp	—	Schwab et al, 1996[33]
Ala623Val (familiar)	Sí	Schwab et al, 1996[33]
Thr632Ile	Sí	Kopp et al, 1997[34]
Ser281Ile	Sí	Kopp et al., 1997[35]
Leu629Phe (familiar)	Sí	Fuhrer et al, 1998[36]
Ser281Asn; Arg528His no funcional	Sí	Gruters et al, 1998[37]
Ile568Thr	Sí	Tonacchera et al, 2000[38]

HIPERTIROIDISMO FETAL Y NEONATAL NO AUTOINMUNE

Mutaciones en el gen del receptor de TSH

En contraste con el hipertiroidismo autoinmune, que es por definición transitorio y autolimitado, existe, de forma infrecuente, hipertiroidismo neonatal persistente sin alteración autoinmune. Estos raros casos se deben a mutaciones en el gen del receptor de TSH, entre las que se distinguen dos variantes: hipertiroidismo hereditario no autoinmune familiar y esporádico.

En 1995 se describió por primera vez como causa de hipertiroidismo congénito esporádico no autoinmune una mutación del gen del receptor de TSH[39]. Posteriormente han sido descritas otras mutaciones (Tabla II), siendo la prevalencia real no bien conocida actualmente.

Las características principales del hipertiroidismo no autoinmune son[36]:

1. Prevalencia familiar de autonomía tiroidea con presencia de bocio difuso o multinodular.
2. Hipertiroidismo neonatal severo y persistente o hipertiroidismo recurrente en la infancia.
3. Ausencia de oftalmopatía tiroidea.
4. Ausencia de anticuerpos TSH-R ni antiperoxidasa tiroidea.
5. Recurrencia del hipertiroidismo tras tiroidectomía subtotal.

La edad de aparición descrita de la tirotoxicosis en estos pacientes varía desde aparición neonatal hasta la segunda década de la vida[33,38]. Es posible que la razón por la que algunos pacientes manifiestan hipertiroidismo mas tardíamente sea el diferente grado de activación de la mutación[39].

Clínicamente la característica principal de estos pacientes es la presencia de hipertiroidismo clínico severo (sin oftalmopatía), que no remite espontáneamente. En algunos pacientes se ha descrito edad ósea avanzada, microcefalia, craneosinóstosis, alteraciones del habla y alteración del desarrollo mental[39].

El diagnóstico se realiza clínicamente y confirmando en analítica complementaria niveles elevados de T3 y T4 libres, con valores disminuidos de TSH y ausencia de anticuerpos antitiroideos (TSH-R, antiperoxidasa). El diagnóstico definitivo se confirma mediante técnicas de biología molecular[36].

Hasta ahora la mayoría de las mutaciones descritas se han localizado en los exones 9 y 10 (codificando este último exón la porción transmembrana del receptor) por lo que mediante la técnica de la polimerasa en cadena (PCR) son estas regiones las que se amplifican y secuencian. Una vez detectada una mutación, es imprescindible su caracterización funcional, como enfatiza el elegante trabajo de Grüters et al[37], donde describe un paciente con mutación en el exón 10 (Arg528His) que sin embargo no presentaba actividad funcional. Al extender el análisis al resto de los exones, encontraron una segunda mutación (Ser281Asn), primera mutación descrita en la zona extracelular del receptor, esta sí funcional y causante del hipertiroidismo. Recientemente, también en la zona extracelular, Tonacchera et al[38] han descrito una nueva mutación (Ile568Thr) causante de hipertiroidismo no autoinmune.

El curso clínico habitual demuestra que el tratamiento debe ser diferente del establecido en otras etiologías de enfermedad hipertiroidea en la infancia dado que a pesar del tratamiento médico, no existe remisión de la enfermedad, que recidiva rápidamente al interrumpir la medicación[40].

Hipertiroidismo neonatal y síndrome de McCune-Albright

El hipertiroidismo es una conocida asociación del síndrome de McCune-Albright. Ha sido descrito en forma neonatal en un único caso[41] que cursó de forma letal a los cuatro meses de edad, posiblemente por la gravedad de las alteraciones múltiples originadas por la alteración génica de la proteína G[42].

En los casos de hipertiroidismo fetal/neonatal no autoinmune, se recomienda comenzar el tratamiento utilizando fármacos antitiroideos lo antes posible, aumentan-

do la dosis hasta que se produzca remisión de la enfermedad, pero siempre evitando la inducción de hipotiroidismo durante la gestación, comenzando tratamiento sustitutivo con L-tiroxina al lograr eutiroidismo[15,39]. Posteriormente puede ser necesario realizar tiroidectomía total, ya que incluso tras la realización de una tiroidectomía subtotal, se puede producir la reaparición de los síntomas[21,36-39].

El diagnóstico molecular permite un diagnóstico etiológico, abriendo la oportunidad de optimizar el tratamiento en este grupo de pacientes. Dado que la estrategia terapéutica difiere del tratamiento establecido se recomienda confirmar lo antes posible el diagnóstico clínico de hipertiroidismo neonatal persistente mediante estas técnicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hall R. Pregnancy and autoimmune endocrine disease. Clin Endocrinol Metab 1995; 9: 137-155.
2. Medvei VC. The thyroid. En: The History of Clinical Endocrinology. Parthenon Publishing Group, editor. Nueva York, 1993; 134-147.
3. Graves PN, Davies TF. New insights into the thyroid-stimulating hormone receptor. The major antigen of Graves´disease. Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29: 267-286.
4. Wiersinga WM, Prummel MF. Pathogenesis of Graves´ophtalmopathy. Current understanding. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 501-503.
5. Weetman AP. Graves´disease. N Engl J Med 2000; 343: 1236-1248.
6. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27: 127-149.
7. Lazarus JH, Kokandi A. Thyroid disease in relation to pregnancy: A decade of change. Clin Endocrinol 2000; 53: 265-278.
8. Orgiazzi J. Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice. Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29: 339-355.
9. Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. Hormonas tiroideas durante el desarrollo fetal. Comienzo de la función tiroidea y transferencia materno-infantil. En: Pombo Arias M, editor. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2001; 7. En prensa.
10. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K et al. Evidence for a major role of heredity in Graves´disease: A population-based study of two danish twin cohorts. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 930-934.
11. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3975-3987.
12. Azizi F, Khoshniat M, Bahrainian M, Hedayati M. Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3233-3238.
13. Glinoer D. Thyroid hyperfunction during pregnancy. Thyroid 1998; 8: 859-864.
14. Díez JJ, Gómez-Pan A, Iglesias P. Crisis tirotóxica. Rev Clin Esp 1999; 199: 294-301.
15. Rodríguez-Arnao J y Gómez-Pan A. Fármacos y función tiroidea. En: Diéguez C, Pavía C, Yturriaga R, editores. Tiroides. Actualizaciones en Endocrinología. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1999; 95-104.
16. Rodríguez-Arnao J y Gómez-Pan A. Evaluación del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo. En: Tresguerres JAF y cols, editores. Tratado de Endocrinología Básica y Clínica. Madrid: Síntesis, 2000; 1191-1198.
17. Mayayo Dehesa E, Ferrández Longás A, Labarta Aizpún JI. Screening neonatal de hipotiroidismo. Recién nacido de madre hipertiroidea. En: Ferrández Longás A, Pombo Arias M, Rodríguez Hierro F, Yturriaga Matarranz R, editores. Algoritmos Diagnóstico-Terapéuticos en Endocrinología Pediátrica. Madrid: Semfar, 1997; 11-20.
18. Martínez Sopena MJ. Hipertiroidismo en la infancia. En: Patología Tiroidea. Coord.: JM Fernández García. Barcelona: SEEP, J&C, 1998; 95-107.
19. Ramírez A, Espinosa de los Monteros A, Parra A et al. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in two infants born to hyperthyroid women receiving methimazole during pregnancy. Am J Med Genet 1992; 44: 200-202.
20. Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E et al. Methimazole embryopathy: Delineation of the phenotype. Am J Med Genet 1999; 83: 43-46.
21. Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. Thyroid 1999; 9: 727-733.
22. Grüters A. Treatment of Graves´disease in children and adolescents. Horm Res 1998; 49: 255-258.
23. Polak M. Hyperthyroidism in early infancy: pathogenesis, clinical fetaures and diagnosis with a focus on neonatal hyperthyroidism. Thyroid 1998; 8: 1171-1177.
24. Romero Narbona F, López Siguero JP, Martínez-Aedo Ollero MJ, Martínez Valverde A. Hipertiroidismo neonatal. An Esp Pediatr 2000; 52: 185-188.
25. Rodríguez Arnao MD. Crisis tirotóxica. En: López Siguero JP, Martínez-Aedo Ollero MJ, editores. Urgencias y Emergencias en Endocrinología Pediátrica. Universidad Internacional de Andalucía, 2000; 109-125.
26. Rodríguez Arnao MD, Moreno Andrés M, Rodríguez Sánchez A y Grupo Colaborador de la S.E.E.P. Enfermedad Tiroidea Autoinmune. An Esp Pediatr 1995; 67 (Supl.): 18-28.
27. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Arnao J. Fisiología de la función tiroidea: Aspectos pediátricos. En: Fernández García JM, editores. Patología Tiroidea. Barcelona: S.E.E.P., J&C, 1998; 3-18.
28. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A, Moreno Andrés M. Hipotiroidismo congénito. En: Tresguerres JAF et al, editores. Tratado de Endocrinología Básica y Clínica. Madrid: Síntesis, 2000; 1199-1220.
29. Ros Pérez P. El tiroides en la U.C.I. En: Tiroides. Actualizaciones en Endocrinología. Diéguez C, Pavía C, Yturriaga R, editores. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana, 1999; 331-346.
30. Kopp P, Van Sande J, Parma J et al. Congenital hyperthyroidism caused by a mutation in the thyrotropin receptor gene. N Engl J Med 1995; 332: 150-154.
31. De Roux N, Polak M, Couet J et al. A neomutation of the thyroid-stimulating hormone receptor in a severe neonatal hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 2023-2026.
32. Esapa C, Betts P, Kendall-Taylor P, Harris PE. A novel TSH receptor mutation in an infant with thyrotoxicosis. J Endocrinol Invest 1996; 19 (Supl. 6): 71.
33. Schwab KO, Sohlemann P, Gerlich M et al. Mutations of the TSH receptor as cause of congenital hyperthyroidism. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1996; 104 (Supl. 4): 124-128.
34. Kopp P, Jameson JL, Roe TF. Congenital nonautoimmune hyperthyroidism in a nonidentical twin caused by a sporadic germline mutation in the thyrotropin receptor gene. Thyroid 1997; 7: 765-770.
35. Kopp P, Muirhead S, Jourdain N et al. Congenital hyperthyroidism caused by a solitary toxic adenoma harboring a novel so-

matic mutation (serine-281-isoleucine) in the extracellular domain of the thyrotropin receptor. J Clin Invest 1997; 100: 1634-1639.

36. Führer D, Mix M, Willgerodt H et al. Autosomal dominant nonautoimmune hyperthyroidism. Clinical features, diagnosis, therapy. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1998; (Supl. 4) 106: 10-15.

37. Grüters A, Schöneberg T, Biebermann H et al. Severe congenital hyperthryroidism caused by a germ-line neo mutation in the extracellular portion of the thyrotropin receptor. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1431-1436.

38. Tonacchera M, Agretti P, Rossellini V et al. Sporadic nonautoimmune congenital hyperthyroidism due to a strong activating mutation of the thyrotropin receptor gene. Thyroid 2000; 10: 859-863.

39. Krude H, Biebermann H, Krohn HP et al. Congenital hyperthyroidism. Exp Clin Endocrinol Diab 1997; 105 (Supl. 4): 6-11.

40. Leclere J, Bene MC, Aubert V et al. Clinical consecuences of activating mutations of the TSH receptor, the concept of thyroid hyperplasia. Horm Res 1997; 47: 158-162.

41. Yoshimoto M, Nakayama M, Baba T et al. A case of neonatal McCune-Albright syndrome with Cushing syndrome and hyperthyroidism. Acta Paediatr Scand 1991; 80: 984-987.

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

Nuevos genes implicados en el hipotiroidismo congénito

J.C. Moreno

Laboratorio de Endocrinología Pediátrica. Academical Medical Center (AMC). Universidad de Amsterdam. Holanda.

El hipotiroidismo congénito (HC) es la patología endocrinológica congénita más frecuente, con una prevalencia variable según zonas geográficas, entre 1:2500 y 1:4000 recién nacidos. En la actualidad, los programas de screening del HC detectan la mayoría de casos y permiten un tratamiento precoz de la enfermedad, evitando las graves secuelas neurológicas y motoras del hipotiroidismo en los primeros años de la vida. Genéricamente, el HC puede clasificarse en permanente y transitorio.

La mayoría de casos de HC permanente (80-85%) se debe a trastornos embriológicos de la glándula (disgenesia) que pueden llevar tanto a la ausencia total de la misma (agenesia) como a su localización anormal a lo largo del trayecto migratorio que ésta recorre en el cuello (ectopia). En el 15-20% de ocasiones existe, sin embargo, una glándula tiroidea de tamaño normal o agrandado (bocio) de localización correcta. Este grupo etiológico corresponde a los defectos congénitos en la síntesis de hormonas tiroideas o dishormonogénesis tiroidea. La base genética de disgenesias y de dishormonogénesis tiroideas empieza a conocerse en su complejidad a través de la localización de defectos moleculares en pacientes con los diversos fenotipos tiroideos, pero aún el porcentaje de casos de HC que en la actualidad somos capaces de filiar a nivel genético es reducido, reflejando el conocimiento todavía parcial que se posee respecto de los procesos embriológicos y de hormonosíntesis en el tiroides.

La incidencia de HC transitorio es alta en Europa y muy infrecuente en Norteamérica, Japón y Australia. Su etiología se ha relacionado con el paso transplacentario de anticuerpos bloqueantes del tiroides o de medicación antitiroidea de la madre al feto o bien con deficiencias endémicas de yodo o intoxicación por productos yodados (antisépticos o contrastres para procedimientos radiológicos) en el recién nacido. Sin embargo, cuando se investiga la etiología del HC transitorio en series de distintos países, invariablemente se encuentra un porcentaje de casos, denominados "idiopáticos", cuya causa permanece sin identificar. Hasta el momento no se conocen causas genéticas relacionadas con alteraciones transitorias en la síntesis o secreción de hormonas tiroideas.

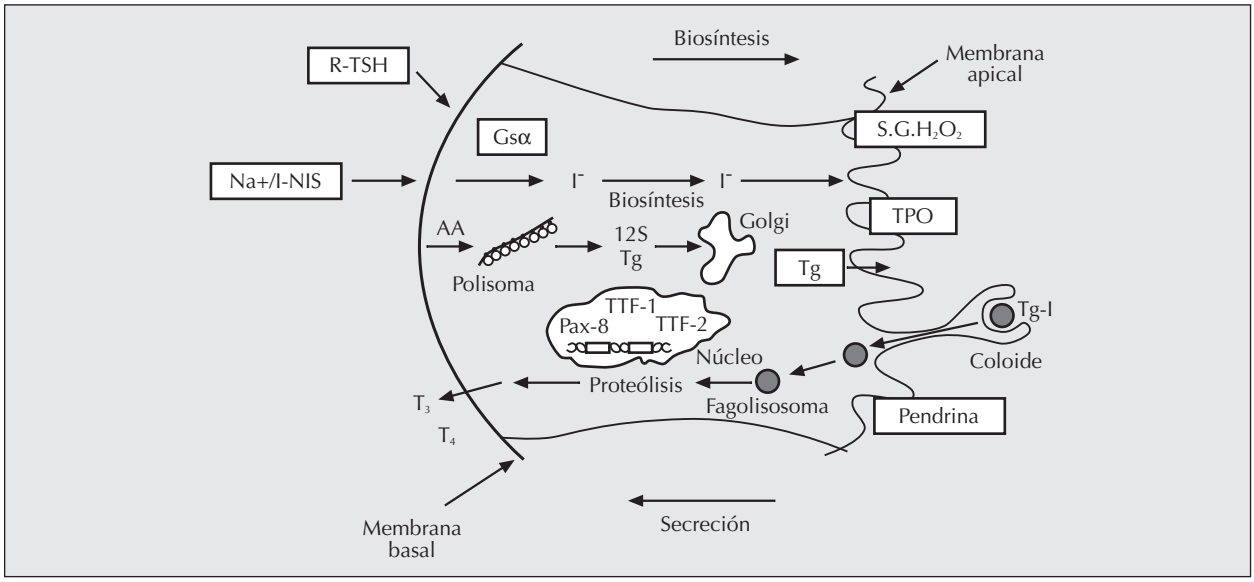


Figura 1. Representación esquemática del proceso de biosíntesis y secreción de hormonas tiroideas en el tirocito junto a las proteínas implicadas en la hormonogénesis. Tg, tiroglobulina; TPO, tiroperoxidasa; R-TSH, receptor de tirotropina; Gsα, subunidad α de la proteína G estimuladora; NIS, transportador basal de sodio y yodo; Pendrina: transportador apical de cloro y yodo; S.G.H_2O_2: sistema generador de peróxido de hidrógeno. Esquema modificado de Moreno, 1999[1].

TABLA 1. **Genes y proteínas implicados en la hormonogénesis tiroidea: nomenclatura, localización cromosómica y fenotipos clínicos.**

Gen	Proteína	Loc. Cromosómica	Patología tiroidea[a]
Tg	Tiroglogulina	8q24	Defectos síntesis Tg
TPO	Tiroperoxidasa	2-25	DOYT
R-TSH	Receptor de TSH	14q31	Resistencia a TSH Hipoplasia tiroidea
GNAS	Gsa	20q13	PHP tipo Ia
NIS	Transportador Na^+/I^-	19p13	Defectos transporte I^- Bocios eutiroideos
PDS	Pendrina	7q31	S. de Pendred[b]
DIO1	Desyodasa tipo I	1p32-33	Def. de desyodación[c]
TITF-1	TTF-1	14q13	Defectos síntesis Tg HC+DRN[d]
FKHL15	TTF-2	9q22	Agenesia tiroidea, paladar hendido y atresia de coanas
PAX-8	PAX-8	2q12-14	Ectopia e hipoplasia tiroideas

a: Se mencionan sólo las patologías que conducen a hipotiroidismo. b: Asociación de sordera neurosensorial e hipotiroidismo/bocio con DOY parcial.
c: Ningún fenotipo específico o bien caracterizado ha sido relacionado con defectos de este gen. d: Hipotiroidismo Congénito y Distrés Respiratorio Neonatal.
DOYT: Defectos de Organificación del Yodo Totales; PHP tipo Ia: Pseudohipoparatiroidismo tipo Ia (incluye resistencia a la TSH);

En 1997 en el laboratorio de Endocrinología Pediátrica de la Universidad de Amsterdam (Prof. De Vijlder, Dra. Ris-Stalpers) iniciamos un proyecto que persigue la identificación de nuevos genes específicos de tiroides y la conexión de posibles defectos en estos genes con casos de HC cuya base genética es aún desconocida. La estrategia de clonaje escogida se basó en una técnica de reciente implantación en Biología Molecular que permite conocer el perfil de expresión completo y cuantitativo de todos los genes que se expresan en un tejido: el Análisis en Serie de la Expresión Génica o SAGE (por Serial Analisis of Gene Expression). A continuación se revisan los fundamentos moleculares de la función tiroidea y junto con los hallazgos alcanzados hasta el momento, tanto en la aplicación de la técnica SAGE a nuestros objetivos como en la identificación de nuevos genes tiroideos, sus defectos moleculares y sus correspondientes correlatos clínicos en pacientes con HC.

Fundamentos moleculares de la función tiroidea

Virtualmente todos los genes que codifican proteínas tiroideas, ya sean enzimáticas o de carácter estructural, que participan en la síntesis hormonal del tiroides, pueden ser origen de defectos hereditarios que originen hipotiroidismo (figura 1)[1]. El conocimiento cada vez más preciso de estos procesos de síntesis y el desarrollo de las técnicas de clonación molecular están conduciendo a un conocimiento contínuo de nuevas proteínas específicas implicadas en la hormonogénesis tiroidea. Al papel esencial de la tiroglobulina (Tg) y la tiroperoxidasa (TPO) como soportes estructural y enzimático de la síntesis hormonal en el tiroides, se van sumando nuevas moléculas como el receptor de TSH (R-TSH) o la proteína Gsα acoplada a este receptor, identificadas ahora como causantes de otras dishormonogénesis de presentación clínica bien diferenciada. La existencia, previamente intuida, de nuevas proteínas tiroideas, como la de un transportador activo de yodo en la membrana basal del tireocito, fue confirmada a través de la clonación del gen denominado "Simportador de Sodio y Yodo" o NIS (por "Na^+/I^- Symporter"). Posteriormente, se ha identificado un nuevo transportador de yodo (Pendrina, codificado por el gen PDS) esta vez localizado en la

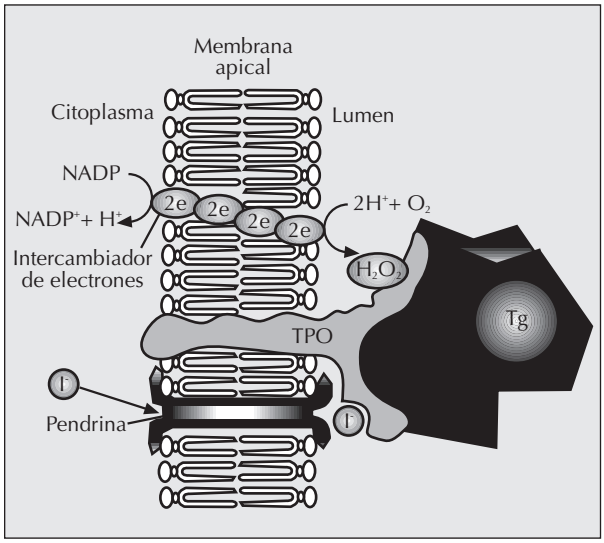


Figura 2. Representación del sistema de membrana generador de peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Mediante oxidación de NADPH hasta NADP en el lado citoplasmático de la membrana apical se generan electrones que son transportados a través de la membrana para formar H_2O_2 en el lado opuesto. La TPO cataliza la yodación y el acoplamiento de la Tg en presencia de H_2O_2 como agente oxidante en el lado folicular de la membrana. Esquema tomado de De la Vieja et al, 1997[2].

membrana apical, en relación con la que puede constituir la más frecuente de las dishormonogénesis tiroideas, el Síndrome de Pendred. La clonación de los tres genes encargados de codificar las desyodasas tiroideas (DIO1, DIO2 y DIO3), y en especial la de la desyodasa tipo 1 por su contribución a la formación intratiroidea de T3, completaba el número de genes cuya actividad participa directamente en el proceso de síntesis o secreción hormonal en el tiroides. Recientemente, la identificación de 2 oxidasas tiroideas (ThOX1 y ThOX2), encargadas de la producción de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en la luz folicular, engrosa la lista de genes conocidos que muestran una expresión específica o restringida al tiroides. En los apartados siguientes se detalla el proceso de identificación de las nuevas oxidasas tiroideas y los estudios sobre sus implicaciones clínicas.

Un apartado especial lo forman los factores de transcripción específicos de tiroides, conocidos como TTF-1, TTF-2 y Pax-8, algunos de los cuales se han relacionado recientemente tanto con defectos dishormonogénicos como con alteraciones disgenéticas de la glándula tiroidea. Estas proteínas nucleares no participan directamente en los procesos de síntesis hormonal del tirecito, pero son responsables del mantenimiento del fenotipo tiroideo a través del estímulo de la transcripción de genes fundamentales para el mismo, como los de Tg, TPO, R-TSH o NIS. Por último, existen en el tiroides actividades bioquímicas bien conocidas, como la "dehalogenacion"y reciclaje del yodo intracelular tras la lisis de la Tg, que aún no han sido caracterizadas desde el punto de vista molecular. La alteración funcional de los genes que codifican estas proteínas tiroideas, si bien conduce a hipotiroidismo como expresión clínica común, origina también algunos rasgos fenotípicos característicos de cada dishormonogénesis que permiten su diferenciación clínica o bioquímica (tabla 2).

La herencia de las dishomonogénesis es de carácter mendeliano y, con alguna excepción, sigue un patrón autosómico recesivo. El hipotiroidismo presente en la osteopatía de Albright, un defecto en el gen de la proteína Gsα que produce una falta de respuesta intracelular a la TSH, es el único tipo de dishormonogénesis que se hereda de forma dominante, aunque su penetrancia es muy variable.

El carácter recesivo de la mayoría de dishormonogénesis nos hace presumir que la existencia de un único alelo activo de estos genes es suficiente para mantener una función tiroidea normal. Sin embargo, la haploinsuficiencia (actividad de uno sólo de los alelos) de algunos genes tiroideos podría originar fenotipos tiroideos menores, leves o incompletos cuando se sumasen otras circunstancias limitantes de la hormonogénesis, como la carencia de yodo. Una mejor caracterización, tanto clínica como molecular, de estos defectos parciales de la función tiroidea contribuiría de forma importante a clarificar la etiología de los tipos de hipotiroidismo aún catalogados de idiopáticos.

EL GENERADOR TIROIDEO DE H_2O_2

La incorporación del yodo a la molécula de tiroglobulina (Tg) es un paso clave en la hormonognesis tiroidea. En la actualidad se conocen 4 elementos necesarios en la reacción de organificación del yodo: la pendrina, que transporta el yodo a la luz folicular a través de la membrana apical; la TPO, enzima catalizadora de la reacción; la Tg, aceptor final del yodo, y un sistema de oxidasas capaz de generar peróxido de hidrogeno (figura 2)[2]. El peróxido de hidrogeno (H_2O_2) es un substrato imprescindible para la actividad enzimática de la TPO, participando no sólo en la oxidación previa del yodo sino también en el posterior acoplamiento entre yodotirosinas para formar las hormonas tiroideas. En este sentido, la falta de H_2O_2 constituye per se un factor limitante de la organificación y, consecuentemente, de la síntesis de hormonas tiroideas.

La existencia de un sistema generador de H_2O_2 específico del tiroides y localizado en la membrana apical del tirocito fue demostrada en los años 80 a través de la localización de peróxido de hidrógeno en el folículo tiroideo[3,4] y la posterior purificación parcial de la correspondiente ac-

TABLA 2. **Lista de genes implicados en fisiología tiroidea presentes en una genoteca SAGE de tejido tiroideo normal**

Gen	n	"cola SAGE"	Función
Tg	210	cggtgaaaaa	Proteína matriz de la síntesis de T4.
Tg	54	cggtgaagca	Cola alternativa
Tg	9	cggaaaaaaa	Cola alternativa
TPO	24	gatgaataaa	Organificación del yodo.
Gsα	11	attaacaaag	Proteína G acoplada al R-TSH
PAX-8	7	actcaataaa	Factor de transcripción tiroideo
PDS	7	actcaataaa	Transportador de yodo y cloro
TTF-1	3	gctctggact	Factor de transcripción tiroideo
TSH-R	3	aaataaaagc	Receptor de tirotropina
ID1	2	gtaacacatc	Desyodación de hormonas tiroideas
ID2	2	atgctaagag	Desyodación de hormonas tiroideas

La columna 1 muestra los genes estudiados, la columna 2 la abundancia de sus correspondientes "colas"en la genoteca SAGE; en la columna 3 se detallan las colas de secuencia (10 pares de bases) de cada gen; la columna 4 informa de sus respectivas funciones en hormonogénesis tiroidea.

tividad enzimática[5]. Diversos estudios bioquímicos sobre el generador tiroideo de H_2O_2 identificaron que su actividad era dependiente de Calcio y que utilizaba NADPH como donador de electrones[6]. Más tarde se comprobó que la producción de H_2O_2 es susceptible de estimulación por TSH, lo cual sugería que a los genes implicados en este sistema de oxidasas (por entonces aún no identificados) tendrían expresión específica en tiroides y que la(s) oxidasa(s) tiroidea(s) debía(n) considerarse nuevos marcadores de diferenciación tiroidea[7].

Utilizando una estrategia de clonaje basada en la purificación de la actividad enzimática, Dupuy et al identificaron recientemente un fragmento de cDNA que codificaba una oxidasa tiroidea de 1210 aminoácidos y 138 kDa de peso molecular que denominaron $p138^{Tox}$[8]. Con posterioridad, y mediante screening de una librería de células tiroideas en cultivo, De Dekens et al clonaron 2 cDNAs que codificaban 2 proteínas oxidasas de 1551 y 1548 aminoácidos (aproximadamente 180 kDa) que denominaron respectivamente ThOX1 y ThOX2[9]. Ambas proteínas estaban localizadas en el cromosoma 15q15.3 y se acumulan en la membrana apical de la célula tiroidea. La secuencia de $p138^{Tox}$ resultaba ser el fragmento carboxiterminal de la proteína ThOX2. Las proteínas ThOX tienen una estructura primaria que incluye 7 dominios transmembrana, 3 lugares de unión para NADPH (Nicotinamide Adenin Dinucleotide Phosphate, forma reducida) y 1 para FAD (Flavin Adenin Dinucleotido), 5 posibles lugares de glucosilación y, de manera similar a ciertas oxidasas de las plantas, 2 lugares de interacción con el calcio conocidos como EF-Hands (figura 3). Los EF-Hands, presentes en otras familias de proteínas, controlan la actividad funcional de las mismas, induciendo cambios conformacionales que parecen necesarios para el inicio de su actividad.

Los estudios funcionales sobre estas proteínas se encuentran en fase muy inicial, así como lo que conocemos sobre la fisiología global del generador tiroideo de H_2O_2 (componentes, interacciones, regulación y control de la producción de peróxido de hidrógeno). Sin embargo, y por analogía con otros sistemas de oxidasas y estudios enzimáticos[10], es muy probable que existan otros componentes adicionales a las proteínas ThOX1 y 2, flavoproteínas o estructuras reguladoras de la producción de H_2O_2 (un agente es per se nocivo para la célula) que en el futuro completen nuestra visión sobre el sistema tiroideo de oxidasas.

Implicaciones clínicas del generador tiroideo de H_2O_2

Tras la identificación de estas 2 proteínas oxidasas tiroideas y desde el punto de vista clínico, cabía preguntarse qué tipo de patología podría estar relacionada con posibles defectos de producción de H_2O_2 en el tiroides. Mientras el exceso de producción de peróxido de hidrógeno y otras

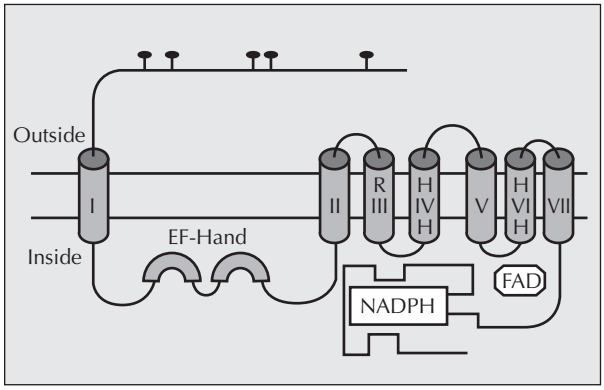


Figura 3. Estructura de las proteínas ThOX. Este modelo de topología transmembrana y la presencia de los diversos dominios funcionales se basa en predicciones que han de ser corroboradas experimentalmente. NADPH: motivo de unión (a modo de "bolsillo") para el NADPH; FAD: motivo de unión a FAD; EF-Hand: motivos de unión al calcio; I-VI: dominios transmenbrana. Inside: lado citoplasmático de la membrana apical; Outside: lado folicular de la membrana apical. Esquema tomado de De Dekens et al, 2000[9].

"especies activas de oxígeno" (ROS) se ha relacionado con procesos mitogénicos y cáncer[11], el hipotiroidismo congénito con defecto de organificación del yodo podría ser la expresión clínica más plausible. Basándonos en la dualidad de este sistema de oxidasas tiroideo e hipotetizando que la falta de actividad de una de las 2 proteínas ThOX podría ser parcialmente compensada por la actividad de la otra, comprobamos la hipótesis de que ciertos defectos parciales de organificación del yodo pudiesen ser debidos a mutaciones en los genes ThOX.

Para ello realizamos una selección retrospectiva de pacientes con HC que presentaban defectos parciales de organificación del yodo (detectados con descarga i.v. de perclorato) cuya causa molecular fuese desconocida. Se excluyeron posibles alteraciones en los 3 elementos restantes de la hormonogénesis, aplicando 3 criterios de exclusión: cualquier dato bioquímico o funcional que sugiriese defectos de TPO (como descargas con perclorato > 90%), sordera o alteraciones auditivas familiares (como signo de posible Síndrome de Pendred) y datos bioquímicos o clínicos que sugiriesen un posible defecto en la síntesis de Tg. Once pacientes con estas características fueron identificados retrospectivamente en la base de datos del programa holandés de screening de HC desde el año 1981.

Nuestros datos de expresión génica en una librería SAGE de tiroides (ver apartado correspondiente) indicaban que ThOX2 tiene un nivel de expresión superior al de ThOX1 (datos no publicados). Por este motivo decidimos iniciar el screening de mutaciones del gen ThOX2. La organización genómica del gen fue determinada a través de 2 clones genómicos presentes en la base de datos GenBank: el gen estaba compuesto por 33 exones codificantes que fueron

amplificados del DNA de sangre periférica de los pacientes. Utilizando como método de screening de mutaciones la cromatografía líquida (DHPLC)[12] y la secuenciación directa de los productos de PCR con un patrón cromatográfico alterado, identificamos 2 mutaciones inactivantes (stop codon) en 2 pacientes con HC y DOY parcial[13]. Las mutaciones se presentan en heterocigosis y consisten en codones de terminación prematuros que codifican proteínas truncadas en un 50% de su extensión, excluyendo todos los motivos funcionales de la proteína THOX2: 6 de los siete dominios transmembrana, los tres sitios de unión al NADPH, el de unión a FAD y los dos de unión al Calcio (EF-Hands). La segregación familiar de estas mutaciones sugiere un patrón de herencia autosómico dominante.

El fenotipo clínico que presentaban estos dos pacientes era el mismo: un hipotiroidismo congénito leve y de carácter transitorio. El test de perclorato, realizado en la tercera semana de vida, indicaba descargas de entre el 40 y el 60% (figura 4). Todas las causas conocidas de HC transitorio estaban ausentes en estos pacientes, incluyendo la ausencia de intoxicación por yodo, comprobada a través de yodurias normales en el período neonatal. Tras el inicio de tratamiento sustitutivo con levotiroxina a dosis estándar, los 2 pacientes requirieron dosis cada vez menores de T4. A la edad de tres años (dosis de T4: 1-2 mg/kg/día) fueron deprivados de tratamiento, siendo capaces de mantener el eutiroidismo.

El defecto parcial en la síntesis de hormonas tiroideas de estos pacientes puede deberse a haploinsuficiencia (junto con el mutado, existe un alelo normal de ThOX2) o un efecto dominante negativo (por interacción inapropiada de la proteína mutada con otros componentes del sistema de oxidasas). Es posible que, al tratarse de defectos incompletos de la hormonogénesis, la expresión bioquímica de estos hipotiroidismos congénitos "borderline" solo sea detectable cuando los requerimientos de hormonas tiroideas son máximos, esto es, durante los iniciales meses de la vida. Estos hallazgos constituyen la primera evidencia de que determinados casos de HC transitorio tienen una causa genética y que se deben a defectos parciales de la producción de H_2O_2 en el tiroides.

NUEVOS GENES ESPECÍFICOS DE LA FISIOLOGÍA TIROIDEA

La identificación de nuevas proteínas implicadas en el desarrollo embriológico y los procesos de hormonosíntesis tiroidea en los últimos años ha posibilitado un conocimiento más profundo e integrado de la fisiopatología tiroidea. Sin embargo, estos conocimientos distan mucho de ser completos. En el laboratorio de Endocrinología Pediátrica de la Universidad de Amsterdam iniciamos un proyecto cuyo objetivo principal era el clonaje de nuevos cDNAs con un patrón de expresión específico de tiroides o, al menos, restringido al tiroides y a otros pocos tejidos adicionales. El fundamento es que todos los genes específicos de tiroides que hasta el momento conocemos muestran este tipo de patrón de expresión y que, las proteínas que respectivamente codifican han demostrado a posteriori ser relevantes en diversos aspectos de la fisiología tiroidea. Asimismo (y apoyando la finalidad clínica de nuestro proyecto) todos estos genes se han encontrado mutados o delecionados en pacientes con diversos tipos de hipotiroidismo, la mayoría de ellos de expresión clínica congénita.

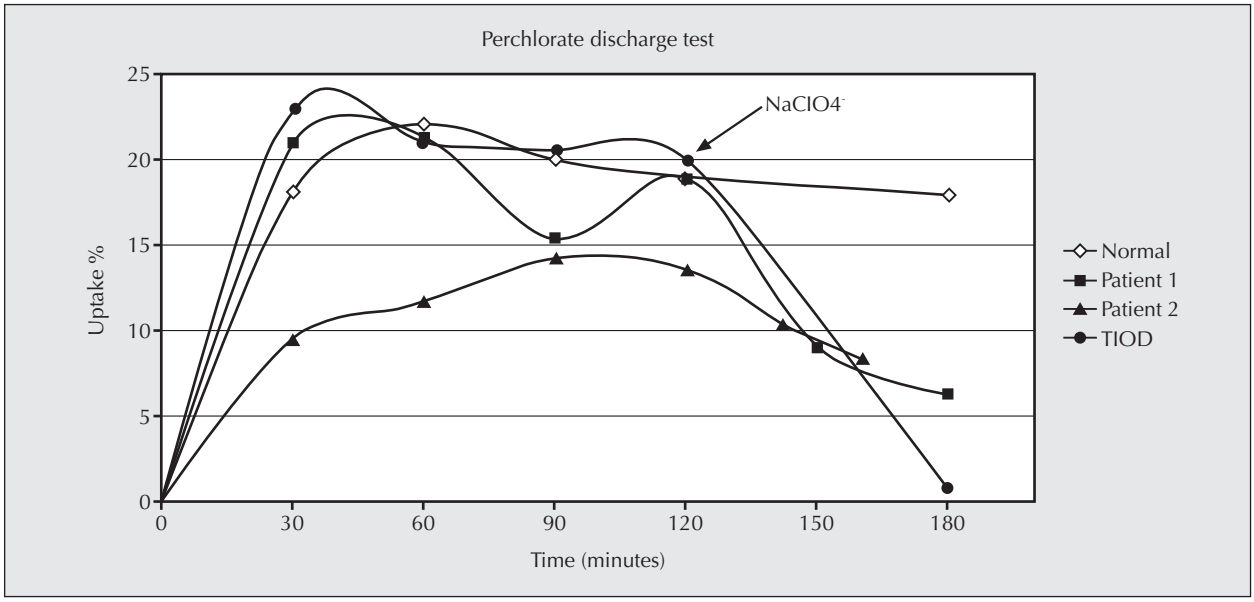


Figura 4. Test de descarga con perclorato en 2 pacientes con hipotiroidismo congénito transitorio y mutaciones en el gen THOX2. Tras la captación de I^{123} por el tiroides, la administración intravenosa de perclorato ($NaClO_4^-$) produce la descarga del 40-60% del isótopo fuera del tiroides. Estos resultados indican la existencia de un defecto parcial en la organificacion del yodo (DOYP).

Nuestra estrategia de clonaje está basada en el Análisis en Serie de la Expresión Génica o SAGE. Tras la construcción de una genoteca SAGE de tejido tiroideo normal y el posterior desarrollo de un método computarizado para seleccionar los cDNAs con expresión preferente en el tiroides, hemos identificado un grupo de genes cuya caracterización genómica (y función de las proteínas que respectivamente codifican) es objeto de estudio en la actualidad.

La técnica SAGE y el tiroides

El SAGE es una técnica descrita en 1995 por Velculescu et al. que permite el análisis completo y cuantitativo de todos los genes expresados en un tejido determinado[14,15]. Cada molécula de RNA presente en el tejido (o cultivo celular) es representada por un secuencia muy corta (10 pares de bases) que se denomina "cola SAGE" (por SAGE-tag) y que normalmente se localiza en la parte final (3') de la molécula de RNA. La abundancia de estas "colas" cortas de secuencia se cuantifica a través de un programa software especialmente diseñado para la técnica.

La figura 5 representa esquemáticamente los principales pasos a seguir en la construcción y análisis de una genoteca SAGE. De manera resumida, tras la extracción del RNA total del tejido objeto de estudio y la purificación de su RNA mensajero, se obtienen las "colas SAGE" con el concurso de 2 enzimas de restricción (NlaIII como "anchoring enzyme" y NotI como "tagging enzyme"). Posteriormente se procede a la concatenación de estas colas cortas de secuencia y a su subclonaje en vectores apropiados. Finalmente se procede a la secuenciación en serie de estos clones y a la cuantificación, y ordenación en función a su abundancia, de todas estas mini-secuencias a través de un programa software. El uso de la base de datos conocida como Genbank, donde se almacenan las secuencias de todos los genes identificados hasta el momento, permite conocer la presencia (y, en su caso, la abundancia) de los genes en el tejido que se estudia. Cuando las colas SAGE no encuentran su correspondencia (o "match") en la mencionada base de datos, se las denomina colas "No-match" y se asume que forman parte de genes presentes en el tejido pero que aún no han sido identificados.

Con objeto de analizar el perfil completo de expresión génica en la glándula tiroidea, construimos una genoteca SAGE de una muestra de tejido tiroideo normal[16]. Se secuenciaron un total de 10,994 de estas "colas", que representaban un total de 6.099 genes presentes en el tiroides. Cerca de un tercio de ellos (1.839) eran genes ya conocidos y aproximadamente dos tercios (4.260) correspondían a genes aún por identificar. Dentro de los genes conocidos, el gen de Tg es el más abundante en el tiroides, con un porcentaje de expresión cercano al 2%. El gen de TPO muestra una expresión 10 veces menor (0,24%). La abundancia relativa de otros genes específicos de tiroides en nuestra genoteca SAGE figura en la tabla 2. Estos datos, por un lado, nos han permitido conocer de manera cuantitativa el perfil completo de expresión génica en el tiroides y, con respecto al objetivo de nuestro proyecto, posibilitan la identificación de nuevos cDNAs y proteínas especificos de la fisiología tiroidea.

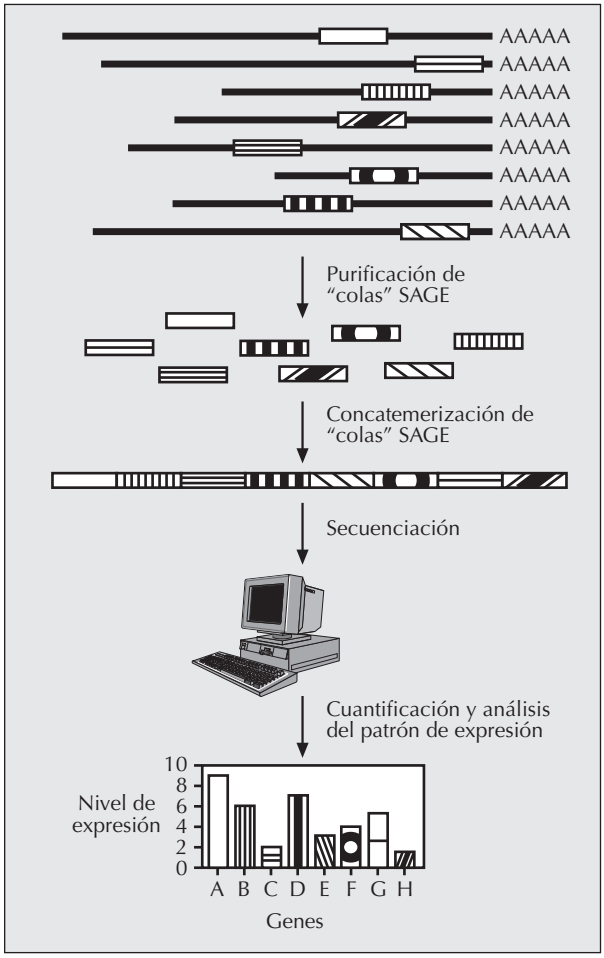


Figura 5. Gráfico esquemático de la técnica SAGE (Serial Analysis of Gene Expression).

Identificación de nuevos genes específicos de tiroides

Con objeto de identificar nuevos genes tiroideos, concentramos nuestra atención en las denominadas colas "No-match" o secuencias cortas que representan genes aún por caracterizar. Una primera dificultad a salvar era el número extremadamente elevado de "colas" SAGE (4.260) potencialmente interesantes. La segunda, que, de las más de 4.000 colas ausentes en el GenBank, una amplia mayoría habrían lógicamente de corresponder a genes expresados ampliamente en muchos tipos celulares (los denominados "housekeeping genes") y tan sólo una pequeña proporción representarían genes específicos de tiroides.

Para posibilitar el estudio en profundidad de un número adecuado de colas SAGE procedimos a desarrollar un método de selección de las "colas SAGE" con expresión

preferencial en tiroides (Moreno et al, aceptado para publicación en Genomics). Este método, basado en la comparación de los niveles de expresión de cada una de las colas en 10 tejidos humanos diferentes, utiliza un algoritmo matemático que hemos denominado TPE (por Tissue Prefferential Expression). Para comprobar la validez del método, analizamos las primeras 80 colas "No-match" de nuestra genoteca asignando un valor TPE a cada una de ellas. Seleccionando las colas con un TPE más alto (TPE>7) como aquellas con mayor probabilidad de corresponder a genes específicos de tiroides, comprobamos experimentalmente (tanto por northern blot como por RT-PCR) que efectivamente estos cDNAs tenían una expresión preferencial en tiroides. Finalmente procedimos al screening de una genoteca de cDNA de tiroides para identificar las secuencias completas de estos cDNAs. Tres colas "No-match" correspondientes a los números 56 (NM56), 41 (NM41) y más recientemente la 159 (NM159) sirvieron para identificar 3 nuevos cDNAs[17] cuya organización genómica y posible homología con otros genes procedimos a analizar:

Cola "No-Match no. 56

El clon correspondiente a la cola NM56 contenía la secuencia parcial (3 kb) de un cDNA con secuencias de unión para NADPH y FAD. Además, mostraba homologías con oxidasas presentes en el ratón y el cerdo y con algunas oxidasas humanas. Siguiendo una estrategia de clonaje diferente (purificación proteica), una secuencia más larga pero aún incompleta de este mismo cDNA fue identificada por Dupuy et al. y denominada g138tox (Thyroid oxidase de 138 kDa)[8] y más adelante por De Dekens et al[9], denominándola ThOX2. El que uno de nuestros clones positivos correspondiese a componentes del sistema generador de H_2O_2 del tiroides constituía una comprobación práctica de la validez de nuestra estrategia de clonaje. El screening de mutaciones en el gen ThOX2 iniciado a continuación en pacientes con defectos de organificación parcial de yodo (DOYP) ha posibilitado la identificación de mutaciones en pacientes con HC transitorio descrita en el apartado anterior.

Cola "No-Match" no. 41

Usando la segunda cola seleccionada, clonamos un gen de expresión restringida al tiroides. Tiene un RNA mensajero de 1,3 Kb y ocupa 20 kb de DNA genómico dividido en 8 exones y 7 intrones. Se halla localizado en el brazo largo del cromosoma 16. Sus niveles de expresión, determinados por northern blot, son elevados en tiroides y presentes a nivel bajo en células endocrinas del pulmón y el estómago. Este gen codifica una proteína de 40,1 kDa que se ha traducido in vitro en un sistema de lisado de reticulocitos. Diversos programas de computador predicen la posible localización de esta proteína en la membrana extracelular o bien su posible secreción al medio extracelular, la existencia de sitios de fosforilación y su capacidad de dimerización a través de puentes disulfuro. La homología de la proteína NM41 con otras proteínas (Rhodopsina, Peripherina) que funcionan como moléculas de adhesión intercelular (ICAMs), nos lleva a explorar la posibilidad de que esta nueva proteína pueda desempeñar funciones similares en el tiroides. Muchas de estas ICAMs son moléculas intermediarias y efectoras de procesos de migración celular, posibilitando la interacción con otras moléculas localizadas en superficies celulares adyacentes. La función de esta proteína es actualmente objeto de estudio en nuestro laboratorio. Trabajamos con la hipótesis de una posible implicación de NM41 en migración tiroidea o bien en el mantenimiento de la organización folicular del tejido tiroideo. La comprobación estas hipótesis nos llevaría a considerar a NM41 como un gen candidato en alteraciones disgenéticas tiroideas (especialmente ectopias) en pacientes con hipotiroidismo congénito.

Cola "No-Match" 159

Recientemente, una tercera cola SAGE nos ha llevado a la identificación de un cDNA, también de expresión específica en tiroides, cuya organización genomica se encuentra en estudio. Se halla localizado en el brazo corto del cromosoma 6 y la secuencia parcial del cDNA del que disponemos encuentra similitudes con genes homólogos en ratón, C. elegans y Drosophila Melanogaster, indicando una conservación evolutiva importante. A nivel protéico existen similitudes con diversas oxidasas que utilizan NADH como donador de electrones. La posibilidad de que esta proteína forme parte del complejo sistema generador de peróxido de hidrógeno en el tiroides también se investiga en la actualidad. En este sentido, pacientes con defectos parciales de organificación del yodo en los que no se encontraron mutaciones en ThOX2 ni en ThOX1 serían candidatos evidentes para screening de mutaciones en este gen.

CONCLUSIONES

El hipotiroidismo congénito es la expresión clínica común de un grupo de alteraciones de naturaleza tanto genética como ambiental. Los defectos moleculares identificados hasta el momento en genes tiroideos se relacionaban exclusivamente con casos de HC permanente. Sin embargo, existen evidencias de que determinados casos de HC transitorio pueden deberse también a alteraciones genéticas que inducen defectos leves y parciales de la hormonosíntesis tiroidea.

La aplicación de las nuevas técnicas de biología molecular a la identificación de nuevos genes específicos de tiroides ha de contribuir en el futuro al conocimiento más detallado de los procesos celulares relevantes en fisiología tiroidea y al esclarecimiento etiológico de los casos de hipofunción tiroidea que aún clasificamos como idiopáticos.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado en parte con la Beca de Investigación de la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE), financiado por Novo/Nordisk AS y con el Premio de Investigación de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP), financiado por Lilly.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moreno JC. Bocios disenzimáticos. En: Diéguez González C, Pavía Sesma C, Yturriaga Matarranz R (eds.). Tiroides. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 1999. p. 209-233.
2. De la Vieja A, Lamas L, Santisteban P. Síntesis y secreción de hormonas tiroideas (I). Control del tiroides, transporte del yoduro, TPO, yodación y acoplamiento. Endocrinología 1997; 44: 165-177.
3. Börkman U, Ekholm R, Denef JF. Cytochemical localization of hydrogen peroxide in isolated thyroid follicles. J Ultraestruct Res 1981; 74: 105-115.
4. Börkman U, Ekholm R. Generation of H_2O_2 in isolated porcine thyroid follicles Endocrinology 1984; 115: 392-398.
5. Gorin Y, Ohayon R, Carvalho DP, Deme D, Leseney A, Haye B et al. Solubilization and characterization of a thyroid Ca^{2+}-dependent and NADPH-dependent K3Fe (CN)6 reductase. Relationship with the NADPH-dependent H_2O_2-generating system. Eur. J. Biochem 1996; 240, 807-814.
6. Dème D, Virion A, Aït-Hammou N, Pommier J. NADPH-dependent generation of H2O2 in thyroid particulate fraction requires Ca 2+. FEBS lett. 1985; 186: 107-110.
7. Carvalho DP, Dupuy C, Gorin Y, Legue O, Pommier J. The Ca^{2+}- and reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-dependent hydrogen peroxide generating system is induced by thyrotropin in porcine cells. Endocrinology 1996; 137: 1007-1012.
8. Dupuy C, Ohayon R, Valent A, Noel-Hudson MS, Dème D, Virion A. Purification of a novel flavoprotein involved in the thyroid NADPH oxidase. J Biol Chem 1999; 274: 37265-37269.
9. De Deken X, Wang D, Many M-C, Costagliola S, Libert F, Vassart G et al.. Cloning of two human thyroid cDNAs encoding new members of the NADPH oxidase family. J Biol Chem 2000; 275: 23227-23233.
10. Leseney AM, Dème D, Lègue O, Ohayon R, Chanson P, Sales JP et al. Biochemical characterization of a Ca^{2+}/NADPH-dependent H_2O_2 generator in human thyroid tissue. Biochimie 1999; 81: 373-380.
11. Suh YA, Arnold RS, Lassegue B, Shi J, Xu C, Sorescu D et al. Cell transformation by the superoxide generating oxidase Mox1. Nature 1999; 401: 79-82.
12. Jones AC, Austin J, Hansen N, Hoogendoorn B, Oefner PJ, Cheadle JP, O'Donovan MC. Optimal temperature selection for mutation detection by denaturing HPLC and comparison to single-stranded conformation polymorphism and heteroduplex analysis. Clin Chem 1999; 45: 1133-1140.
13. Moreno JC, Bikker H., de Randamie J, Wiedijk BM, van Trotsenburg P, Kempers MJ, Vulsma T, de Vijlder JJM, Ris-Stalpers C. Mutations in the ThOX2 gene in patients with congenital hypothyroidism due to iodide organification defects. Endocrine J 2000; 47 (Suppl.): 107.
14. Velculescu VE, Zhang L, Vogelstein B, Kinzler KW. Serial analysis of gene expression. Science 1995; 270: 484-487.
15. Velculescu VE, Madden SL, Zhang L, Lash AE, Yu J, Rago C et al. Analysis of human transcriptomes. Nature Genet 1999; 23: 387-388.
16. Pauws E, Moreno JC, Tijssen M, Baas F, de Vijlder JJM, Ris-Stalpers C. Serial analysis of gene expression as a tool to assess the human thyroid expression profile and to identify novel thyroidal genes. JCEM 2000; 85: 1923-1927.
17. Moreno JC, Jedlickova M, Cammenga M, de Vijlder JMM, Ris-Stalpers C. Cloning of novel genes involved in thyroid physiology based on the SAGE technique. Horm Res 2000; 53 (suppl. 2): 10.

The molecular basis of new paediatric endocrine sindromes: POMC, LHX3 and NKX 2.1 deficiency sindromes

A. Grüters, H. Krude, H. Biebermann, I. Netchine and S. Amselem

Universidad Humboldt. Berlín (Alemania).

The recent advances in molecular genetic diagnostics have led to the identification of two so far undescribed congenital endocrine syndromes. The patients had been followed in the department for pediatric endocrinology at the University Children's hospital Berlin and their clinical symptoms had been observed for a long time. However, only the possibility of molecular genetic study made it possible to clarify the cause of the complex syndromes.

THE POMC-DEFICIENCY SYNDROME

Two patients were identified with isolated ACTH-deficiency. The diagnosis was made in the girl in the first month, because her older brother had died at the age of 4 months from liver failure caused by cirrhosis following prolonged jaundice and cholestasis. Postmortem adrenal hypoplasia was recognized and immunostaining of his pituitary revealed the absence of ACTH staining cells, while immunostaining for all the other pituitary hormones was normal. In the girl jaundice and cholestasis developed in the third week of life and Cortisol and ACTH measurements resulted in levels below the detection limits. With hydrocortisone replacement jaundice and cholestasis resolved rapidly and no adrenal crisis was observed. Thus the diagnosis of isolated ACTH-deficiency was made. The second patient, a boy, presented at the age of 1 year with hypoglycemia during febrile convulsions, after a period of postnatal hypoglycemia had resolved after one week with glucose infusions. The endocrine work-up of this patient surprisingly revealed complete ACTH-and cortisol deficiency and he was substituted with hydrocortisone subse-

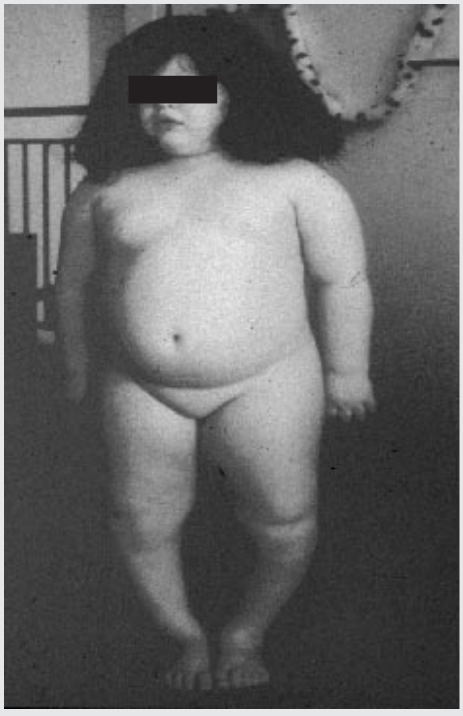


Fig. 1a Female patient

Fig. 1b Male patient

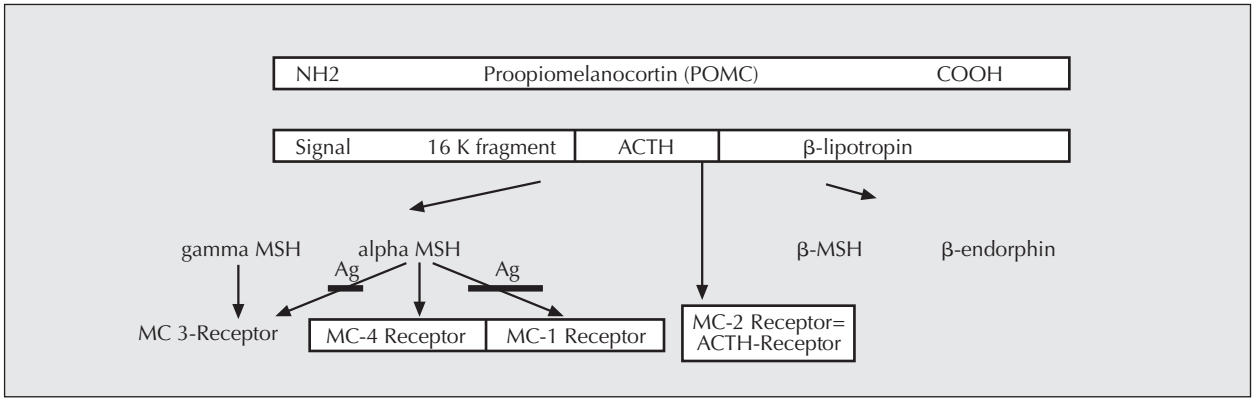
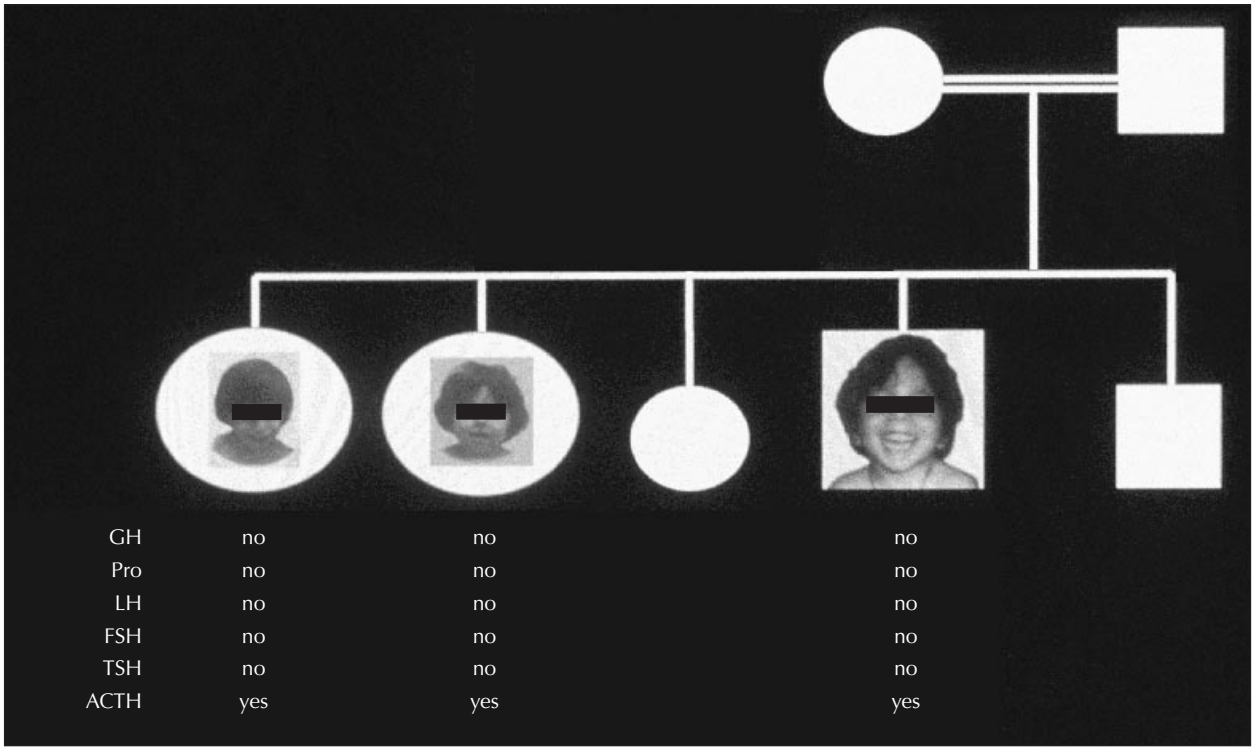


Figura 2. The POMC -Melanocortinreceptor - System.

quently. During the follow-up at the department for pediatric endocrinology a dramatic and early onset increase in body weight leading to a BMI of 30 and 29 at the ages of 4 and 6 years. Height in both children was above the 97th percentile. Moreover it was recognized that both children had red hair (fig. 1a and b). The etiology of the this syndrome of ACTH deficiency, red hair pigmentation and obesity remained obscure, until the molecular basis of the obesity in the agouti overexpressing mice was clarified. These mice overexpress the agouti protein which is an antagonist to the natural POMC- cleavage peptid alpha-MSH at the MC1 and MC4 receptor, but not at the MC2 (ACTH)-Receptor of the adrenal gland (fig. 2).

Since alpha MSH and ACTH, the natural ligand to the MC2 receptor derive from the POMC molecule, we put forward the hypothesis that the association of symptoms observed in the two children was caused by a mutation of the POMC-gene. Sequencing of the gene identified a mutations in both patients: The boy was homozygous for a C 3804 A mutation in exon2 and the girl was compound heterozygous for a G 7013 T and a C 7133 del mutation in exon3. Since all mutations abolish the production of alpha MSH and ACTH the symptoms of obesity (MC4 receptor), red hair pigmentation (MC 1 receptor) and ACTH deficiency (MC2 receptor) could be explained. Since the description we were able to identify homozygosity or compund heterozygosity for mutations (C3804 A, C 7133 del, 7102 ins GG) in 3 other patients with exactly the same association of symptoms. Moreover we were able to perform a prenatal diagnosis of heterozgosity in a subsequent pregnancy



of the mother of the female patient. This girl is now one year old and had no adrenal insufficiency or red hair, neither did she develop obesity. Moreover the clarification of the molecular cause of their obesity enables the pharmacological intervention

THE LHX3 SYNDROME

Three children of five children of consanginous parents suffering from combined pituitary hormone deficiencies had been followed for several years at our department. The first child, a daughter was diagnosed with central hypothyroidism and growth hormone deficiency at the age of nine months after the family had immigrated to Germany and in the second female child the diagnosis of β–TSH and growth hormone deficiency was established by clinical diagnosis at the age of three months. Both girls also developed hypogonadotropic hypogonadism. The third child – as well as the fifth child- is healthy, while diagnosis of central hypothyroidism and growth hormone deficiency was made at the age of two weeks in the fourth child, a boy. All three affected children were substituted with l-thyroxine, growth hormone and at the age of puberty the two girls obtained estrogen replacement, while the boy is still prepubertal with an age of 9 years. The peculiar finding in all affected children was a short neck and an impaired ability to rotate the head (fig. 3). MRI –imaging studies had revealed small hypoplastic pituitary remnants in all affected children, while no abnormalities of the spine, bones and neck muscles could be visualized on X-ray or MRI.

Targeted disruption of LHX3, a member factor of the lim-domain containing transcription factor family, had led to a similar phenotype-GH, gonadotropin and TSH deficiency- and moreover LHX3 was shown to be expressed in the ventral proximal motor neurons. LHX3 is a transcription factor expressed in the early embryonic pituitary development.

Since pit-1 and prop-1 mutations had been ruled out in the familial cases, we collaborated with I. Netchine and s. Amselem, who had cloned the human LHX3 gene. Sequencing of the LHX3 gene in the familial cases and in the male patient revealed homozygosity for two different in the affected members of the two families: A missense mutation (Tyr 116 Cys) in the first family and a 23 bp mutation in the homeodoamin leading to a frameshift in the boy of the second family, while the parents and unaffected siblings of family one were hetereozygotes. Thus a new syndrome of combined pituitary hormone deficiencies and impaired neck rotation could be attributed ton LHX3 deficiency in early embryonic development.

Nature genetics 19: 155 –157 (1998)
Nature genetics 25: 182-186 (2000)

Bases moleculares del pseudohipoaldosteronismo

J. Rodríguez Soriano

Catedrático de Pediatría. Universidad del País Vasco.
Jefe del Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces.
Bilbao.

PSEUDOHIPOALDOSTERONISMO TIPO I

Se trata de una condición hereditaria, descrita en 1958 por Cheek y Perry[1], y caracterizada por pérdida salina, hipovolemia, hiponatremia, hiperkaliemia y acidosis metabólica, en presencia de niveles marcadamente elevados en plasma de actividad de renina y de aldosterona. Deben diferenciarse dos entidades clínica y genéticamente diferentes: en una la resistencia periférica a los mineralocorticoides está aparentemente presente en diversos órganos (forma múltiple), mientras que en la otra se limita exclusivamente al riñón (forma renal) (tabla 1).

Pseudohipoaldosteronismo tipo I (forma múltiple)

Se trata de una entidad poco frecuente, con herencia autosómica recesiva, en la que existe una aparente resistencia periférica a la acción de los mineralocorticoides en riñón, colon, glándulas sudoríparas y glándulas salivales[2]. Los padres de los enfermos son normales y no presentan elevación de la aldosterona plasmática. Esta forma clínica causa una pérdida salina de extrema gravedad y tiene peor pronóstico que la forma renal. Los episodios de pérdida salina pueden ya ocurrir inmediatamente tras el nacimiento y ser seguidos de muerte por colapso periférico. De manera característica la concentración de Cl y Na en el sudor está elevada lo que, unido a la frecuente aparición de infecciones respiratorias, puede inducir a confundir esta síndrome con la fibrosis quística del páncreas[3,4].

Estudios recientes de biología molecular han demostrado que este proceso está causado por mutaciones "con pérdida de función" de uno de los genes codificantes de las subunidades proteicas que forman el canal epitelial de sodio (ENaC). El ENaC está formado por tres proteínas (α, β y γ) que presentan dos terminales citoplásmicas, dos dominios transmembranosos y una larga asa extracelular[5]. La subunidad a parece ser fundamental para el correcto funcionamiento del complejo. Las tres subunidades son estructuralmente homogéneas y poseen un 35% de aminoácidos idénticos. Una posible topología de membrana es la de un complejo formado por 2 subunidades α, una subunidad β y una subunidad γ[6] (figura 1). El ENaC está presente en membranas epiteliales de riñón, pulmón, colon, glándulas exocrinas, piel y folículo piloso. Los genes que codifican las subunidades β (SNCC1B) y γ (SNCC1G) están localizados en 16p12. El gen codificante de la subunidad α (SNCC1A) está localizado en 12p13[7]. En la forma múltiple, autosómica recesiva, se han encontrado mutaciones homocigotas de las tres subunidades del ENaC, incluyendo mutaciones "missense", "nonsense" y con cambio del marco de lectura[8-11]. Los puntos críticos parecen estar situados en las zonas codificantes de segmentos extracelulares de la proteína ricos en cisteína[12]. Es interesante señalar que el síndrome de Liddle está causado por mutaciones con "ganancia de función" de los canales β y γ del ENaC[13].

La clínica depende de un transporte alterado de Na^+ en numerosos órganos (riñón, pulmón, colon y glándulas exocrinas) con subsecuente pérdida salina por orina y heces y elevación de electrólitos en sudor y saliva. En conse-

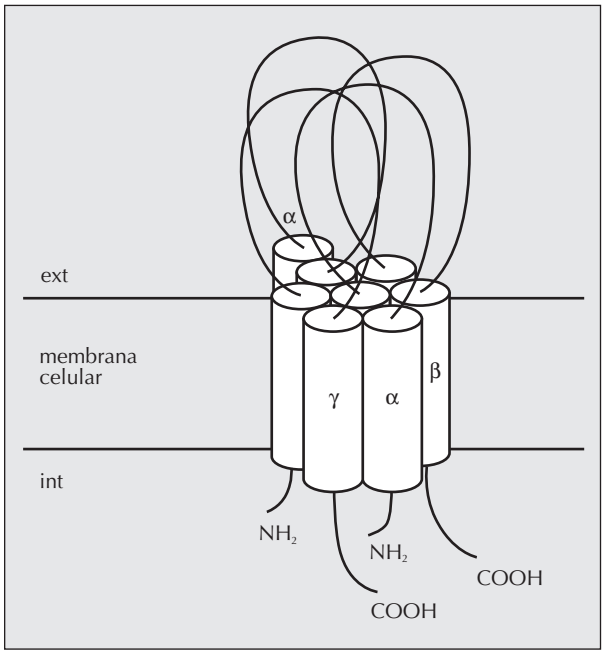


Figura 1. Topología de membrana del canal epitelial de sodio (ENaC). El modelo propuesto consiste en una estructura heterotetramérica formada por dos subnidades α, una subunidad β y una subunidad γ. Cada subunidad posee dos dominios transmembranosos, una amplia asa extracelular y dos terminales intracelulares.

ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA. VOL. 54, SUPLEMENTO 1, 2001

TABLA 1. **Características de las dos formas de pseudohipoaldosteronismo tipo I**

	Múltiple	Renal
Órganos afectos	Riñón, colon, glándulas sudoríparas y salivares	Riñón
Herencia	AR	AD
Defecto genético	MR tipo I	αENaC, βENaC γENaC
Pérdida salina	Severa	Variable
ARP y aldosterona	Muy elevadas	Muy elevadas
Electrolitos en sudor y saliva	Elevados	Normales
Necesidad de suplemento de ClNA	¿Toda la vida?	1-3 años
"Catch-up" de crecimiento tras ClNa	Raro	Frecuente
Mejoría clínica ybioquímica con la edad	¿Ausente?	Frecuente

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; MR tipo I: receptor mineralcorticoides tipo I; α,β,γ ENAC:; cadenas α,β,γ del canal epitelial de sodio; ARP: actividad de renina plasmática.

cuencia, la elevación plasmática de los niveles de renina y aldosterona no son el resultado de un resistencia periférica propiamente dicha a la acción de los mineralocorticoides sino que derivan de la contracción sostenida del volumen del EEC. Los hallazgos reportados de una actividad reducida del enzima Na,K-ATPasa en membranas de hematíes son, sin duda, de carácter secundario.

La comprensión de la patogenia ha avanzado considerablemente mediante el desarrollo de ratones transgénicos en los que se ha abatido ("knock-out") la expresión de una de las subunidades α, β or γ del ENaC. Es notable el hecho de que los ratones sin función de la subunidad αENaC mueren al nacimiento por incapacidad de eliminar el líquido alveolar fetal[14]. Si estos ratones se "rescatan" de la muerte por la inducción de la actividad αENaC pulmonar, desarrollan un cuadro completo de pseudohipoaldosteronismo con pérdida salina e hiperkaliemia[15]. Los ratones deficientes en actividades βENaC y γENaC no mueren de insuficiencia respiratoria neonatal y dearrollan también un cuadro de pérdida salina precoz y grave con hiperkaliemia, similar al observado en humanos[16-18]. Los hallazgos neonatales observados en ratones con deficiente expresión de αENaC solo se observan excepcionalmente en el ser humano con pseudohipoaldosteronismo[19], probablemente porque el ENaC, si bien está formado por dos subunidades α alteradas, mantiene suficiente capacidad para transportar Na^+ y absorber el líquido alveolar fetal[10]. Sin embargo, debe de existir un cierto grado de incapacidad de transportar Na^+ a través de la vía aérea si consideramos la gran incidencia de infecciones pulmonares observada en estos enfermos[20]. Este transporte alterado de Na^+ puede también demostrarse mediante la medición del voltaje transepitelial nasal[21].

Pseudohipoaldosteronismo tipo I (forma renal)

Ocurre con mucha mayor frecuencia que la forma múltiple y se hereda con carácter autosómico dominante. Los enfermos presentan un cuadro clínico de pérdida salina renal, acidosis metabólica e hiperkaliemia pero no presentan alteraciones en pulmón, colon o glándulas exocrinas. Las manifestaciones clínicas son extremadamente variables, desde formas graves de pérdida salina neonatal con hiperkaliemia amenazante hasta formas que permanecen asintomáticas a lo largo de la vida[22]. Aunque el defecto primario es permanente la mayoría de los pacientes presentan una mejoría espontánea a partir de los 2 años de edad, probablemente como consecuencia de una mayor madurez funcional del transporte proximad de Na^+, de un desarrollo del apetito por la sal y de una mejor respuesta renal a los mineralocorticoides[23].

Estudios recientes de biología molecular han demostrado que esta forma dominante está causada por mutaciones con "pérdida de función" en el gen codificante de la síntesis del receptor de los mineralocorticoides. Este receptor es una proteína formada por 984 aminoácidos que pertenece a la gran familia de receptores esteroideos. Estos receptores están constituidos por un dominio inmunogénico, un dominio con "dedo" de cinc que se une al ADN y un dominio que se liga a la hormona, en este caso la aldosterona. En contraste con el receptor de los glucocorticodes que está presente en numerosos tejidos, la expresión génica del receptor de los mineralocorticoides se limita a células específicas de los túbulos renales distal y colector, del epitelio colónico y de los conductos de las glándulas exocrinas. En todos estos epitelios la aldosterona estimula la reabsorción selectiva de Na^+ (figura 2). El gen codificante posee 9 exones y ha sido localizado en 4q31.1[24]. Existen al menos dos isoformas que se expresan en cantidades equivalentes en riñón, colon y glándulas sudoríparas[25].

Se han identificado mutaciones heterocigotas del gen codificante de los mineralocorticoides en una pocas familias con la forma renal de pseudohipoaldosteronismo tipo I[26,27]. Nosotros hemos estudiados dos familias provenientes de la misma zona de Galicia que presentaban ambas un probando heterocigoto para la misma mutación, es decir, un codon de terminación prematura a nivel del codon 537

ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA. VOL. 54, SUPLEMENTO 1, 2001

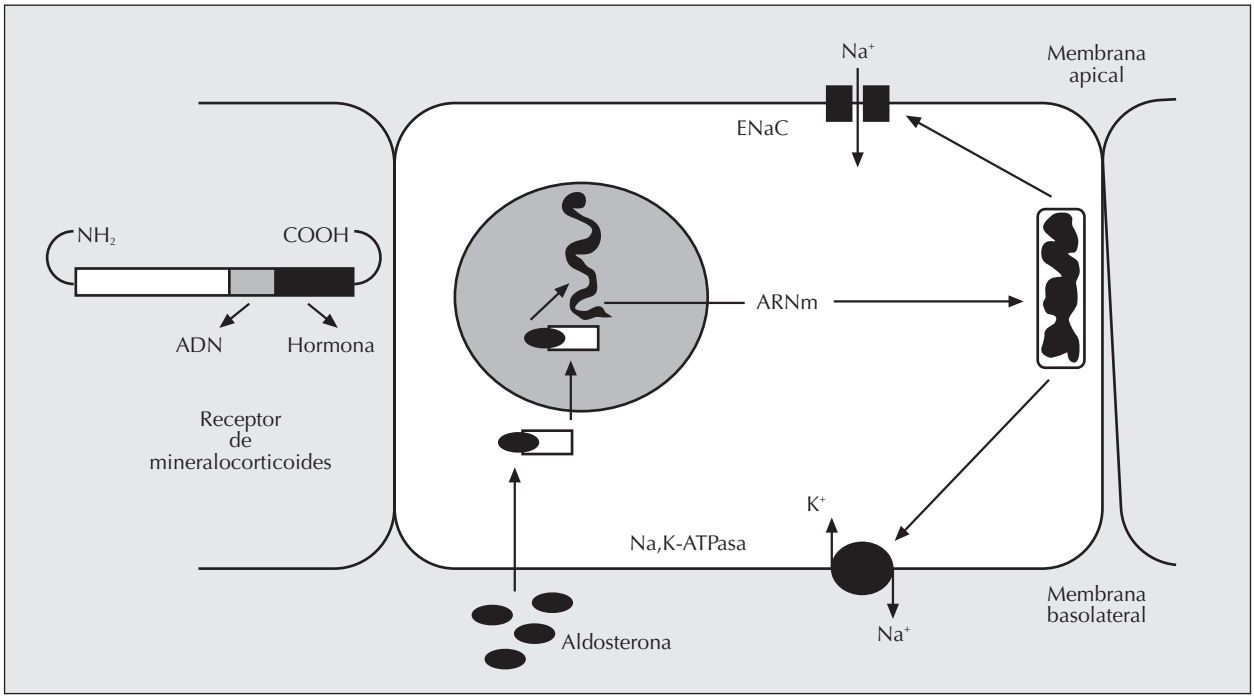


Figura 2. Representación esquemática de la acción de las aldosterona en los túbulos renales. La aldosterona es captada por el receptor de mineralocorticoides y penetra en el núcleo donde activa genes específicos que estimulan la síntesis de proteínas reguladoras de la entrada de sodio a través de la membrana apical y de su salida a través de la membrana basolateral intercambiándose con potasio.

del exon 2 (R537 → Stop)[28]. El estudio de los familiares de estos dos probandos reveló que muchos individuos adultos portadores de la mutación permanecían totalmente asintomáticos pero presentaban una elevación de la aldosterona en plasma. Estos datos apoyan la conclusión de que solamente una pequeña proporción de heterocigotos desarrolla un cuadro clínico de pérdida salina. La causa de estas diferencias fenotípicas es desconocida pero puede estar relacionada con hábitos de ingesta de sal o con intercurrencias que conducen a depleción de volumen extracelular. Es también posible que polimorfismos o mutaciones en los genes que codifican las subunidades del ENaC pueden jugar un papel coadyuvante. Polimorfismos y mutaciones que conducen a una "perdida" o "ganancia" de función del ENaC pueden agravar o atenuar, respectivamente, las consecuencias de una función alterada del receptor de los mineralocorticoides[29-31]. Es interesante señalar que se han descrito también mutaciones con "ganancia de función" del gen del receptor de los mineralocorticoides que dan origen a un cuadro familiar de hipertensión arterial que remeda el hiperaldosteronismo primario[32].

Se han generado ratones transgénicos en los que se ha abatido el gen de los mineralocorticoides. Estos ratones "knock-out" desarrollan pérdida salina en el periodo neonatal con estimulación secundaria del eje renina-aldosterona[33-35].

PSEUDOHIPOALDOSTERONISMO TIPO II

Un síndrome familiar de hipertensión arterial, hiperkaliemia, acidosis metabólica, actividad de renina plasmática disminuida y función renal normal fue caracterizado como una nueva entidad clínica por Gordon y cols en 1970[36]. La hipertensión es un síntoma característico de adolescentes y adultos pero puede estar ausente en niños. La entidad reportada por Spitzer y cols[37], que asocia retraso de crecimiento, hiperkaliemia, acidosis metabólica y normotensión arterial, corresponde en realidad, a este mismo síndrome. El término "síndrome del shunt de cloro" ha sido también propuesto en base a la hipótesis de que en esta enfermedad existe una anomalía tubular primaria que causa una hiperreabsorción de ClNa en el asa ascendente de Henle lo que induce una secreción disminuida de K^+ e H^+ en el túbulo colector cortical que no responde al administración de mineralocorticoides (pseudohipoaldosteronismo)[38].

El tipo de herencia más probable es autosómico dominante ya que se han descrito familias con hijos y un progenitor afectos[39]. Aunque el defecto genético sigue siendo desconocido, estudios de linkage en ocho familias con aparente transmisión autosómica dominante han permitido demostrar que existía una heterogeneidad en la localización del gen afecto ya que dicho linkage era evidente para las zonas cromosómicas 1q31-42 y 17p11-q21[40]. Aunque la hipótesis del "cortocircuito" de Cl está ampliamente aceptada, se sigue desconociendo la naturaleza íntima

ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA. VOL. 54, SUPLEMENTO 1, 2001

de este fenómeno. La diversas hipótesis emitidas (deficiencia de APN, insensibilidad tubular al APN, deficiencia de PGE_2) no han recibido confirmación. Estudios de biología molecular han descartado también la existencia de mutaciones con "ganancia de función" en los genes SLC12A1 y SLC12A3, que codifican los cotransportadores Na-2Cl-K y Na-K, respectivamente. Los estudios de linkage parecen también excluir una ganancia de función en el gen CLCNKB, codificador del canal de cloro ClC-Kb.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cheek DB, Perry JA. A salt wasting syndrome in infancy. Arch Dis Child 1958; 33: 252-256.
2. Hanukoglu A. Type I pseudohypoaldosteronism includes two clinically and genetically distinct entities with either renal or multiple target organ defects. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 936-944.
3. Hanukoglu A, Bistritzer T, Rakover Y, Mandelberg A. Pseudohypoaldosteronism with increased saliva electrolyte values and frequent lower respiratory tract infections mimicking cystic fibrosis. J Pediatr 1994; 125: 752-755.
4. Marthinsen L, Kornfalt R, Aili M, Andersson D, Westgren U, Schaedel C .Recurrent Pseudomonas bronchoneumonia and other symptoms as in cystic fibrosis in a child with type I pseudohypoaldosteronism. Acta Paediatr 1998; 87: 472-474.
5. Canessa CM, Schild L, Buell G, Thorens B, Gaustchi I, Horisberg J-D, Rossier B. The amiloride-sensitive epithelial sodium channel is made of three homologous subunits. Nature 1994; 367: 463-467.
6. Oh YS, Saxena S, Warnock DG. aENaC: leading the charge. J Clin Invest 1999; 104: 849-850.
7. Voilley N, Lingueglia E, Champigny G, MattéiMG, Waldmanm R, Lazdunski M, Barbry P. The lung amiloride-sensitive Na^+ channel: Biophysical properties, pharmacology, ontogenesis, and molecular cloning.Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 247-251.
8. Chang SS, Grunder S, Hanukoglu A, Rösler A, Mathew PM, Hanukoglu I, Schild L, Lu Y, Shimkets RA, Nelson-Williams C, Rossier BC, Lifton RP .Mutations of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalaemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type 1. Nat Genet 1996; 12: 248-253.
9. Strautnieks SS, Thompson RJ, Gardiner RM, Chung E. A novel splice-site mutation in the g subunit of the epithelial sodium channel gene in three pseudohypoaldosteronism type 1 families. Nat Genet 1996; 13: 248-250.
10. Bonny O, Chraibi A, Loffing J, Fowler Jaeger N, Gründer S, Horisberger J-D, Rossier BC. Functional expression of pseudohypoaldosteronism type I mutated epithelial Na^+ channel lacking the pore-forming region of its a subunit. J Clin Invest 1999; 104: 967-974.
11. Schaedel C, Marthinsen L, Kristofferson AC, Kornfalt R, Nilsson KO, Orlenius B, Holmberg L .Lung symptoms in pseudohypoaldosteronism type I are associated with deficiency of the a-subunit of the epithelial sodium channel. J Pediatr 1999; 135: 739-745.
12. Firsov D, Robert-Nicoud M, Gruender S, Schild S, Rossier BC. Mutational analysis of cysteine-rich domains of the epithelium sodium channel (ENaC). Identification of cysteines essential for channel expression at the cell surface. J Biol Chem 1999; 274: 2743-2749.
13. Warnock DG. Liddle syndrome: an autosomal dominant form of human hypertension. Kidney Int 1998; 53: 18-24.
14. Hummler E, Barker P, Gatzy J, Beerman F, Verdumo C, Schmidt A, Boucher R, Rossier BC. Early death due to defective neonatal lung clearance in aENaC-deficient mice. Nature Genet 1996; 12: 325-328.
15. Hammler E, Barker P, Talbot C, Wong Q, Verdumo C, Grubb B, Gatzy J, Burnier M, Horisberger JD, Beerman F, Boucher R, Rossier BC. A mouse model for the renal salt-wasting syndrome pseudohypoaldosteronism. Proc Natl Scad Sci USA 1997; 94: 11710-11715.
16. McDonald FJ, Yang B, Hrstka RF, Drummond HA, Tarr DE, McCray PB Jr, Stokes JB, Welsh MJ, Williamson RA . Disruption of the b subunit of the epithelial Na^+ channel in mice: hyperkalemia nd neonatal death associated with a pseudohypoaldosteronism phenotype. Proc Natl Scad Sci USA 1999; 96: 1727-1731.
17. Pradervand S, Barker PM, Wang Q, Ernst SA, Beerman F, Grubb BR, Burnier M, Schmidt A, Bindels RJ, Gatzy JT, Rossier BC, Hummler E. Salt restriction induces pseudohypoaldosteronism type 1 in mice expressing low levels of the β-subunit of the amiloride-sensitive epithelial sodium channel. Proc Natl Scad Sci USA 1999; 96: 1732-17371.
18. Barker PM, Nguyen MS, Gatzy JT, Grubb B, Norman H, Hummler E, Rossier BC, Boucher RC, Koller B. Role of γENaC subunit in lung liquid clearance and electrolyte balance in newborn mice. Insights into perinatal adaptation and pseudohypoaldosteronism. J Clin Invest 1998; 102: 1634-1640.
19. Malagon-Rogers M. A patient with pseudohypoaldosteronism type 1 and respiratory distress syndrome. Pediatr Nephrol 1999; 13: 484-486.
20. Kerrem E, Bistritzer T, Hanukoglu A, Hofmann T, Zhou Z, Bennett W , MacLaughlin E, Barker P, Nash M, Quittell L, Boucher R, Knowles MR. Pulmonary epithelial sodium-channel dysfunction and excess airway liquid in pseudohypoaldosteronism. N Engl J Med 1999; 341: 156-162.
21. Prince LS, Launspach JL, Geller DS, Lifton RP, Pratt JH, Zabner J, Welsh MJ. Absence of amiloride-sensitive sodium absorption in the airway of an infant with pseudohypoaldosteronism. J Pediatr 1999; 135: 786-789.
22. Chitayat D, Spirer Z, Ayalon D, Golander A. Pseudohypoaldosteronism in a female infant and her family: diversity of clinical expression and mode of inheritance. Acta Paediatr Scand 1985; 174:619- 622.
23. Rossler A. The natural history of salt-wasting disorders of adrenal and renal origin. J Clin Endocrinol Metab 1984; 59: 689-700.
24. Zennaro MC, Keightley MC, Kotelevtsev Y, Conway GS, Soubrier F, Fuller PJ. Human mineralocorticoid receptor genomic structure and identification of expressed isoforms. J Biol Chem 1995; 270: 21016-21020.
25. Zennaro MC, Lombes M. Mineralocorticoid receptor isoforms. Curr Opin Endocrinol Diabetes 1998; 5: 183-188.
26. Geller DS, Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Schiffer S, Bayer M, Chang SS, Lifton RP Mutations in the mineralocorticoid receptor gene cause autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type I. Nature Genet 1998; 19: 279-281.
27. Tajima T, Kitagawa H, Yoroka S, Tachibana K, Adachi M, Narae J, Suwa S, Katoh S, Fujieda K. A novel missense mutation of mineralocorticoid receptor gene in one Japanese family with a renal form of pseudohypoaldosteronism type 1. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4690-4694.
28. Vallo A, Geller DS, Rodríguez-Soriano J, Lifton RP. Phenotype-genotype correlations in two Spanish kindred with renal pseudohypoaldosteronism type 1. Pediatr Nephrol 1999; 13: C28 (resúmen).
29. Arai K, Zachman K, Shibasaki T, Chrousos GP. Polymorphisms of amiloride-sensitive sodium channel subunits in five sporadic cases of pseudohypoaldosteronism: do they have pathological potential?. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 2434-2437.
30. Su YR, Rutkowski MP, Klanke CA, Wu X, Cui Y, Pun RYK, Carter VL, Reif MC, Menon AG. A novel variant of the β-subunit of the amiloride-sensitive sodium channel in African Americans. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 2543-2549.

ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA. VOL. 54, SUPLEMENTO 1, 2001

31. Baker EH, Dong YB, Sagnella GA, Rothwell M, Onipinla AK, Markandu ND, Cappuccio FP, Cook DG, Persu A, Corvol P, Jeunemaitre X, Carter ND, Mac Gregor GA. Association of hypertension with T594M mutation in β-subunit of epithelial sodium channel in black people resident in London. Lancet 1998; 351: 1388-1392.

32. Geller D, Fahri A, Pinkerton N, Fradley M, Moritz M, Spitzer A, Meinke G, Tsai FTF, Sigler PB, Lifton RP. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. Science 2000; 2879: 119-123.

33. Berger S, Bleich M, Schmid W, Cole TJ, Peters J, Watanabe H, Kriz W , Warth R, Greger R, Schutz G. Mineralocorticoid receptor knock-out mice: pathophysiology of Na^+ metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95; 9424-9429.

34. Bleich M, Warth R, Schmidt-Hieber M, Schulz-Baldes A, Hasselblatt P, Fisch D, Berger S, Kunzelmann K, Kriz W, Schutz G, Greger R. Rescue of the mineralocorticoid receptor knock-out mouse. Pflugers Arch 1999; 438: 245-254.

35. Hubert C, Gase JM, Berger S, Schutz G, Corvol P. Effects of mineralocorticoid receptor gene disruption on the components of the renin-angiotensin system in 8-day-old mice. Mol Endocrinol 1999; 13: 297-306.

36. Gordon RD, Geddes RA, Pawsey GK, O'Halloran MW. Hypertension and severe hyperkalaemia associated with suppression of renin and aldosterone and completely reversed by dietary sodium restriction. Aust Ann Med 1970; 4:287-294.

37. Spitzer A, Edelmann CM Jr, Goldberg L, Henneman PH. Short stature, hyperkalemia, and acidosis: a defect in renal transport of potassium. Kidney Int 1973; 3:251-257.

38. Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Domínguez MJ. "Chloride-shunt" syndrome: an overlooked cause of renal hypercalciuria. Pediatr Nephrol 1989; 3:113-121.

39. Take C, Ikeda K, Kurasawa T, Kurokawa K. Increased chloride reabsorption as an inherited renal tubular defect in familial type II pseudohypoaldosteronism. N Engl J Med 1991; 324: 472-476.

40. Mansfield TA, Simon DB, Farfel Z, Bia M, Tucci JR, Lebel M, Gutkin M, Vialettes B, Christofilis, MA, Kauppinen-Makelin R, Mayan H, Risch N, Lifon PR. Multilocus linkage of familial hyperkalaemia and hypertension, pseudohypooaldosteronism type II, to chromomosomes 1q31-42 and 17p11-q21. Nature Genet 1997; 16: 202-205.

Is poor metabolic control inevitable in adolescents with type 1 diabetes?

D. Daneman, MB BCh FRCPC and J. Hamilton, MD FRCPC

Division of Endocrinology, Department of Pediatrics,
The Hospital for Sick Children and University of Toronto. Canadá.

INTRODUCTION

Numerous studies provide evidence that metabolic control deteriorates during adolescence in those with type 1 diabetes compared to younger children and adults[1-4]. Recently, in an evaluation of 2873 children and teens with type 1 diabetes from 17 countries, adolescents were found to have higher HbA1c levels than younger children, and fewer (29 versus 41%) could be considered in "good" metabolic control defined by HbA1c levels <8%[3]. Furthermore, in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), the adolescents achieved HbA1c levels that were, on average, 1% higher than those in the adults in both the conventional and intensive treatment cohorts[1]. Of note, in all of these studies, higher HbA1c levels were reported even though the teens were receiving a higher insulin dosage (in units/kg) than prepubertal or adult subjects[1,3].

This article explores the biologic/physiologic and psychologic/psychosocial factors that may account for rising HbA1c levels during adolescence. We conclude that insulin resistance of puberty is an important factor which contributes to, and is a consequence of, poor metabolic control.

NORMAL ADOLESCENCE

During adolescence there is rapid physical, emotional and psychological growth. Teens move from complete dependence on parents to a more independent lifestyle. This occurs on the background of major changes in the hormonal mediators of puberty, i.e. activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and amplification of the GH-IGF-I axis.

Teens with type 1 diabetes face additional challenges: they must acquire the knowledge and skills to take over their own diabetes care, specifically administration of insulin injections, monitoring of blood glucose levels, insulin dose adjustment, avoidance or treatment of hypoglycemic episodes and meal planning. Adolescence is the time when specific psychologic stresses emerge, such as weight and shape concerns that may, in teenage girls, develop into full-blown eating disorders. It is also the time of emergence of risk-taking behaviours such as experimentation with tobacco, alcohol and drugs.

The hormonal changes of puberty may impact negatively on diabetes control. Historically, diabetes health care professionals have presumed that the deteriorating metabolic control during puberty is largely the result of the psychosocial upheaval and noncompliance with self-care routines that accompanies adolescence. However, there is good evidence that the insulin resistance of puberty contributes significantly to this metabolic deterioration. We believe that there is a complex interplay between physiologic and psychosocial factors that make excellent glycemic control difficult, but not impossible, for adolescents with type 1 diabetes.

"Biologic" factor: Insulin resistance of puberty

Type 1 diabetes in adolescents is often characterized by higher HbA1c levels, higher insulin dose requirements and the potential for excessive weight gain (perhaps more so in the girls than boys)[1-5]. This triad of findings suggests that the administered insulin is less effective in maintaining glycemic control (i.e. insulin resistance), but does allow normal growth and sometimes excessive weight gain (i.e. normal anabolic effect of insulin during puberty). This results from dysfunction of a usually adaptive process (i.e. the normal insulin resistance of puberty) due to the presence of diabetes.

Insulin resistance is a component of normal puberty. Moran and colleagues performed euglycemic- hyperinsulinemic clamp studies on 357 nondiabetic children at various stages of puberty and found that insulin sensitivity decreased significantly in early to mid-puberty, improving again with the completion of sexual maturation[6]. The maximal decrease in insulin sensitivity was about 20% in mid-puberty and at all stages of puberty, girls were more insulin resistant than boys[6].

Amiel and Bloch and their colleagues studied prepubertal, pubertal children and adults with and without type 1 diabetes using the euglycemic-hyperinsulinemic clamp[7,8]. In both studies, puberty was associated with decreased insulin sensitivity compared to both the prepubertal and adult subjects. Of note, the subjects with diabetes showed a 33-42% lower insulin sensitivity at all ages compared to their non-diabetic peers[7]. In another, slightly larger study matching for BMI, pubertal stage and glycemic control, Arslanian et al found a 43% decrease in the insulin-mediated glucose utilization rate in 15 female adolescents with type

1 diabetes compared to 12 male counterparts[9]. Thus, the normal insulin resistance of puberty appears to be exaggerated to a greater degree in the teen with type 1 diabetes and perhaps more so, in females.

The insulin resistance of puberty in nondiabetic children is a normal physiologic regulator of the pubertal growth spurt and is likely an evolutionary adaptive response. Increased activity of the GH-IGF-1 axis and possibly, increased secretion of sex steroids, during puberty may account for decreased insulin-mediated glucose uptake[8,10-12]. Nondiabetic teens do not develop hyperglycemia as they are able to increase insulin secretion sufficiently to overcome the resistance[13]. Caprio and colleagues demonstrated that the insulin resistance of puberty relates only to the effects of insulin on glucose regulation and not to its effects on protein synthesis and lipogenesis[14]. The specificity of the effects of insulin resistance on glycemia and the resulting relative hyperinsulinemia provide an adaptive, growth promoting, anabolic effect during puberty.

In type 1 diabetes, the insulin resistance of puberty increases insulin requirements, more so in girls than in boys[3]. The result of this is greater peripheral hyperinsulinemia and more protein and lipid deposition. This accounts for the more rapid weight gain and higher body mass index in teens with type 1 diabetes compared to their peers.

Chronic hyperglycemia also decreases insulin dependent glucose uptake in peripheral tissues and may be a consequence of noncompliance with one or more of the important aspects of the diabetes treatment regimen[15]. Thus, the interplay of psychosocial disturbance and physiologic events will lead to hyperglycemia, exaggerated insulin resistance and deterioration in metabolic control.

Psychosocial factors

Many studies have examined family functioning, coping abilities and levels of anxiety and depression in teens with diabetes. In addition, the frequency and severity of disordered eating patterns and substance abuse in this population has led to recognition of how these behaviours might impact on metabolic control.

Impact of chronic disease

Kovacs and her colleagues, followed a cohort of children from the onset of their diabetes[16]. They reported that 45% of the group had a period of "pervasive noncompliance" during adolescence. This was defined as noncompliance with at least two of the three cornerstones of diabetes management, namely insulin injections, self-monitoring routines and meal planning. Furthermore, noncompliance during adolescence was highly predictive of major psychiatric disorder (affective disorder, conduct/substance abuse disorder or anxiety disorder) during early adulthood[16].

Jacobson et al also studied psychological adjustment to diabetes. At 10 year follow-up, diabetic subjects reported lower perceived competence and self-esteem which may predispose them to risk for future depression or adaptation difficulties[17]. A prospective 2-year study of newly diagnosed children and adolescents with diabetes showed an increased risk of depression at study end, as compared to a nondiabetic, age-matched, healthy control group[18].

Family functioning and autonomy issues

A review of more than 30 studies on social support and health outcomes of adolescents with type 1 diabetes found that supportive, cohesive families with low levels of conflict were more likely to have adolescents with strong adherence and good metabolic control than families without such cohesion[19]. A four year longitudinal study examined family milieu and diabetes control at various time points also confirmed that strong family cohesion can help protect the young adolescent from poor glycemic control[20]. At 10 year follow up, these same authors found that patients with irregular clinic follow up in the first few years after diagnosis were most likely to experience poor metabolic control, episodes of ketoacidosis and retinopathy[21]. In addition, families with irregular follow up were more disadvantaged in terms of social or demographic markers and had increased parental separation/divorce.

Eating disorders in adolescent females with type 1 diabetes

We believe that there is evidence to support the notion that specific features of diabetes and/or its management may lower the threshold for expression of eating disturbances in teenage girls:

1) There is often rapid weight gain following the initiation of insulin treatment and increased weight as a consequence of improved metabolic control[1]; 2) Dietary restraint is an integral part of diabetes management; and 3) Insulin omission or dose manipulation is a unique method of weight control through induced glycosuria[22].

Although results from smaller studies are inconclusive, a recent large three-site study showed definitively that girls with diabetes have a two-fold greater risk of developing eating disorders than their non-diabetic peers[23]. Clinical diagnosis of eating disorders could be made in up to 10% of the teenage girls with diabetes compared to only 4% of their nondiabetic peers and an additional 7-15% of diabetic girls meet criteria for subclinical eating disorders[23-27]. Both overt and subclinical eating disordered behaviour may have a significant impact on metabolic control and diabetes-related complications.

The most common weight control behaviours in these girls include binge-eating (60-80% of adolescent females admit to binge eating) and intentional underdosing insulin in 12-40%[28-31].

There are important implications of these behaviours. HbA1c levels in diabetic girls with clinical and subclinical eating disorders have been shown to be consistently hig-

her than in those with normal eating behaviours[24,25,31,32]. Furthermore, 4 year longitudinal study from our centre documented that girls with persistent eating disorders maintained higher HbA1c levels compared to those without disordered eating behaviours (9.9% vs. 8.3%)[33]. In addition, those with eating disorders had a higher prevalence of retinopathy[33]. The association of eating disordered diabetics and microvascular complications has been confirmed by others[34,35].

Diabetes management

Other potential causes of poor metabolic control during adolescence relate to the technical aspects of insulin delivery. Inaccurate insulin measurement and insufficient mixing of NPH insulin occurs commonly[36,37]. As teens assume more responsibility for their own care, there is generally less supervision by parents and the possibility of dosing errors and using good injection technique may increase.

TREATMENT STRATEGIES

Psychosocial

Psychosocial interventions in teens with type 1 diabetes have been reported infrequently, and tend to look at short-term outcomes[38-40]. All have been group interventions based on frequent meetings over a period of a few months to discuss diabetes management, trouble-shoot common problems and provide a forum for support and guidance. A recent review of these interventions indicates that these studies have a small to medium sized beneficial effect on diabetes management[41]. The most effective interventions appear to be guided by theoretical principles that provide a rationale for the content of the intervention, along with outcome assessments[41].

A randomized, controlled study examined the effect of coping skills training (CST) in a group of adolescents embarking on intensive diabetes management (IDM)[42]. After 12 months, both control and CST groups had improved metabolic control, however, the group who received CST had an addition 1% decrease in HbA1c compared to the control IDM group with no increase in hypoglycemic episodes. In addition, the CST group scored significantly better on diabetes self-efficacy and quality of life scores.

There is very little information on effective treatment or prevention of eating disorders among young diabetic females. We compared a six-session group psychoeducational therapy to standard diabetes treatment and showed a significant improvement in eating attitudes and less dieting and binge eating episodes at the end of treatment[43]. These improvements were maintained at 6 and 12-month follow-up, however, there was no decrease in frequency of insulin omission for weight control or HbA1c. A case series reported 6 subjects who received cognitive behavioural treatment for bulimia nervosa, with minor modifications made for diabetes[26]. This series showed improvements in the eating habits and glycemic control in these patients.

Pharmacologic

Intensified diabetes management with multiple daily injections of insulin or use of insulin pumps, frequent blood glucose monitoring and careful nutritional planning has been shown to improve metabolic control and decrease the microvascular complications of diabetes in both adults and adolescents[44]. The Diabetes Control and Complications Trial enrolled 195 adolescents between the ages of 13 and 17 years[1]. Teens randomized to intensive therapy had significantly lower mean HbA1c levels than their conventionally treated counterparts (8.2 versus 9.8% respectively). However, HbA_{1c} in the adolescents were about 1% higher in both the conventional and intensive therapy groups compared to the adult subjects participating in the study[1].

Other pharmacologic strategies such as the use of IGF-1 or insulin sensitizing agents, such as metformin or thiazolidinediones, remain experimental, but warrant extensive analysis for both safety and efficacy in this group.

SUMMARY

Both psychosocial and physiologic factors contribute to the deterioration in metabolic control in the adolescent with diabetes. With the assumption of greater independence by these teens, there is more opportunity for decreased compliance with diabetes management. Family functioning also has a significant impact: those from families with high conflict level, weak cohesion, inadequate family structure and impaired communication are at greater risk for poor metabolic control. It is not clear if diabetic adolescents experience an increased frequency of depressive and anxiety disorders compared to their nondiabetic peers, however, there is good evidence that when a psychological disturbance is present, there is coexisting poor metabolic control.

There is a higher prevalence of clinical eating disorders in teenage girls with diabetes than in the general population. Insulin omission is a unique method of weight control.

A number of intervention strategies such as behavioural therapy using coping skills training, have been successful in the short term. Long term outcome studies are required to determine if these benefits are maintained. In young female diabetics with eating disorders, research strategies such as cognitive behaviour therapy are needed to determine if improvement in metabolic control can be achieved and maintained. Finally, newer treatment strategies, such as the use of metformin, and possibly other insulin sensitizing agents, such as the thiazoladinediones, may improve the insulin resistance of puberty. Improving insulin sensitivity may have beneficial effects on glycemic excursions, making it easier to adjust insulin, lower insulin doses, re-

duce the risk of unwanted weight gain, and improve metabolic control.

REFERENCES

1. Anonymous. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Journal of Pediatrics 1994; 125: 177-188.
2. Daneman D, Wolfson DH, Becker DJ, Drash AL. Factors affecting glycosylated hemoglobin values in children with insulin-dependent diabetes. Journal of Pediatrics 1981; 99: 847-853.
3. Mortensen HB, Hougaard P. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2,873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. The Hvidore Study Group on Childhood Diabetes. Diabetes Care 1997; 20: 714-720.
4. SSGCYD. Factors influencing glycemic control in young people with type 1 diabetes in Scotland. Diabetes Care 2001; 24: 239-244.
5. Komulainen J, Akerblom HK, Lounamaa R, Knip M. Prepubertal girls with insulin-dependent diabetes mellitus have higher exogenous insulin requirement than boys. Childhood Diabetes in Finland Study Group. European Journal of Pediatrics 1998; 157: 708-711.
6. Moran A, Steinberger, J, Hong CP, Prineas R, Luepker R, Sinaiko AR. Insulin Resistance During Puberty. Results From Clamp Studies in 357 Children. Diabetes 1999; 48: 2039-2044.
7. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor control in adolescents with diabetes. New England Journal of Medicine 1986; 315: 215-219.
8. Bloch Ca, Clemons P, Sperling MA. Puberty decreases insulin sensitivity. Journal of Pediatrics 1987; 110: 481-487.
9. Arslanian SA, Heil Bv, Becker Dj, Drash Al. Sexual dimorphism in insulin sensitivity in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1991; 72: 920-926.
10. Edge JA, Dunger DB, Matthews DR, Gilbert JP, Smith CP. Increased overnight growth hormone concentrations in diabetic compared with normal adolescents. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1990; 71: 1356-1362.
11. Rose SR, Municchi G, Barnes KM, Kamp GA, Uriarte MM, Ross JL, Cassorla F, Cutler GB, Jr. Spontaneous growth hormone secretion increases during puberty in normal girls and boys. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1991; 73: 428-435.
12. Tapanainen P, Kaar ML, Leppaluoto J, Huttunen NP, Knip M. Normal stimulated growth hormone secretion but low peripheral levels of insulin-like growth factor I in prepubertal children with insulin-dependent diabetes mellitus. Acta Paediatrica 1995; 84: 646-650.
13. Caprio S, Plewe G, Diamond MP, Simonson DC, Boulware SD, Sherwin RS, Tamborlane WV. Increased insulin secretion in puberty: a compensatory response to reductions in insulin sensitivity. Journal of Pediatrics 1989; 114: 963-967.
14. Caprio S. Insulin: the other anabolic hormone of puberty. Acta Paediatrica 1999; Supplement 88: 84-87.
15. Yki-Jarvinen H, Helve E, Koivisto VA. Hyperglycemia decreases glucose uptake in type I diabetes. Diabetes 1987; 36: 892-896.
16. Kovacs M, Goldston D, Obrosky DS, Iyengar S. Prevalence and predictors of pervasive noncompliance with medical treatment among youths with insulin-dependent diabetes mellitus. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry 1992; 31: 1112-1119.
17. Jacobson AM, Hauser ST, Willett JB, Wolfsdorf JI, Dvorak R, Herman L, de Groot M. Psychological adjustment to IDDM: 10-year follow-up of an onset cohort of child and adolescent patients. Diabetes Care 1997; 20: 811-818.
18. Grey M, Cameron ME, Lipman TH, Thurber FW. Psychosocial status of children with diabetes in the first 2 years after diagnosis. Diabetes Care 1995; 18: 1330-1336.
19. Burroughs TE, Harris MA, Pontious SL, Santiago JV. Research on social support in adolescents with IDDM: a critical review. Diabetes Educator 1997; 23: 438-448.
20. Hauser ST, Jacobson AM, Lavori P, Wolfsdorf JI, Herskowitz RD, JE, Bliss R, Wertlieb D, Stein J. Adherence among children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus over a four-year longitudinal follow-up: II. Immediate and long-term linkages with the family milieu. Journal of Pediatric Psychology 1990; 15: 527-542.
21. Jacobson AM, Hauser ST, Willett J, Wolfsdorf JI, Herman L. Consequences of irregular versus continuous medical follow-up in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. Journal of Pediatrics 1997; 131: 727-733.
22. Daneman D, Olmsted M, Rydall A, Maharaj S, Rodin G. Eating disorders in young women with type 1 diabetes. Prevalence, and prevention. Hormone Research 1998; 1: 79-86.
23. Jones J, Daneman D, Olmsted M, Rodin G. Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: Cross-sectional study. British Medical Journal 2000; 320: 1563-1566.
24. Affenito SG, Backstrand JR, Welch GW, Lammi-Keefe CJ, Rodriguez NR, Adams CH. Subclinical and clinical eating disorders in IDDM negatively affect metabolic control. Diabetes Care 1997; 20: 182-184.
25. Fairburn CG, Peveler RC, Davies B, Mann JI, Mayou RA. Eating disorders in young adults with insulin dependent diabetes a controlled study. BMJ 1991; 303: 17-20.
26. Peveler RC, Fairburn CG, Boller I, Dunger D. Eating disorders in adolescents with IDDM. A controlled study. Diabetes Care 1992; 15: 1356-1360.
27. Vila G, Nollet-Clemencon C, Vera L, Crosnier H, Robert JJ, Mouren-Simeoni MC. Etude des troubles des conduites alimentaires dans une population d'adolescentes souffrant de diabete insulino-dependant. Canadian Journal of Psychiatry Revue Canadienne de Psychiatrie 1993; 38: 606-610.
28. Biggs MM, Basco MR, Patterson G, Raskin P. Insulin withholding for weight control in women with diabetes. Diabetes Care 1994; 17: 1186-1189.
29. Khan Y, Montgomery AM. Eating attitudes in young females with diabetes: insulin omission identifies a vulnerable subgroup. British Journal of Medical Psychology 1996; 69: 343-353.
30. Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer PA, Aponte JE, Jacobson AM, Cole. Insulin omission in women with IDDM. Diabetes Care 1994; 17: 1178-1185.
31. Rodin GM, Littlefield C, Murray M, Daneman D. Eating disorders and intentional insulin undertreatment in adolescent females with diabetes. Psychosomatics 1991; 32: 171-176.
32. Friedman S, Vila G, Timsit J, Boitard C, Mouren-Simeoni MC. Eating disorders and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM): relationships with glycaemic control and somatic complications. Acta Psychiatrica Scandinavica 1998; 97: 206-212.
33. Rydall AC, Olmsted MP, Devenyi RG, Daneman D. Disordered eating behaviours and microvascular complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. New England Journal of Medicine 1997; 336: 1849-1853.
34. Colas C, Tehobroutsky G. Eating disorders and retinal lesions in type 1 (insulin-dependent) diabetic women. Diabetologia 1991; 34: 288.

35. Steel JM, Young RJ, Lloyd GG, Clarke BF. Clinically apparent eating disorders in young diabetic women: with painful neuropathy and other complications. British Medical Journal 1987; 294: 859-862.

36. Lteif AN, Schwenk WF. Accuracy of pen injectors versus insulin syringes in children with type 1 diabetes. Diabetes Care 1999; 22: 137-140.

37. Jehle PM, Micheler C, Jehle DR, Breitig D, Boehm BO. Inadequate suspension of neutral protamine Hagendorn (NPH) insulin in pens. Lancet 1999; 354: 1604-1607.

38. Kaplan RM, Chadwick MW, Schimmel LE. Social learning intervention to promote metabolic control in type I diabetes mellitus: pilot experiment results. Diabetes Care 1985; 8: 152-155.

39. Massouh SR, Steele TM, Alseth ER, Diekmann JM. The effect of social learning intervention on metabolic control of insulin-dependent diabetes mellitus in adolescents. Diabetes Educator 1989; 15: 518-521.

40. Satin W, La Greca AM, Zigo MA, Skyler JS. Diabetes in adolescence: effects of multifamily group intervention and parent simulation of diabetes. Journal of Pediatric Psychology 1989; 14: 259-275.

41. Hampson SE, Skinner TC, Hart J, Storey L, Gage H, Foxcroft D, Kimber A, Cradock S, McEvilly EA. Behavioural Interventions for Adolescents with Type 1 Diabetes. How effective are they? Diabetes Care 2000; 23: 1416-1422.

42. Grey M, Boland EA, Davidson M, Li J, Tamborlane WV. Coping skills training for youth with diabetes mellitus has long-lasting effects on metabolic control and quality of life. Journal of Pediatrics 2000; 137: 107-113.

43. Olmsted M, Daneman D, Rydall A, Lawson M, Rodin G. The effects of psychoeducation on disturbed eating attitudes and behavior in young women with type 1 diabetes. 2001 (in press).

44. Anonymous. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. New England Journal of Medicine 1993; 329: 977-986.

Importancia del calcio en patología endocrinológica

E. Borrajo Guadarrama

Catedrático de Pediatría. Jefe del Servicio de Pediatría
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

INTRODUCCIÓN

Como señalaba Holland, hace mas de 35 años[1], la vida nació en el seno de los mares primitivos, y la individualidad se consiguió internalizando el océano. Los líquidos orgánicos, el "medio interno", de Claud Bernard, reproducía el medio ambiente. Cuando la vida dejó el agua de los mares y se internó en la tierra los seres vivos para evitar la desecación, tuvieron que defenderse mediante gruesas envoltura quitinosas (ricas en calcio), como la de los quelonios o los reptiles. El perfeccionamiento de los mecanismos "homeostáticos", mediante sistemas de canales iónicos y sistemas de bombeo que, con consumo de energía, permitían mantener concentraciones distintas a un lado y otro de la membrana, posibilitó independizarse de las variaciones que a lo largo de los siglos se producían en el medio ambiente, como ocurrió con el calcio. Finalmente, para levantarse sobre la corteza terrestre, permitiendo correr o volar sobre ella, como los mamíferos o las aves, se necesitó un endoesqueleto que mantuviera la forma constante, y al mismo tiempo, sirviera de anclaje para los tendones de los músculos. En todo lo expuesto el calcio ha jugado un papel un papel fundamental.

a) En primer lugar, en lo referente al "medio interno", los iónes cálcicos son esenciales para una amplia variedad de funciones biológicas que incluyen procesos extracelulares vitales, como la formación del hueso, ser cofactor de los factores II, VII, IX y X de la coagulación, e intervenir en la adhesión intercelular. Igualmente, procesos fundamentales intracelulares, como son la regulación del crecimiento y división celular, el acoplamiento hormona–respuesta, acoplamiento del estímulo eléctrico-respuesta en la contracción muscular, y en la liberación de neurotrasmisores. Por ello, los organismos terrestres de vida libre deben mantener la concentración del pool extracelular de calcio "casi-constante", con mínimas variaciones, en la especie humana alrededor de la media, los 10 mg/dL (2,5 mM/L). En el hombre un 40% del Ca plasmático está unido a proteínas, fundamentalmente a la albúmina (el 80-90% del ligado), y el 60% restante es ultrafiltrable, (por ello la disminución de 1 g/dL en la concentración de albúmina disminuye 1 mg/dL, el calcio sérico total). De este 60% del calcio ultrafiltrable, un 40% está ionizado, difusible, (4,8 mg/dL) y el 14% restante forma complejos con el fosfato o el citrato. El calcio ionizado (Ca^{2+}) es el elemento biológicamente activo y está en equilibrio con el Ca unido a proteínas, unión que varía con la concentración de hidrogeniones: la variación de 0,1 unidad en el pH supone un cambio del 10% en el Ca ionizado. La acidosis la eleva y la alcalosis lo disminuye.

De forma sintética, el Ca se absorbe en el intestino y se elimina por el riñón Lo cual supone que ambas magnitudes son equivalentes. Para mantener esta homeostasis existen diferentes y sutiles mecanismos cibernéticos, el conocimiento de alguno de los cuales es de reciente adquisición.

b) Por otra parte, el endoesqueleto de los mamíferos o las aves, está, en su casi totalidad, formado por sales fosfato-cálcicas, (cristales de hidroxiapatita y fosfato octacálcico, junto a complejos amorfos, como el fosfato cálcico, carbonato cálcico, etc). En contra de lo que cabría suponer el hueso es un órgano dinámico, capaz de un rápido turnover, y con un constante modelado y remodelado. El hueso representa un gran reservorio de Ca, (y de P y Mg), en contínuo equilibrio con el pool extra-celular de Ca, actuando de voluminoso tampón. Los procesos que afectan a este órgano y a la mineralización, constituyen las "enfermedades metabólicas óseas". De los 1.000 g de Ca que aproximadamente tiene un adulto el 99% está en el hueso y solo el 1% (unos 10 g), en los fluidos orgánicos. Esta proporción es la misma en todas las edades, pero, obviamente, son distintos el contenidos total de Ca y la mineralización del hueso, (en el lactante unos 400 mEq /kg peso corporal frente a los 950 mEq/Kg del adulto).

REGULACIÓN DEL Ca CORPORAL

Vamos a pasar breve revista a estos mecanismos, deteniéndonos en los aspectos mas actuales, aceptando que no es este el lugar para comentar las múltiples facetas de la patología, formas clínicas, diagnóstico o tratamiento (hipo-hiperparatiroidismos, raquitismos, osteoporosis, etc.,) que, por otra parte, se encuentran excelentemente recogidos en las últimas ediciones de los tratados de endocrinología, que acaban de aparecer en España[2,3], y otras de inmediata aparición[4]. Nos dedicaremos a comentar en este apartado algunos aspectos puntuales, cuya adquisición es mas reciente, y que, en algún caso, han marcado un hito en nuestros conocimientos, sobre la fisiología y fisiopatología del metabolismo de este metal.

Los principales reguladores de la homeostasis cálcica son la parathormona (PTH) y la vitamina D. El PTHrP ("PTH-related-peptide") y la calcitonina parecen ser primariamente importantes en la vida fetal. Veremos sucesivamente:

- La absorción del Ca, la importancia de la vitamina D y sus metabolitos polares, y, como tópico reciente, motivo todavía de controversias, los polimorfismos del receptor de la vitamina D.

- El sistema cibernético que mantiene "casi-constante" el nivel sérico de Ca^{2+}, regulado por el CARS ("Calcium-ion-sensing cell-surface receptor"), y su patología. A su estímulo responde la PTH actuando, a través de su receptor, sobre los riñones y otros tejidos.

- Finalmente, el "parathyroid hormone-related peptide" (PTHrP) y la calcitonina, que, como hemos adelantado, es de menor trascendencia en el control de la calcemia, en la vida postnatal.

Vitamina D

La cantidad de Ca en el organismo está regulada, fundamentalmente, por la absorción intestinal. La mayor parte (90%), se realiza a través del intestino delgado (íleon, yeyuno y duodeno, respectivamente 60, 20 y 10%), el resto por el cólon (8%) y el estómago (2%). La ingesta diaria recomendada es de 360 mg, en el primer semestre, 540 mg, el segundo, 800 mg durante la infancia, y de 1.200 mg durante la pubertad[5].

El calcio de la dieta se absorbe gracias a un mecanismo de transporte activo, mediado por un transportador (calbindinas fundamentalmente), jugando en todo ello un papel central la vitamina D, la cual comprende un grupo de esteroles con actividad fisiológica similar. No se trata de un nutriente estricto, dado su origen mixto, (endógeno y exógeno), y su metabolización a componentes activos. Por su origen y mecanismo de acción, se comportan como una hormona:

-El 7-Dehidrocolesterol presente en el citoplasma de células de dermis y epidermis, y que, mediante la radiación ultravioleta (290-320 nm), se convierte en vitamina D_3 (colecalciferol).

- La alimentación es también fuente de vitamina D_3 de origen animal y de vitamina D_2 (ergosterol) de origen vegetal, que acaba también, en vitamina D_3. No existe control limitante a la absorción intestinal de estas vitaminas. Para la absorción intestinal son necesarias las sales biliares.

La vitamina D_3 sérica se transporta, ligada a una proteína, DBP ("vitamina D-binding-protein"), llegando al hígado, donde sufre una primera hidroxilación: 25-hidroxi-colecalciferol, o calcidiol (25-OHD). En ello intervienen dos hidroxilasas, una microsomial y otra mitocondrial, ambas dependientes del citocromo p^{450} monooxigenasa. La segunda no es específica de la vitamina D y tiene menos afinidad que la microsomial, pero, a diferencia de esta, no es retroinhibida por el producto resultante (lo cual representa un cierto mecanismo de control en la primera vía), por lo que ante grandes dosis de vitamina D (intoxicación), continúa hidroxilándose.

La forma hormonal de la vitamina D_3 es la 1-25-dihidroxi-colecalciferol o calcitriol ($1,25(OH)_2D$), a la que se llega tras sufrir otra hidroxilación en el riñón. Es el metabolito mas potente, hallándose en la circulación a nivel de pg./mL. La 1-α-hidroxilasa renal, es el paso limitante de toda la vía metabólica, se activa por los niveles séricos disminuidos de Ca^{2+} y fosfato, o elevados de la PTH, (en respuesta a la hipocalcemia). La enzima se encuentra en el interior de la membrana mitocondrial de las células del túbulo proximal. El papel de otros metabolitos como el 24,25 D, no está claro, pero ciertamente es el camino para la degradación metabólica en forma de 1,24,25,D (ác. calcitricico), hidrosoluble, y eliminable por orina y heces. Todos los metabolitos de la vitamina D se trasportan ligados a la DBP.

El metabolito más abundante de vitmina D, y más útil para informarnos acerca del estado de replección de vitamina D, es el 25OHD (< de 12 ng/mL, puede diagnosticar un "raquitismo sutil", el mas común en nuestro ambiente, V.N 20-80 ng/mL), siendo también útil en el diagnóstico de la hipervitaminosis. Por su parte las concentraciones plasmáticas de $1,25(OH)_2D$, dan una información mas precisa de la replección o necesidades del Ca y P en relación con la ingesta. Su elevación (> de 70 pg/mL), se presenta en casos de raquitismo carencial inveterado[6].

Las tasas de los valores plasmáticos normales de los metabolitos de la Vitamina D figuran en la tabla 1[7].

TABLA 1. **Valores normales de metabolitos de la vitamina D**

Metabolito	Valor plasmático
Vitamina D_2	1-2 ng/mL
Vitamina D_3	1-2 ng/mL
$25(OH)D_2$	4-10 ng/mL
$25(OH)D_3$	12-40 ng/mL
25(OH)D total	15-50 ng/mL
$24\text{-}25(OH)_2D$	1-4 ng/mL
$1.25(OH)_2D$	
Lactancia	70-100 pg/mL
Infancia	30-50 pg/mL
Adolescencia	40-80 pg/mL
Edad adulta	20-35 pg/mL

Chesney RW 20006

Funciones endocrinas clásicas de la vitamina D

El papel fundamental del metabolito activo de la vitamina D es mantener el ambiente calcio-fosfórico adecuado en el líquido extracelular para promover la calcificación del cartílago epifisario de los condrocitos neoformados, para ello facilita la absorción intestinal de Ca y, hasta cierto punto de P, regulando, asimismo, el nivel de fosfatasa alcalina necesario para esta aposición. Sus órganos diana son por ello el intestino y el hueso.

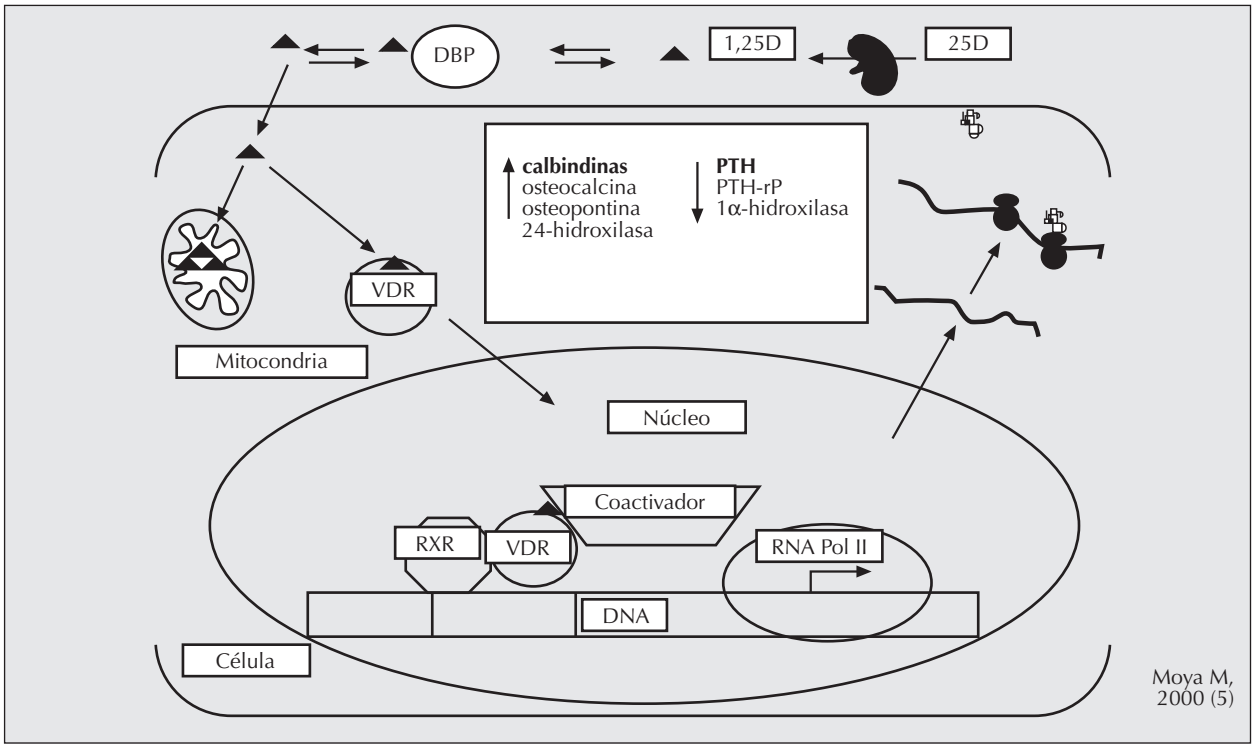


Figura 1. Acciones del $1,25\ OH_2$, mediados por su receptor específico VDR.

Receptores de la vitamina D. El $1,25(OH)_2$ D, se comporta como una hormona esteroidea. Tras su síntesis renal se trasporta unido a la DBP, hasta las células diana (fundamentalmente hueso e intestino), donde se une a un receptor específico (VDR) de alta afinidad, miembro de los receptores nucleres, con cierta homología con los receptores de estrógenos y progestrerona. El complejo VDR-1,25D, forma un heterodímero, con el receptor para el retinoide X (XRX), que se une al DNA específico, gen que, mediante la acción de una serie de coactivadores, regulará la síntesis de ADN, la traducción de mARN específicos (activando la polimerasa II) y, en última instancia la síntesis de una serie de proteínas, de entre las cuales las mas importantes son la calbindinas (varias, de diferentes p.m.) que permiten la absorción del Ca a través del enterocito. En otras células diana como las paratiroidea o la renales, disminuye respectivamente la síntesis de PTH y de 1-α-hidroxilasa renal (y con ello se autoregula la síntesis de 1,25D) (figura 1)[8].

Existen otros mecanismos rápidos estimulantes de la absorción de calcio, presumiblemente por mecanismos no genómicos, quizá a través de un modificación directa de los fosfolípidos de las membranas de los enterocitos, con flujo de iones de Ca, vía trans e intracelular[9].

El efecto predominante sobre el hueso es aumentar la resorción ósea, probablemente independientemente de los efectos directos sobre el osteoclasto. El efecto neto de estas acciones es, como hemos dicho, elevar el Ca sérico y hasta cierto punto el P.

Acciones "no clásicas" de la vitamina D[8]

Dado que los receptores para la vitamina D se han identificado en múltiples tejidos, se le presupone otras muchas acciones, algunas ya mencionadas, como regular la síntesis de PTH, y de 1-α-hidroxilasa renal, junto a otras como intervenir directamente sobre los osteoblastos (facilitando la síntesis de proteínas como la osteocalcina y osteopontina), estimular la diferenciación de los osteoblastos, y facilitar, probablemente, la reabsoción de Ca y P a nivel renal etc. Al mismo tiempo de inhibir la 1-α-hidroxilación, estimula la 24-hidroxilación, con lo cual se inhibe su propia síntesis, y se facilita su metabolización inactivante.

Pero su acción mas característica es, repetimos, la mineralización del hueso en crecimiento, una alteración de esta función conduce al raquitismo, resultante de una defectuosa mineralización de la matriz del cartílago epifisario. El osteoide no calcificado da lugar a la característica metáfisis raquítica. Remitimos al lector interesado a alguna de las revisiones citadas, que sobre el tema se han realizado recientemente[2-4].

Solamente sintetizaremos que a estos procesos se puede llegar por interferencia de cualquiera de los mecanismos que hemos mencionado (figura 2[8] y tabla 2).

Polimorfismos en el receptor de la vitamina D

VDRGP, ("VDR gen polymorphism"). El gen del receptor de la vitamina D (VDR), está situado en el cromosoma 12 (q^{13-14}), posee 11 exones[10], los tres primeros (IA, IB, IC) codifican la región no traducida 5'UTR, los 8 restantes van

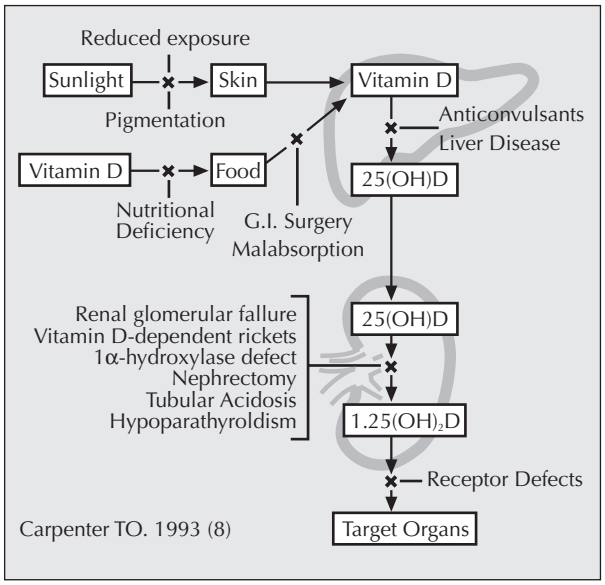


Figura 2. Alteraciones del metabolismo de la vitamina D.

ordenados del II al IX. Se han descrito diversos polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP), en los exones II y IX y en el intrón VIII.

Para el estudio del exón II se ha utilizado el enzima de restricción Fok I. Al estar situados en este exón los codones que inician la traducción del código, se originan dos variantes polimórficas del receptor, una corta de 424 aa (F o M4), y otra larga de 427 aa (f o M1). En el intrón VIII, se encuentran los sitios para dos enzimas de restricción la Bsm I (genotipos BB, Bb y bb), y Apa I (genotipos AA, Aa, y aa). Recientemente se ha descrito un nuevo polimorfismo en este mismo intrón, el Tru9 I, un alelo que ha podido pasar desapercibido, al estar situado en el primer punto de unión de los "primers" utilizados originalmente para genotipar los fragmentos de restricción Bsm I. Está situado a + 443 pb del final del exón VIII (12). Su importancia está por definir. Finalmente, en el exón IX actúa la enzima Taq I, detectando-se en el codón 352 un cambio silente (genotipos TT,Tt y tt). Un resumen de ello se recoge en la tabla 3.

La importancia y el significado de estos polimorfismos en el VDR, es motivo de investigación en el momento actual. En primer lugar, existen bastantes trabajos en los que se demuestra que la relación entre los VDRGP, y la densidad mineral ósea es, por lo menos, débil[13-15]. Sin embargo, y a pesar de estas opiniones, el meta-análisis de 75 artículos aparecidos antes de 1997, demuestra una asociación con alto nivel de confianza entre VDRGP, y la densidad mineral ósea, efecto que no se interfiere por la heterogenicidad genética ni factores no-genéticos, cuando se analizan los factores concurrentes en los resultados "positivos"[16]. Estos factores concurrentes obligan a estudiar grupos, según consideremos el sexo, la iniciación o no de la menopausia, la inclusión o no de individuos osteoporóticos, el lugar donde se realiza la densitometría, y, sobre todo, porque no todos los polimorfismos descritos tienen el mismo significado. Por ejemplo, los distintos genotipos de los fragmentos Bsm I del intrón VIII, no parecen guardar correlación con la densitometría ósea en distintos estudios[13-15]. Sin embargo los polimorfismos Fok I, del exón II, que, como hemos señalado, determina receptores con distinto nº de aminoácidos, si que parecen modificar la afinidad del receptor por el $1,25\ (OH)_2\ D$[17], y su reflejo en la osificación.

Se ha demostrado la interacción con otros factores que regulan el metabolismo del Ca. Por ejemplo, existe una interacción entre la acción de la vitamina D y la respuesta del metabolismo óseo al ejercicio, que varía con los polimorfismos Fok I, incrementándose la "up-regulation" en los portadores del alelo f y no los del F[18]. Otro ejemplo, en relación con la predisposición genética a la osteoporosis: la ausencia del sitio de restricción para el Fok I (F o M4), en la que faltan los 3 primeros aminoácidos del VDR, hace que el receptor interactúe mas eficientemente con el fac-

TABLA 2. **Variantes clínicas de raquitismo**

I. Raquitismos calciopénicos:

Déficit nutricional de Ca (Suráfrica, Bélgica).

Vitamina D deficiencia:

- Raquitismo carencial (déficit alimentario de Vitamina D, falta de sol, etc.).
- Deficiente absorción intestinal (celiaquía, s. intestino corto, F-Q, déficit de sales biliares por atresia vías biliares, etc).

Pérdida acelerada de vitamina D:

- Incremento de su metabolización (anticonvulsivantes, rifampicina, glutetimida).
- Recirculación enterohepática alterada

Falta de 25-hidroxilación,

- hepatopatía
- isoniazida
- ¿mutación gen de la 25-hidroxilasa? Casella et al. 1994[9]

Falta de 1-α-hidroxilación.

- insuficiencia renal crónica –osteodistrofia renal-, nefrectomía.
- Ketoconazol
- Osteomalacia oncogénica
- Raquitismo "vitamin D-dependiente" tipo I (déficit congénito de 1-α-hidroxilasa renal).

Resistencia del órgano diana:

- Raquitismo "vitamin D-dependiente tipo II" (mutación del VDR)
- Fenitoina

II. Raquitismos hipofosfatémicos (sin hipoparatiroidismo secundario)

Hipofosfatemias familiares (genéticas primarias)

- Raquitismo hipofosfatémico familiar ligado a X.
- Síndrome de Fanconi (cistinosis, s.de Loewe, metales pesados etc.)

- Hipofosfatemia oncogénica.

tor de transcripción IIB, o, en otras palabras, el genotipo fVDR si que está asociado a menor actividad y, con ello menor densidad ósea[19]. Esta interacción entre distintos factores, puede explicar los resultados aparentemente contradictorios, que estamos comentando. Un ejemplo final muy claro, e interesante, es la interacción gen con gen. Hemos mencionado varias veces que las distintas isoformas de los fragmentos de restricción VDR Bsm I, no están asociadas a diferencias en la densidad mineral ósea; pero ello, si se evalúan aisladamente. Se han demostrado influencias entre los distintos genotipos de los receptores de vitamina D (VDR Bsm I) y genotipos del receptor de estrógenos (ER): las mujeres con la combinación (-/-) PvII ER y bb VDR presentan una media muy alta de densidad mineral ósea, mientras la combinación (-/-)PvII ER con BBVDR, tienen niveles significativamente mas bajos[20]. Estos datos sugieren que variaciones genéticas del locus ER en relación con el VDR, si que tienen influencia en la obtención y mantenimiento de la masa ósea en mujeres jóvenes[20].

El papel de los polimorfismos en la masa ósea se pone mas de manifiesto cuando existen otros factores desfavorables que pueden interferir la aposición cálcica, por ejemplo el genotipo BB en pacientes hemodializados parece contribuir a la mayor o menor severidad del hiperparatiroidismo secundario, por un mecanismo relacionado con la fosfatemia[21]. En Nigeria el déficit de vitamina D es raro, sin embargo hay raquitismo por déficit alimentario de calcio. Es frecuente demostrar una asociación familiar. Estudiando los distintos genotipos determinados por la presencia o ausencia de puntos de actuación de los enzimas de restricción conocidos, Bsm I, Apa I, Taq I y Fok I, se demuestra que la presencia del alelo F (y ninguno de los demas, ni sus combinaciones), está asociado a la mayor presencia de raquitismo[22].

Los receptores para la vitamina D, como hemos señalado, se han descrito en múltiples tejidos, por lo cual sus funciones deben suponerse múltiples y no todas conocidas, de ahí que se haya sugerido su participación en procesos cuya contribución patogénica no es fácil de explicar. Citaremos, como ejemplo, la diabetes. En un reciente estudio[23], se han analizado 157 diabéticos tipo 1, frente a 248 controles, determinando anticuerpos ICA y tasas de ác. glutámico decarboxilasa (GAD), correlacionádolo con los polimorfismos de tres enzimas de restricción para el VDR (Bsm I, Apa I y Taq I). Las diferentes frecuencias de todos los alelos de los polimorfismos están asociados a diabetes, excepto los de Taq I, pero solo en los polimorfismos Bsm I, fue significativa esta asociación. Hacen falta futuros estudios funcionales para establecer su papel en la patogenia de la enfermedad.

Polimorfismos de vitamina D y talla corta

Para terminar este apartado, comentaremos uno de los aspectos mas interesantes y de gran interés pediátrico, cual es la posible relación entre los polimorfismos del VDR y el crecimiento, mas concretamente la talla corta. Es sabido que la vitamina D deficiencia o vitamina D resistencia, está asociado a talla extremadamente corta, lo cual se corrige con el tratamiento de vitamina D, excepto cuando hay severa resistencia. También hemos mencionado que uno de los papeles de la 1,25 D_3 en el cartílago de crecimiento es regular la diferenciación y proliferación de los condrocitos. No es de extrañar por ello que diferentes investigaciones se hayan polarizado en el estudio de los polimorfismos del VDR, en relación con este problema.

TABLA 3. **Estudio de los polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción**

Situación del polimorfismo	Enzima de restricción	Genotipos
Exón II	Fok I	FF, Ff, ff
Intrón VIII	Bsm I Apa I	BB, Bb, bb AA, Aa, aa
Exón IX	Taq I	TT, Tt, tt

Los polimorfismos de exón 2 del gen VDR, estudiado con Fok I predicen en el niño en crecimiento la mayor o menor absorción de Ca, de tal forma que en un estudio en este sentido los homocigotos FF tenían un 45.5% mas de absorción que los ff y un 17% mas que los heterocigotos Ff[24]. El genotipo tt del polimorfismo Taq I, se asocia con mayor peso al año de vida (25). Es sabido que el exón 2 del VDR, posee los codones de inicio de la traducción, habiendo ya comentado que existen dos polimorfismos para iniciar esta traducción. Los individuos con el polimorfismo de inicio ATG codifican una proteína VDR de 427-aa, mientras que el codón de inicio ACG codifica un VDR de 424-aa. La secuencia CGATG crea un sitio de restricción para la endonucleasa FokI (f), lo cual permite detectar polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción. Este polimorfismo del exón 2 es uno de los determinantes mas importantes de la talla adulta, al menos en la mujer japonesa, donde se realizó este estudio[26]. La importancia del diferente tamaño de estos receptores no está clara, pero parece que, a pesar de que la afinidad de ambos por la 1,25 D_3 es similar, su eficiencia no es la misma, siendo la variante mas larga hasta un 50% menos eficaz en la transactivación de ciertos genes mediada por la vitamina D[27].

Para terminar, en un estudio transversal y longitudinal Lorentzon M et al (2000)[28], demuestran la asociación de determinados polimorfismos con el peso al nacimiento, el crecimiento hasta la adolescencia y la talla final Los individuos con genotipo BB (del Bsm I en el intrón 8), son mas pequeños al nacimiento, crecen menos hasta la pubertad y al final tienen menos talla que los genotipos bB y bb. Si incluimos la talla media parental, el peso y talla al nacimiento y los alelos del VDR, se podía predecir hasta un 39% de la talla final y donde las variantes alélicas del VDR, aisladas, contribuyen hasta el 8% de todas la variaciones. Podemos concluir señalando que quizá en el futuro estos

estudios puedan permitir el sacar del "cajón de sastre" de las tallas cortas idiopáticas algunos casos para los que se pudiera encontrar una explicación.

El CARS ("Calcium-ion-sensing cell-surface receptor") y la PTH. Mecanismos reguladores de la homeostasis del Ca^{2+}.

El CARS

Si el mecanismo fundamental que regula la absorción del Ca, está ligado a la vitamina D, el mecanismo que regula la concentración sérica de Ca^{2+} se sabe desde antiguo que está encomendado básicamente a la PTH, regulando su eliminación renal y el intercambio del calcio sérico con el gran "pool" cálcico representado por el hueso. Que la PTH era sensible, por lo tanto, a la concentración sérica de Ca^{2+}, era evidente, pero hasta que en 1993 Brown EM et al. no clonaron y caracterizaron el receptor sensible al calcio, en paratiroides bovina, se desconocía su mecanismo de actuación[29]. El receptor clonado resultó también sensible a otros agonistas catiónicos, como el magnesio y el gadolinio, y otros nó iónicos, como la neomicina. La identificación del gen del receptor sensible al calcio (CARS), permitió localizar otros tejidos que expresaban esta proteína, aparte de las células paratiroideas: las células parafoliculares C-tiroideas, que secretan calcitonina, las células de la porción ascendente del asa de Henle, y otras células que no tienen nada que ver, al parecer, con la regulación cálcica, como células en el cerebro.

Mecanismo de acción. Se trata de un receptor de la numerosa familia de los receptores con siete dominios transmembrana, acoplados a una proteína G. El gen está situado en el brazo largo del cromosoma 3 (3q1.3), y codifica una proteína de 1.078 aa., la cual posee un gran dominio N-terminal extracelular de 600 aa, al que se une el Ca ionizado, con los 7 dominios transmembrana y un dominio intracelular carboxi-terminal. Es el primer receptor de este tipo cuyo ligando es un ion y no una molécula completa. La activación del receptor activa la proteína Gq lo cual provoca un aumento transitorio del segundo mensajero, el inositol-3-fosfato, liberando el Ca almacenado en el compartimento intracelular. El aumento de Ca citoplásmico frena la secreción de PTH en las células paratiroideas y bloquea la reabsoción renal de Ca.

En última instancia, y recopilando lo que llevamos dicho, del Ca^{2+} extracelular depende todo el manejo del Ca^{2+} por el hueso, riñones e intestino, como se aprecia en el esquema tomado de Brown EM et al. (1995)[30] (figura 3) (ver también mas adelante "La PTH y su receptor)". Antes de describirse el CARS, toda la fisiología de estas interacciones, se suponían mediadas, directa o indirectamente por la PTH. Efectivamente, la PTH ocupa una posición central del proceso, pero la presencia de receptores en el riñón, y las enseñanzas que nos han proporcionado las enfermedades originadas por mutaciones del gen del CARS, sugieren que gran parte de los mecanismos reabsortivos renales del calcio se deben a un efecto directo del Ca^{2+}, paratiroide-independiente, hecho que, si conocido desde hace algún tiempo[31], es ahora cuando tiene su explicación. Aclarando también otros fenómenos, como la diabetes insípida vasopresin-resistente que acompaña a la hipercalcemia. Específicamente, la hipocalcemia es detectada por los CARS a nivel renal, lo cual incrementa la reabsorción del Ca, tendente a corregir el desequilibrio. Además, a nivel de la nefona distal existen, junto a los receptores para el Ca^{2+}, re-

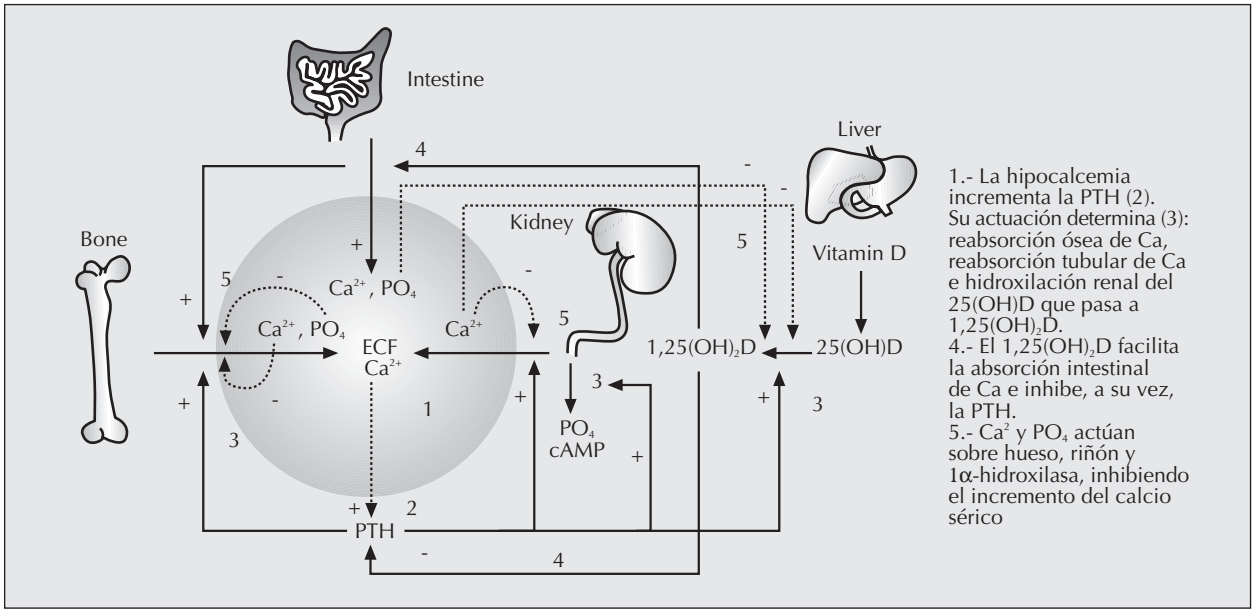


Figura 3. Sistema que regula la homeostasis extracelular del calcio (Brown EM et al. 1995)[29].

TABLA 4. **Enfermedades del CARS ("calcium-ion-sensing cell-surface receptor")**

Alteración del Ca	Enfermedad	Herencia	Tipo de mutación	Comentarios
Hipercalcemia	Hipercalcemia familiar benigna	Dominante	Pérdida de función	Casos familiares fenotípicamente idénticos no ligados a 3q
	Hiperparatiroideismo neonatal severo	Recesivo o esporádico	Pérdida de función	Mutaciones homocigóticas o heterocigóticas
Hipocalcemia	Hipocalcemia con hipocalciuria	Dominante	Ganancia de función	Antes considerada forma de hipoparatiroidismo

ceptores para la PTH, lo cual permite un efecto sinérgico de ambos receptores, y de sus mecanismos de acción, en orden a un mejor control renal de este ion.

Por otra parte, este receptor, el CARS, es de una relativa baja afinidad, lo cual le permite seguir manteniendo sensibilidad, ante concentraciones de Ca^{2+} superiores al rango fisiológico.

Enfermedades producidas por mutación del CARS. Se han descrito mutaciones activantes e inactivantes que, como señalábamos mas arriba, nos han permitido un mejor conocimiento del funcionamiento de este receptor. Sus principales características las recogemos en la tabla 4.

Mutaciones con pérdida de función. La hipercalcemia familiar benigna (HFB), fue descrita en 1972 por Foley et al[32]; forma de hipercalcemia bien tolerada, con herencia autosómica dominante, y muy poco frecuente. Cursa con hipocalciuria e hipermagnesemia. La hipocalciuria persiste a pesar de la paratiroidectomía, lo que sugiere la autonomía renal del proceso, la PTH es normal. El análisis genético demuestra que el rasgo de la enfermedad está ligado al 3q13, pero no en todos los casos, lo cual supone la existencia de otros locus[33]. El hiperparatiroidismo neonatal severo (HPNS), es un trastorno a menudo fatal, los pacientes muestran signos bioquímicos y radiológicos de hiperparatiroidismo importante. Las dos enfermedades se dan en la misma familia, lo que condujo a Marx et al[34], a pensar que la primera fuera la forma heterocigota, y la segunda la homocigótica de un rasgo común. Dadas las características de estos procesos, y una vez conocido el CARS, la investigación se dirigió a este receptor. Los estudios de Pollak et al, demostraron todas estas suposiciones, al describir las mutaciones de este gen en ambos procesos[35], la forma leve heterocigota (HFB) y homocigota en la neonatal grave. Sin embargo, las investigaciones de Pearce SH et al, contradicen estos hechos[36], al encontrar pacientes con hiperparatiroidismo neonatal severo, con mutaciones del CARS, tanto homo, como heterocigotas.

Mutaciones con ganancia de función. Son varias la enfermedades consecuencia de este tipo de mutaciones en receptortes acoplados a proteinas G (pubertad precoz gonadotropin-independiente en varones, el bocio nodular etc). Una mutación de este tipo conduce a la hipocalcemia con hipercalciuria autosómica dominante (HHAD). Pearce et al[37] demostraron un cierto número de mutaciones de este receptor con un incremento de sensibilidad al Ca^{2+} y otros ligandos agonistas.

Por último el descubrimiento de este receptor ha permitido la búsqueda de agentes calcimiméticos con fines terapéuticos, cuya importancia en el futuro para el tratamiento de los hiperparatiroidismos (síndromes MEN, niños dializados etc.) está por definir. Recientemente Coburn et al[38] ha recogido los ensayos clínicos con un ligando agonista artificial (NPS-R-658), que demuestra su actividad, a dosis en rango nanomolares, con resultados prometedores.

La PTH y su receptor

Como acabamos de ver (figura 2) la parathormona es el elemento central que el organismo posee para mantener la concentración extracelular de Ca^{2+}, dentro de los estrictos límites de normalidad. Sus órganos diana son el riñón y el hueso e, indirectamente (a través de la vitamina D), el intestino. La hipocalcemina determina un estímulo del CARS, y la secreción inmediata de PTH, por parte de las células de las glándulas paratiroideas. La PTH tiene una acción inmediata sobre el riñón estimulando la reabsorción de calcio en la porción gruesa ascendente del asa de Henle y el túbulo distal. Al propio tiempo se estimula la 1α-hidroxilasa renal convirtiendo el 25 (OH)D en 1,25 $(OH)_2D$, activando con ello la absorción intestinal de Ca. Un mecanismo mas lento es la movilización del calcio óseo, aumentando el nº y la actividad de los osteoclastos, células en las que no se han demostrado receptores de la PTH, lo que hace suponer que su mecanismo de acción no es directo sino mediada por substancia liberadas por los osteoblastos, cuando la PTH actúa sobre ellos.

El receptor de la PTH es, como el CARS, otro prototípico receptor ligado a la membrana celular, dependiente de una proteína G y que, tras la unión con su ligando activa el AMP-c como segundo mensajero, pertenece por ello, también, al amplio grupo de receptores con siete dominios hidrófobos transmembrana y bucles de unión intra y extra celulares. Ha sido clonado y su gen asignado al cromosoma 3p22-p21.1. El PTHrP es también ligando de este receptor, para alguna o todas sus funciones. Los receptores de PTH de hueso y riñón no son idénticos, con 591 y 585 aa. respectivamente, tienen 78% de identidad.

El sistema de transducción de la señal es el de la adelinato-ciclasa (receptor hormonal-proteínas G de acoplamiento-adenilatociclasa). El mecanismo de activación de la proteína G heterotrimérica inactiva ($\alpha GDP\beta\gamma$), se inicia con la activación del receptor por el ligando que interacciona con la subunidad α de la proteína G, induciendo cambios conformacionales y liberando el nucleótido GDP, lo que permite la unión del GTP. La unión del GTP al trímero produce la disociación del receptor y la liberación del nuevo heterodímero $\beta\gamma\alpha$ GtP. Con la hidrólisis del GTP unido a la subunidad α, debido a la actividad GTP-ásica intrínseca de la subunidad α, acaba la activación del efector. Las subunidades α activadas, pueden ser activadoras (α_s), o inhibidoras (α_i), de la adenilato ciclasa. La activación de la adenilato ciclasa, lleva consigo un incremento del AMP-c, y éste segunado mensajero regula la permeabilidad de los canales del Ca y, finalmente el incremento del Ca^{2+} citosólico. Otro mecanismo es la vía del fosfo-inositol (IP3), activado por la proteína Gq que estimula la liberación del Ca de las organelas al citosol.

El término "pseudohipoparatiroidismo" recoge diversos procesos en los que los tejidos muestran un grado variable de resistencia a la PTH. Aparte del clásico test de Ellsworth-Howard (respuesta a la PTH en términos de fosfaturia o cambios en la relación AMPc / creatinina), lo definitorio es la presencia de un hipoparatiroidismo clínico con PTH sérica alta. Son diferentes las alteraciones genéticas del sistema adenilato-ciclasa del receptor de la PTH:

- Tipo IA. Defecto genético, por una mutación[39], de la subunidad α de la proteína estimuladora de la unión del nucleótido guanina ($G_{s\alpha}$), cuyo gen se sitúa en el cromosoma 20q13.2. Se trata de un defecto celular generalizado, por lo que además de la resistencia a la PTH, hay resistencia de otros receptores (TSH, gonadotropinas, glucagón), acoplados a la proteína G. Presenta un fenotipo conocido, característico: talla corta, braquidactilia del 4º metacarpiano, facies redonda. etc. (osteodistrofia hereditaria de Albright). Se ha descrito asociada a pubertad precoz independiente de las gonadotropinas: a la temperatura corporal (37ºc), la proteína G mutada se degrada, pero a la temperatura de los testículos (33ºc), la mutación de G produce una activación del receptor de la LH y pubertad precoz).

- Tipo IB. Fenotipo normal, resistencia a la PTH, pero no a otras hormonas y con proteína G normal. La causa no está clara (¿anomalía del receptor?, ¿de la adenilciclasa?, ¿PTH bioinactiva?), posiblemente sea heterogénea.

- Tipo II. Se trata de un cuadro muy raro, que cursa con hipocalcemia, pero que difiere del tipo I en que el AMP-c urinario está elevado, tras el estímulo con PTH la fosfaturia no aumenta. Fenotipo normal. El defecto parece ser del AMP-c distal, pues generalmente está activado pero la célula no responde a la señal.

La calcitonina y el "parathyroid hormone-related peptide" (PTHrP)

La calcitonina es una hormona peptídica de 32 aa. sintetizada en las células C parafoliculares del tiroides (derivadas de la última bolsa branquial, la 5ª), desarrolladas al comienzo de la gestación. Pero también por otros tejidos (SNC, hipófisis, timo, pulmón etc.). Su gen se ha situado en el cromosoma 11p, muy cercano al de la PTH. Codifica tres péptidos: la CT, la catacalcina y otro péptido de 37 aa, el CGRP ("péptido relacionado genéticamente con la CT"). La expresión de cada mRNA, se debe al procesamiento alternativo del gen y depende de cada tejido: en las células parafoliculares predomina la CT y en el SNC el CGRP.

Su receptor, como el CARS o el de la PTH, pertenece a la superfamilia de receptores con 7 dominios transmembrana, ligado a proteína G y sistema adenilato-ciclasa, presenta 482 aa. De forma aguda, la calcitonina, disminuye el Ca^{2+} ionizado extracelular, mediante una inhibición de la resorción ósea, debido a una disminución del número y la actividad de los osteoclastos. Su papel en la especie humana, y, en general en los mamíferos, parece poco relevante, desde el momento en que la calcemia se mantiene en rangos de normalidad, tanto en su ausencia (atireosis), como cuando se segrega en cantidades excesivas (cardinoma medular de tiroides). Su papel en la vida prenatal y neonatal no está claro, habiéndose sugerido que la hipercalcitoninemia puede ser responsable de hipercalcemina neonatal.

El "parathyroid hormone-related peptide" (PTHrP). Buscando el factor responable de la hipercalcemia, con que cursan algunos tumores, (particularmente de mama, y de epitelio escamoso)[40], se aisló una proteína que estimulaba los receptores de PTH, produciendo AMP-c, pero en estos tejidos no se expresaba el gen de la PTH. Se trataba de una substancia similar, pero que no era PTH. Efectivamente su gen se ha clonado y se sitúa en el cromosoma 12p en situación análoga al de la PTH en el cromosoma 11. Los 13 aa. del extremo aminoterminal de la proteína son idénticos a la PTH, siendo los dos primeros claves para la activación de la adenilatociclasa. La porción 14-34, aunque distinta a la de la PTH, es fundamental para su unión al receptor.

Activa los receptores de PTH en las células renales y óseas, con acciones similares sobre el AMP-c urinario y sobre la 1α-hidroxilasa renal, sintetizando 1,25 $(OH)_2D$. Se produce en casi todas las células del organismo, y en todos los tejidos embrionarios, pareciendo ser necesaria para un normal desarrollo fetal. Las mutaciones inactivadoras del receptor PTH/PTHrP conduce a un trastorno óseo letal, la condrodisplasia de Blomstrad. El PTHrP parece ser fundamental para la transferencia materno fetal del calcio, requiriéndose unos 30 g, para la maduración normal del feto y su correcta osificación. Los altos niveles encontrados también en la leche, hacen suponer alguna acción en el lactante[41].

FINALMENTE, EL CALCIO, EL CRECIMIENTO Y LA EVOLUCIÓN

El crecimiento en longitud de los huesos largos, es el determinante último de la talla adulta, y crecer, en última instancia, es aponer sales cálcicas a la zona de osificación encondral del cartílago epifisario de crecimiento. La gran cantidad de calcio que se deposita en el esqueleto, -por término medio 1 kg. en el individuo adulto-, nos obliga a pensar si en alguna circunstancia la disponibilidad de este elemento pudiera ser un factor limitante del crecimiento. Tanto a nivel individual, (el hecho de que la juventud bebiera mas leche, a lo que parece se nos incita desde la pantalla en algunas películas americanas, ¿puede tener influencia en la talla adulta?), como colectivo, (a lo largo de la evolución, - y no hablamos de siglos, sino de eras,- la talla de la especie humana ha sufrido variaciones, ¿ha podido tener alguna influencia en ello, aparte de otros nutrientes, la biodisponibilidad del calcio?), ha sido motivo de estudio.

Aunque el raquitismo está ligado al déficit de vitamina D, el ingreso inadecuado de Ca en la dieta puede ser también un factor desencadenante: Niveles habitualmente bajos de ingesta de Ca del orden de 150 a 250 mg/día, está demostrado que produce alteraciones de la masa ósea en niños, y cuadros de raquitismo, tanto sutil –bioquímico-, como clínico. A nivel de bibliografía es sobradamente conocida la situación en Nigeria, donde a la falta de consumo lácteo, se unen la dietas ricas en maíz, con alto contenido en fitatos[42]), pero que también se ha descrito en países desarrollados (dietas macrobióticas, etc.)[43]. Ya hemos mencionado, que hay factores genéticos predisponentes, lo que explica el acúmulo familiar de casos en estos países. Los recientes estudios de polimorfismos en el VDR, son parte de la explicación genética del problema[22,24].

Pero, dejando a un lado estos casos de claro déficit de Ca en la dieta, que induce patología evidente, se han acumulado en las dos últimas décadas mucho estudios y experiencia sobre contenido mineral óseo (CMO) en la infancia. El reciente desarrollo de la absorciometría con doble haz de RX (DXA), ha hecho que se conozcan mejor los factores genéticos y ambientales que afectan a la adquisición de masa ósea en lactantes y niños, lo cual ha sido motivo de recientes revisiones[44]. Entre los factores genéticos que pueden afectar a la masa ósea y el crecimiento en longitud, figuran los que hacen referencia a la efectividad en el funcionamiento de diferentes receptores. Los principales genes que pueden jugar un papel son el VDG, el gen del receptor de estrógenos y el gen para el factor de crecimiento transformación $\beta 1$, TGF$\beta 1$, ("transforming growth factor $\beta 1$"). Para no ser reiterativos remitimos al lector a los comentarios hechos mas arriba, de aspectos como la influencia de los polimorfismos del gen VDR en la absorción intestinal de Ca y en la masa ósea en niños[24], en el crecimiento del lactante y en la masa ósea adulta[25], o su asociación con el peso al nacimiento, el crecimiento en la adolescencia y talla adulta[26,28]. También hemos mencionado la demostrada interacción entre genes, que puede modificar la expresión clínica, dependiendo de las diferentes coincidencias[29]. Todos estos aspectos pueden dar explicación a la documentada observación de las diferencias raciales[45]. Si la adquisición de masa ósea tiene una base genética, la interacción con los factores nutricionales ambientales y el estilo de vida, es importante.

Contando con la genética y el ambiente, cabe preguntarse si puede ser un factor beneficioso la suplementación de calcio en la dieta. En el último decenio se ha recogido mucha información acerca de la relación existente entre ingesta de calcio, y la acumulación de masa ósea y el crecimiento durante la niñez y adolescencia. El tema también ha sido motivo de recientes revisiones[46,47]. Varios estudios observacionales, aunque no todos, sugieren que un aumento en la ingesta de Ca estimularía una mayor ganancia de masa ósea. Bonjour J-P etal 1999[47], hacen una revisión del tema y añaden dos estudios consecutivos de este tipo, realizados por ellos. Estudian el contenido mineral óseo (CMO), la densidad mineral ósea (DMO), y el crecimiento longitudinal, en un grupo de 200 niños y niñas, evaluando la ingesta diaria de nutrientes, (2 registros diarios durante 5 días). Como grupo completo no hubo diferencias significativas, ni tampoco en el grupo que incluía los estadios P2 a P4 de Tanner, y tampoco las hubo separados por sexo. Sin embargo, en el estadio P1 (prepuberales) hubo correlación significativa entre ingesta de Ca, la DMO, la CMO y el aumento de talla, tanto como grupo, como separado por sexos. Como resumen podemos decir que, estudios observacionales, concluyen que en estadío prepuberal, la suplementación de Ca estimula la ganancia de masa ósea y está asociado a una influencia positiva sobre la talla. Con los métodos de medición actuales debemos señalar que el efecto sobre la masa ósea podría estar mediado, al menos en parte, por el aumento del tamaño del hueso y el crecimiento longitudinal. Como hemos señalado no todos los estudios encuentran resultados positivos, por ejemplo, el grupo de Lee WT[48], que lleva publicando anualmente sus resultados desde 1993, en un estudio observacional, no encuentra correlación entre la ingesta de calcio y la DMO de columna y radio. Tampoco con el ejercicio físico. Pero teniendo en cuenta las conclusiones del trabajo el trabajo anterior sobre la influencia de los estadios de Tanner, hemos de señalar que aquí se trataba de adolescentes.

De todas formas, en todos estos estudios no es fácil separar la influencia del mayor ingreso de proteínas y/o de energía, que suele acompañar al mayor ingreso de calcio. Para ello, se han llevado a cabo unos pocos estudios de intervención clínica, mediante la administración de suplementos de Ca. Estos mismos autores (Bonjour J-P etal 1999)[47], realizaron un estudio a doble ciego, con placebo, en 149 niñas de 7 a 9 años, (de los cuales 108 terminaron

el estudio). Idénticas proteínas y energía, con suplemento de 850 mg de Ca de la leche o placebo. Hubo un incremento de DMO y de la talla en el grupo suplementado con Ca. El incremento fue mas significativo en la niñas que consumían espontáneamente menos Ca (por bajo de 800mg/día), las cuales alcanzaron a las niñas consumidoras espontánea de niveles elevados de Ca. Los resultados obtenidos en columna lumbar y diáfisis femoral sugieren que el Ca podría estimular el crecimiento en longitud y el aumento de la sección transversal. Un año después del estudio todavía persistían los efectos. Las conclusiones de un estudio similar a largo plazo, realizado en China, efectuada por el otro grupo citado anteriormente (Lee WT et al)[48], con aporte suplementario de 300 mg de calcio/día, en niños de 7 años, encuentran resultados similares, pero a diferencia del anterior, seguidos 30 meses después, el efecto había desaparecido[49]. En vista de ello, la ganancia mineral tras el aporte suplementario cálcico, lo interpretan como una reducción transitoria de la tasa de "turn-over" del hueso.

Parece que, efectivamente, los suplementos de Ca inhiben la remodelación. La osteocalcina sérica, marcador de remodelado óseo disminuye al administrar suplementos de calcio[50], mecanismo que parece relacionado con inhibición de la PTH. Pero se sugiere otro efecto positivo sobre el modelado, ya que el Ca estimula in vitro la proliferación celular y la síntesis de ADN, acción mediada por los receptores celulares de Ca (CARS), sin excluir otros mecanismos, que expliquen el efecto estimulador de la proliferación osteoblástica, como podrían ser la síntesis de IGF-I[51], y diferentes hormonas calciotrópicas, incluido el PTHrP, que juega un gran papel en la diferenciación del cartílago a nivel de placa epifisaria[52].

Hay que tener en cuenta que la ingesta alimentaria de Ca se puede ver modificada por otros componentes de la alimentación, algunos conocidos desde antiguo, como los fitatos, en los que son ricos algunos cereales[53], o el elevado contenido de las agua en fluoruros[54], y otro de conocimiento mas reciente, como la demostración de que en niños, la mayor ingesta de Na incrementa significativamente la excreción urinaria de Ca, y que puede conducir a un menor depósito óseo[55]. En este sentido se conoce que la activación de la bomba del Na, con aumento de la actividad de la Na+/K+- ATP-asa, bloquea el incremento del calcio citosólico libre inducido por la GH en adipocito de rata, al interferir los canales del Ca voltaje-sensibles, bien por hiperpolarización de la membrana, o por interacciones desconocidas entre las bombas de Na y Ca[56].

Aporte alimentario cálcico y la evolución de la talla en la especie humana

Al inicio de este trabajo, hacíamos referencia al origen de la vida y la evolución. Para terminar esta revisión, volveremos al principio haciendo unos breves comentarios sobre este tema. Es sobradamente conocido efecto que tiene sobre la talla la mejoría de los factores socioeconómicos. La mejora en la alimentación supone un mayor ingreso de calorías y de proteínas, pero estudios bien documentados, acerca de la relación entre la evolución de estos factores y la talla, demuestran que el incremento en la ingesta de Ca es mucho mayor que la de los otros factores, lo cual ha llevado a considerar que el calcio per se pudiera jugar un papel en este bien conocido efecto promotor del crecimiento, afectando positivamente el modelado óseo e inhibiendo el remodelado, como acabamos de ver. Todo ello ha conducido a la hipótesis, formulada por diferentes autores[57-59] de que los ajustes en el tamaño de los huesos, que constatan los estudios paleontológicos, guardaría relación con la disponibilidad de la ingesta diaria de calcio, pudiendo representar un mecanismo adaptativo en el proceso de la evolución de la especie humana.

Los requerimientos de nutrientes en la especie humana fueron establecidos a lo largo de siglos de experiencia evolucionaria y la evidencia disponible indica que esta evolución se desarrolló, inicialmente, en un ambiente nutricional muy rico en calcio. El ejercicio y los patrones alimentarios de los humanos que vivieron hasta el final de la Edad de Piedra, como señalan Eaton y Nelson[58] se pue-

TABLA 5. **Evolución de la talla en los homínidos**

Bonjour J-P et al 1999[47]; Eaton Sb, Nelson SA 1991[58]; Styne DM, McHenry 1993[59]; Nickens, 1976[63].

	Talla media, cm		
	Hombre	Mujer	Edad fósil. Años
Australopithecus afarensis	151	105	3-4 millones
Australopithecus africanus	136	115	2,4-2,8 millones
Homo habilis	157	100	2-2,4 millones
Homo erectus	176	176	1,6 millones
Homo sapiens (África Oeste)	184	169	300.000
Homo sapiens (Europa)	184	167	100.000
Homo sapiens(Cro-Magnon)	177,2	165,7	30.000 (paleolítico)
Homo sapiens	168,9	156,3	10.000 (neolítico)
Homo sapiens (actual USA)	177	163	

de considerar un paradigma: El ingreso cálcico era el doble que en el hombre actual, y el ejercicio físico, en pueblos nómadas de cazadores, también era, obviamente, mucho mayor que el del hombre moderno. El estudio de los huesos fósiles que nos han llegado de este período sugiere que desarrollaron una masa ósea mucho mayor y que experimentaban menos pérdida de masa ósea relacionada con la edad, que los huesos de los humanos del siglo XXI.

La primitivas especies de homínidos, eran de muy corta estatura (*homo habilis* 2-2,4 millones de años)[60]. Pero la talla de sus sucesores, el *homo erectus*, 1,5 millones de años, eran como los hombres actuales[61] y durante todo el paleolítico permaneció constante: el hombre de Cro-Magnon medía, casi exactamente, la media actual[58]. Pero ya en el mesolítico la talla media empezó a declinar, llegando en el neolítico una disminución de entre 5,0-15,2 cm, por debajo de las tallas anteriores (tabla 5).

Se ha estudiado la alimentación de estos períodos. Hace 150 millones de años la mayor parte de los mamíferos que poblaban la tierra, nuestros antepasados, eran insectívoros, cuya riqueza en calcio es muy alta (124 mg/100 gr), localizado fundamentalmente en su exoesqueleto de quitina, y aunque en los grandes primates de hoy, la utilización de esta fuente es muy limitada, los actuales prosimios, como los lemúridos, aún se alimentan de insectos y pueden digerir quitina. Hace 50 millones de años los primates de aspecto moderno, nuestros antecesores más inmediatos, eran omnívoros, consumiendo insectos y otros invertebrados, pequeño número de vertebrados y, sobre todo, gran cantidad de fruta. Los monos actuales de gran peso, como los gorilas, con 150 kg de peso, deben consumir un 6-10% de su peso para satisfacer sus necesidades energéticas, puesto que siendo la dieta a base de vegetales fundamentalmente, con pocas calorías, necesitan ingerir grandes cantidades, lo que supone un gran aporte de calcio.

Referido ya a la especie humana, durante el alto paleolítico, en pueblos pre-agricultores y sin animales domésticos (que aparecieron hace ~10.000 a.), la base de la alimentación eran vegetales salvajes, pequeños animales, y ausencia de productos lácteos, (pasada la lactancia). En estas condiciones y remitiendo al lector interesado a artículos científicos especializados[58,62], sobre tipo de plantas que se podían consumir, animales, composición de los mismos, etc. se ha calculado la ingesta media diaria de calcio, en la Edad de Piedra, era ~1.800 mg/día. Incluso se han hecho estudios alternativos en diferentes situaciones de subsistencia. De todas formas, muy por encima de los 500-8000 mg/día del hombre actual.

El paleolítico tardío, entre 25.000 y 35.000 millones de años, puede considerase el último período en el que el colectivo humano interactúa con circunstancias bioambientales típicas de los períodos en los que originalmente se seleccionó la especie. A partir de entonces cambió la alimentación y el patrón de ejercicio. De nómada y cazador pasó a ser cultivador y sedentario. La revolución del neolítico llevó consigo el pasar de las plantas silvestres a las cultivadas, lo que conlleva una serie de circunstancias: menos proteínas, mucho menos calcio, alimentación rica en fibras y muchos fitatos (maíz, trigo), lo cual disminuyó notablemente su biodisponibilidad de calcio. La investigaciones antropológicas citadas, en las que tampoco podemos extendernos, sugieren que las fluctuaciones en la disponibilidad diaria de calcio ha jugado un gran papel, como mecanismo de adaptación, en la evolución secular de la talla[59,63], verificándose una disminución de la misma que, iniciada en el mesolítico, fue máxima como hemos visto en el período neolítico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Holland HD. The history of ocean water and its effect on the chemistry of the atmosphere. Proc Nat Acad Sci USA 1965; 53: 1173-1183.
2. Yeste D, Audí L Carrascosa A. Metabolismo fosfocálcico (I), (II) y (III). En: Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. 2ª ed. Argente J, Carrascosa A, Gracia R y Rodríguez F editores. Edit Doyma. Barcelona 2000. pp 1117-1182.
3. Prieto S. Hormonas calcitrópicas. Cap 81. en Tratado de Endocrinología Básica y Clínica. Tomo II. Tresguerres J. A, Aguilar E, Devesa J, Moreno B. Editores. 2000. Editorial Síntesis. Madrid. pp 1824-1864.
4. Moya M. Paratiroides y metabolismo fosfocálcico. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica. Pombo M. editor. 2ª edic.1997. Editorial Díaz de Santos. Madrid. pp. 621-71. Próxima edición: En prensa.
5. Adelman RD, Solhaug MJ. Capítulo 49. Calcio. En Nelson: Tratado de Pediatría. Mac Graw Hill-Interamericana. 2.000. 16 ed. Madrid. pp 217-219.
6. Moya M. Hipovitaminosis D en España. Monografía del Fondo Editorial de la FHOEMO. Capítulo 3. Rapado A y Díaz M editores. 2.000. pp 29-43.
7. Chesney R.W. Cap. 706. Osteopatías metabólicas, en Nelson Tratado de Pediatría. Mac Graw Hill-Interamericana. 2.000. 16 ed. Madrid. pp 2319-2321.
8. Carpenter TO. Vitamin D metabolism and phosphate homeostasis: Physiology and clinical application. A current review of Pediatric Endocrinology. Serono Symposia USA. 1993 pp 213-223.
9. Revelli, Massobrio M, Tesarik J. Non genomic effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3. TEM 1998; 9: 419-427.
10. Casella SJ, Reiner BJ, Chen TC et al. A posible genetic defect in 25-hydroxylation as a cause of rickets. J Pediatr 1994; 124:929.
11. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. J Bone Miner Res 1998; 13: 325-349.
12. Ye WZ, Reis AF, Velho G. Identificación of a novel Tru9 I polymorphism in the human vitamin D receptor gene. J Hum Genet 2000; 45: 56-57.
13. Poggi M, Aterini S, Nicastro L et al. Lack of association between body weight, bone mineral density and vitamin D receptor gene polymorpfism in normal and osteoporotic women. Dis Markers 1999; 15: 221-227.
14. Fountas L, Moutsatsou P, Kastanias I et al. The contribution of vitamin D receptor gene polymorphism in osteoporosis and familial osteoporosis. Osteoporos Int 1999; 10: 392-398.
15. Sosa M, Torres A, Domínguez C et al. Polimorfismo genético del receptor de la vitamina D y osteoporosis. Med Clin 1998; 110: 646-650.

16. Gong G, Stern HS, Cheng SC et al. The association of bone mineral density with vitamin D receptor gene polymorphisms. Osteoporos Int, 1999; 9: 55-64.

17. Colin EM, Weel A, Uitterlinden AG et al. Consequences of vitamin D receptor gene polymorphisms for growth inhibition of cultured human peripheral blood mononuclear cells by 1,25 dihydroxyvitamin D_3. Clin Endocrinol (Oxf) 2000; 52: 211-216.

18. Tajima O, Ashizawa N, Ishii T et al. Interaction of the effects between vitamin D receptor polymorphism and exercise training on bone metabolism. J Appl Physiol 2000; 88: 1271-1276.

19. Jurutka PW, Remus SL, whitfield GK et al. The polymorphic N terminus in human viatamin D receptor isoforms influences transcriptional activity by modulating interaction with transcription factor IIB. Mol Endocrinol 2000; 14: 401-420.

20. Willing M, Sowers M, Aron D et al. Bone mineral density and its change in white women: estrogen and vitamin D receptor genotypes and their interaction. J Bone Miner Res 1998; 13: 695-705.

21. Chudek J, Karkoszka H, Schmidt-Gayk H et al. Plasma parathyroid hormone, phosphatemia and vitamin D receptor genotype: are they interrelated?. J Nephrol 2000; 13: 54-58.

22. Fischer PR, Thacher TD, Pettifor JM et al. Vitamin D receptor polymorphism and nutritional rickets in Nigerian children. J Bone Miner Res 2000; 15: 2206-2210.

23. Chang TJ, Lei HH, Yeh JI et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms influence susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Taiwanese population. Clin Endocrinol (Oxf) 2000; 52: 575-580.

24. Ames SK, Ellis KJ, Gunn SK et al. Vitamin D receptor gene Fok I polymorphism predicts calcium absortion and bone mineral density in children. J Bone Miner Res 1999; 14: 740-746.

25. Keen RW, Egger P, Fall C et al. Polymorphisms of the vitamin D receptor infant growth and adult bone mass. Calcif Tissue Int 1997; 60: 233-235.

26. Minamitani K, Takahashi Y, Mingawa M et al. Difference in height associated with a traslation start site polymorphism in the vitamin D receptor gene. Pediatr Res 1998; 44: 628-632.

27. Arai H, Miyamoto K, Taketani Y et al. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanesse women. J Bone Miner Res 1997; 12: 915-921.

28. Lorentzon M, Lorentzon R, Nordstrom P. Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with birth height, growth to adolescence, and adult stature in healthy caucasian men: a cross-sectional and longitudinal study. J Clin Endocrino Metab 2000; 85: 1666-7026.

29. Brown EM, Gamba G, Riccardi D et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. Nature 1993; 366: 575-580.

30. Brown EM, Pollak M, Seidman CE et al. Calcium –ion-sensing cell-surface receptors. N Engl J Med 1995; 333: 234-240.

31. Attie MF, Gill JR, Stock JL et al. Urinary calcium excreción in familial hypocalciuric hypercalcemia: persistence of relative hypocalciuria after induccion of hypoparathyroidism. J Clin Invest 1983; 72: 667-676.

32. Foley TP, Harrison HP, Arnaud CD et al. Familial benign hypercalcemia. J Pediatr 1772; 81: 1060-1067.

33. Trump D, Whyte MP, Wooding G et al. Linkage studies in a kindred from Oklahoma with familial benign (hypocalciuric) hypercalcaemia (FBH) and developmental elevations in serum parathyroid hormone levels, indicate a third locus for FBH. Hum Genet 1995; 96: 183-187.

34. Marx SJ, Fraser D, Rapoport A. Familial hypocalciuric hypercalcemia: mild expresion of the gene in heterocygotes and severe expression in homocygotes. Am J Med 1985; 78: 15-22.

35. Pollak MR, Brown EM, Chou YH et al. Mutations in the human Ca(2+)-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparatiroidism. Cell 1993; 75: 1297-1303.

36. Pearce SH, Brown EM, Chou YH et al. Calcium-sensing receptor mutation in familial bening hypercalcemia and neonatal hyperparathyroidism. J Clin Invest 1995; 96: 2683-2692.

37. Pearce SH, Williamson C, Kifor O et al. A familial syndrome de hypercalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. N Engl J Med 1996; 335: 1115-1122.

38. Coburn JW, Elangovan L, Goodman WG et al. Calcium-sensing receptor and calcimimetic agents. Kidney Int Suppl 1999; 73: S52-S58.

39. Patten JL, Johns DR, Valle D et al. Mutation in the gene encoding the stimulatory G protein of adenylate cyclase in Albright's hereditary osteodystrophy. N Engl J Med 1990; 322: 1412-1419.

40. Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ et al. Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone related protein in patients with humoral hyperbalcemia of cancer. N Engl J Med 1990; 322: 1106-1112.

41. Budaayr AA, Halloran BP, King JC et al. High levels of parathyroid –like protein in milk. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 718-735.

42. Oginni LM, Worsfold M, Oyelami OA et al. Etiology of riockets in Nigerian children. J Pediatr 1996; 128: 692-694.

43. Legius E, Proesmans W, Eggermont V et al. Rickets due to dietary calcium defiency. Eur J Pediatr 1989; 148: 784-785.

44. Specker BL. Factors affecting bone mass in infants and toddlers. In: Nutrition and bone development. Bonjour J-P and Tsang RC editores. Nestlé Nutrition Workshop Series Vol 41. Lippincott-Raven. 1999. Philadelphia. pp. 111-126.

45. Morrison NA, Qui JC, Tokita A et al. Prediction of bone density fom vitamin D receptor alleles. Nature 1994; 367: 284-287.

46. Specker BL. Factors affecting bone mass in infants and toddlers. In: Nutrition and bone development. Bonjour J-P and Tsang RC editores. Nestlé Nutrition Workshop Series Vol 41. Lippincott-Raven. 1999. Philadelphia. pp. 111-126.

47. Bonjour JP, Ferrari S, Slosman D, Rizzoli R. Calcium an bone growth. In: Nutrition and bone development. Bonjour J-P and Tsang RC editores. Nestlé Nutrition Workshop Series Vol 41 Lippincott-Raven. 1999. Philadelphia. pp. 189-190).

48. Cheng JC, Leung SS Lee WT et al. Determinants of axial and peripheral bone mass in Chinese adolescents. Arch Dis Child 1998; 78: 524-530.

49. Lee WT, Leung SS, Leung DM et al. Bone mineral acquisition in low calcium intake children following the withdrawal of calcium supplement. Acta Paediatr 1997; 86: 570-576.

50. Johnston CC, Miller JZ, Slemenda CW et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. N Engl J Med 1992; 327: 82-87.

51. Sugimoto T, Kanatani M, Kano J et el. IGF-I mediates the stimulatory effect of high calcium concentration on osteoblastic cell proliferation. Am J Physiol 1994; 266: E709-E716.

52. Vortkamp A, Lee K, Lanske B et al. Regulation of rate of cartilage differentiation by Indian Hedgehog and PTH-releted protein. Science 1996; 273: 613-622.

53. Sasson A, Etzion Z, Shany S et al. Growth and bone mineralisation as affected by dietary calcium, phytic acid and vitamin D. Comp Biochem Physiol A 1982; 72: 43-48.

54. Pettifor JM. Dietary calcium deficiency. In: Glorieux FH. ed. Rickets. Nestlé Nutrition Workshop Series Vol 21. Lippincott-Raven. 1991. NY. pp. 123-43.

55. O'Brien KO, Abrams SA, Stuff JE et al. Variables related to urinary calcium excretion in young girls. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996; 23: 8-129.

56. Gaur S, Yamaguchi H, Goodman HM. Activation of the sodium pump blocks the growth hormone-induced increase in cytosolic free calcium in rat adipocytes. Endocrinology 2000; 141: 513-519.

57. Frayer D. Body size weapon use, and natural selection in the European Upper Paleolithic and Mesolithic. Am Anthropologist 1981; 83: 57-73.

58. Eaton SB, Nelson DA. Calcium in evolutionary perspective. Am J Clin Nutr 1991; 54: 281S-287S.

59. Styne DM, McHenry H. The evolution of stature in humans. Hom Res 1993; 39(suppl): 3-6.

60. Johanson DC, Masao FT, Ech GG et al. New partial skeleton of Homo habilis from Olduvai Gorge, Tanzania. Nature 1987; 17: 393-402.

61. Brown F, Harris J, Leakey R, Walker A. Early Homo erectus skeleton from West Lake Turkana, Kenya. Nature 1985; 316: 788-92.

62. Eaton SB, Konner MJ. Paleolithic nutrition: a consideration of its nature and current implications. N Engl J Med 1985; 312: 283-289.

63. Nickens PR. Stature reduction as an adaptative response to food production in Mesoamerica. J Archeol Sci 1976; 3: 41-41.

Exposición infantil a disruptores endocrinos

N. Olea Serrano* y A. Zuluaga Gómez**

*Laboratorio de Investigaciones Médicas, **Servicio de Urología
Hospital Clínico. Universidad de Granada. Granada

RESUMEN

Se ha acuñado el término disruptor endocrino para definir a cualquier sustancia química, contaminante medioambiental que, una vez incorporada al organismo, puede alterar la homesostasis endocrina y tener consecuencias para la salud en el individuo expuesto o en su descendencia. Aunque cualquier sistema hormonal puede verse afectado, lo cierto es que la información existente sobre los mimetizadores de las hormonas esteriodeas, fundamentalmente los estrógenos, es proporcionalmente mucho más abundante. La exposición humana a los disruptores endocrinos estrogénicos, especialmente durante el desarrollo intrauterino y la infancia, tiene múltiples fuentes y es un fenómeno preocupante. Los disruptores endocrinos estrogénicos se encuentran en la dieta en forma de estrógenos naturales como fito- y mico-estrógenos y también como contaminantes ambientales. Trabajos pioneros de los años 60 demostraron la estrogenicidad de un gran número de compuestos empleados en las prácticas agrícolas como DDT, metoxicloro y mezclas de bifenilos policlorados con actividad insecticida. En los últimos diez años otros muchos contaminantes ambientales se han añadido al censo inicial, que cuenta hoy día con antioxidantes, plastificantes, alquilfenoles, monómeros del plástico y resinas epoxi usadas en los selladores dentales. A la vez que se descubren nuevos compuestos con actividad hormonal y capacidad disruptora, al menos en potencia, se evidencia nuevas formas de exposición y aumentan las sospechas de los efectos aditivos y sinérgicos entre compuestos. Las consecuencias de esta exposición comienzan ahora a desentrañarse. Si la asociación entre exposición y enfermedad acaba por demostrarse, es de suponer que aquellas poblaciones más susceptibles –vida intrauterina e infancia-serán las más necesitadas de estudio e intervencions preventivas.

INTRODUCCIÓN

En abril de 1997, Marcia Hermann-Giddens de la Universidad de Carolina del Norte, publicaba un estudio en la revista Pediatrics[1] que significó el punto de inflexión en la percepción de los pediatras americanos sobre la normalidad en el tiempo de presentación de la pubertad en niñas. Tras haber estudiado poco mas de 17.000 niñas en todo el país, Hermann-Giddens y sus colaboradores sugerían que tanto las chicas de raza blanca como de raza negra alcanzaban la pubertad al menos un año antes de lo referido por los datos históricos. El estudio reforzaba así ciertas impresiones subjetivas de los pediatras que, con frecuencia creciente, describían la maduración precoz. Estas observaciones se habían interpretado como fenómenos anecdóticos, restringidos a situaciones particulares. Como es habitual, las noticias de este tipo y de esta transcendencia, saltaron la barrera de las publicaciones de carácter médico y fueron objeto de numerosos comentarios en la prensa general. La historia de portada del Times Magazine bajo el título Teens before their time, es un buen ejemplo del impacto de la noticia y la preocupación social por el fenómeno.

El impacto médico de la publicación de Herman-Giddens no se hizo esperar y opiniones a favor y en contra del fenómeno descrito han llenado páginas de diarios médicos y revistas especializadas[2]. De hecho, hoy día nadie duda de que hallazgos como la observación de que a los 8 años de edad el 48% de las niñas de raza negra y el 15% de las niñas de raza blanca muestran signos de desarrollo sexual, se interpreten como una desviación importante y significativa de la normalidad. No obstante, se ha argüido que los datos históricos que sirvieron para establecer la normalidad histórica de referencia no son exactos, ya que no fueron colectados con los mismos criterios que se recogen en el trabajo de Herman-Giddens. Que la comparación y su uso como referencia para un trabajo actual no es fiable. Que la población de estudio en el trabajo de Herman-Giddens no es representativa de la población general americana de chicas de esa edad, ya que está seleccionada entre individuos que asisten a las consultas de pediatría, y puede evidenciarse cierto sesgo de selección.

Las consecuencias del estudio están aún pendientes de ser evaluadas, al igual que la trascendencia del fenómeno. De probarse el adelanto en la pubertad, se ha sugerido la modificación de los estándares médicos sobre la edad normal de desarrollo puberal, lo que puede conducir tanto a

Correspondencia: Nicolás Olea. Laboratorio de Investigaciones Médicas. Hospital Clínico.
Universidad de Granada. 18071 Granada.

un sobredimensionamiento de un problema no real, como al abandono de la búsqueda de una razón que explique la causa biológica del problema. De ser cierta la observación de Herman-Giddens, habría que buscar una explicación plausible, siendo varias son las razones que se aducen para justificar el adelanto en la presentación de la pubertad en las niñas americanas. Entre otras, se han sugerido la prevalencia de la obesidad, las causas sociales tales como la ausencia del padre biológico y la presencia de otro hombre adulto en el hogar familiar o la exposición durante el embarazo, la exposición intrauterina e infantil a sustancias químicas con actividad hormonal. A estas sustancias químicas, hormonalmente activas, se les ha dado el nombre genérico de xenobióticos hormonales o disruptores endocrinos[3].

Disruptores endocrinos

Durante los últimos diez años se ha incrementado el interés de la comunidad científica en el estudio de una serie de compuestos químicos, unas veces sintetizados por la industria, otras de origen natural, con presencia medioambiental, que pueden alterar el equilibrio hormonal y el funcionamiento del sistema endocrino del propio ser humano y de las especies animales. La atención se ha centrado, fundamentalmente, en los efectos de estas sustancias sobre el desarrollo y sobre el sistema reproductor, tanto en lo que se refiere a las disfunciones orgánicas como a la aparición de tumores en órganos dependientes de las hormonas[3]. A pesar de la controversia natural en un tema emergente, lo cierto es que hay cierto grado de consenso en algunos aspectos, como es la definición del término disruptor endocrino.

Se han presentado varias definiciones operacionales por organismos internacionales interesados en salud humana, en salud de especies animales, o en el análisis toxicológico, bajo el prisma del comercio internacional y su regulación (USEPA, IPCS). Una de estas definiciones se consensuó en una sesión de trabajo sobre el Impacto de los disruptores endocrinos en la salud humana y la vida animal que tuvo lugar en Weybridge (UK) en 1996. Desde entonces, se acepta que un disruptor endocrino es una sustancia exógena al organismo que causa un efecto adverso sobre la salud del individuo expuesto, o su descendencia, como consecuencia de la alteración del equilibrio hormonal[3]. Mas recientemente, el comité CSTEE de la Unión Europea sugirió que disrupción endocrina no debe entenderse como un consecuencia tóxica per se, como pudiera ser alergia o cáncer, sino que significa el descriptor de un cambio funcional que puede conducir a un efecto adverso para la salud.

La investigación en disrupción endocrina se ha dirigido hacia dos áreas de mayor interés: 1) La identificación de sustancias con propiedades hormonales, y 2) el papel de estos compuestos químicos en los procesos orgánicos que acompañan a la exposición. Ninguna de las dos tareas es sencilla, ya que si esta última se imbrica en el conocimiento mismo de las causas de enfermedad, la primera cuenta con explorar un censo potencial de, al menos, 100.000 compuestos químicos sintetizados por el hombre y que rara vez han sido testados en sus propiedades hormonales[4]. Ante una tarea de este calibre se ha solicitado, con frecuencia, la colaboración y cooperación internacional con objeto de evitar la duplicación de esfuerzos, especialmente en los inventarios de sustancias químicas y en el desarrollo de protocolos de cribaje. Tanto la Organización Mundial de la Salud, a través de su programa de Cooperación Internacional en Seguridad Química (IPCS), como la Organización para el Desarrollo y la Cooperación Económica (OECD), la Unión Europea, la Agencia Americana del Medio Ambiente (US EPA- Programa EDSTAC) y otros organismos reguladores de carácter internacional (Industria y Organismos Medioambientales) contribuyen al desarrollo de los tests de criba[5].

La OECD es la encargada de implementar un programa armonizado de criba para disruptores endocrinos y redactar las guías de ensayos, siguiendo las recomendaciones de los expertos y los países miembros. Por este motivo, en 1997, la OECD constituyó el Endocrine Disrupter Testing and Assessment (EDTA) Working Group, cuyo objetivo principal es la identificación y caracterización de los efectos de la exposición a disruptores endocrinos y el establecimiento de causalidad en la relación exposición efecto. No obstante, hasta el momento tan solo tres tests de disrupción endocrina se han aceptado en el campo de la salud de mamíferos, entre ellos la especie humana, el test uterotrópico, el ensayo de próstata ventral o test Hersberger y el protocolo OECD 407 ampliado, que exploran los efectos de las sustancias químicas mimetizadoras de los hormonas sexuales, tales como andrógenos y estrógenos.

La investigación dirigida hacia el descubrimiento de nuevas sustancias con actividad hormonal ha conducido al incremento censal de disruptores endocrinos, de tal manera que hoy día se reconoce que tanto compuestos químicos que se encuentran de forma natural en el medio, como sustancias producidas de la industria química de síntesis o subproductos de degradación forman el censo real de disruptores. En el caso particular de los disruptores endocrinos mimetizadores estrogénicos, los fito- y mico-estrógenos, de origen natural, comparten espacio con xenobióticos estrogénicos tan diversos como los compuestos organohalogenados –bifenilos policlorados, pesticidas organoclorados, ésteres de bifenilos polibromados, dioxinas–organoestánicos, alquilfenoles, ftalatos, bisfenoles y parabenes[6-8].

Exposición humana inadvertida

Tanto las especies animales como los seres humanos están expuestos a los disruptores endocrinos y las pruebas de exposición ocupan páginas y páginas de la literatura científica más moderna, a pesar del carácter inadvertido del

fenómeno y del oscurantismo de la industria química que poco, o nada, colabora en desenmascarando fuentes de exposición[9]. En el hombre, además de la exposición ocupacional, específica de actividades muy concretas -tómese como ejemplo las áreas de agricultura intensiva donde se prodiga el uso de pesticidas que fácilmente acceden a los trabajadores y a los asentamientos humanos circundantes– se ha documentado la exposición de grupos de edad muy particulares y de una profunda preocupación médico-social[10]. Dentro de este contexto, la exposición intrauterina y postnatal se ha denunciado frecuentemente, sobre todo para aquellas sustancias que se sabe que pasan libremente la barrera placentaria o que se segregan en la secreción láctea. Se ha sugerido que la mayor fuente de exposición del individuo en desarrollo a disruptores endocrinos bioacumulables es la madre, que actúa como reservorio de compuestos orgánicos bioacumulables entre los que se han identificado numerosos disruptores endocrinos con actividad androgénica y estrogénica[11]. Aunque las consecuencias a largo plazo de esta exposición temprana no son bien conocidas, lo cierto es que las observaciones experimentales y los datos provenientes del mundo animal crean la atmósfera apropiada para pensar que el asunto es, cuanto menos, digno de ser estudiado en profundidad[12].

Es cierto que los datos científicos sobre disrupción endocrina pertenecen mayoritariamente al campo de los mimetizadores estrogénicos, aunque nuevos informes sobre antagonistas hormonales y mimetizadores androgénicos, tiroideos, adrenales, hipofisarios y neuroendocrinos han sido generados por la colectividad científica en los últimos años. La experiencia en el campo de la estrogenicidad de los xenobióticos hormonales ha permitido conocer algo más sobre los mecanismos bioquímicos y moleculares de interferencia en el mensaje hormonal en este sistema, que se ha desarrollado más adecuadamente que el resto[11]. No se debe olvidar que el conocimiento del efecto hormonal del pesticida DDT y sus metabolitos se remonta a los años sesenta y que la primera descripción de la estrogenicidad del bisfenol-A corresponde a Dodds y Lawson en el año 1936. Desafortunadamente estos trabajos pasaron de alguna manera desapercibidos para los diseñadores de procesos y sistemas industriales que en un momento histórico escogieron al bisfenol-A como elemento básico para la fabricación del plástico policarbonato y las resinas epoxi. Una producción anual de 700.000 Tm, tan solo en Europa, de las cuales casi un tercio se sintetizan en nuestro país, hace suponer que la exposición inadvertida a bisfenol-A es un fenómeno posible y muy probable[6]. Nuestro grupo de trabajo ha analizado este aspecto en profundidad y es responsable de la identificación de fuentes particulares de exposición a bisfenol-A de interés en la infancia: La liberación en los biberones de plástico policarbonato -la mayor parte de los existentes en el comercio- los selladores dentales basados en las resinas Bis-GMA o los envases alimentarios comerciales con recubrimiento interior de resinas epoxi[13,14].

Otras fuentes de exposición invisible a disruptores endocrinos incluyen la presencia de pesticidas organoclorados en alimentos vegetales y animales que entran en nuestra dieta, los alquilfenoles en el agua de bebida, las dioxinas y furanos como contaminantes aéreos y alimentarios, los parbenes en los cosméticos, los bifenilos polibromados en los retardadores de la llama que son aditivos habituales en electrónica y los ftalatos en las gomas y plásticos tratados con objeto de aumentar su flexibilidad, como es el caso de los juguetes infantiles y las tetinas de biberones. Las implicaciones para la salud de esta exposición no está aclarada y se necesita más investigación al respecto lo que permitirá estimar el riesgo asociado y analizar sus consecuencias[15].

ASOCIACIÓN ENTRE EXPOSICIÓN Y EFECTO

La investigación en los efectos sobre salud de sustancias químicas, contaminantes medioambientales, hormonalmente activas no es nueva, pero el empuje definitivo a estos estudios se lo han dado tanto los trabajos en los que se asocia exposición a disruptores endocrinos y efectos deletéreos sobre la capacidad reproductiva de algunas especies animales[12], como los recientes hallazgos en la tendencia adversa de la salud reproductiva en humanos[16]. El hecho de que esas observaciones medioambientales y estos hallazgos epidemiológicos recuerden las consecuencias de la exposición animal y humana al estrógeno sintético DES, no hace sino añadir más preocupación a un tema ya de por si inquietante, y brinda un sustento teórico para establecer una hipótesis de causalidad.

Trabajos recientes han sugerido el deterioro de los sistemas reproductivos, tanto masculinos como femeninos, en los países industrializados[17]. La incidencia de enfermedades como cáncer de mama, próstata y testículo y de alteraciones en el desarrollo de enfermedades de los sistemas urogenitales, como criptorquidia, hipospadias o la endometriosis, ha experimentado un incremento significativo en muchas comunidades altamente industrializadas. Los estudios epidemiológicos muestran una caída en el contaje espermático en países y áreas geográficas de Dinamarca, Francia, Bélgica, Gran Bretaña, Holanda y Canadá. También se ha descrito una inversión sutil, pero real, en la razón de sexos al nacimiento en algunos países europeos y en Méjico y Canadá. Aún con más precisión, se ha asociado la exposición temprana a dioxinas y la pérdida de embriones macho en la región de Seveso. La menarquia precoz, que se comentaba al comienzo de este artículo, se ha sugerido no solo en EE.UU sino también en Grecia, EE.UU, Japón, China y Marruecos.

Algunos autores han aventurado una hipótesis ambiental en el incremento de la aparición de estas enfermedades, basándose en ciertas observaciones, unas de carácter experimental, otras sobre poblaciones animales altamente ex-

puestas. La hipótesis de los disruptores endocrinos encaja precisamente en este marco conceptual. Richard Sharpe y Niels Skakkeback[18] publicaron en Lancet un resumen de su hipótesis ambiental, según la cual la exposicion intrauterina a disruptores endocrinos conduce a alteraciones en el desarrollo del tracto genitourinario. De igual forma se ha sugerido que el riesgo de cáncer de mama se incrementa tras la exposición a los disruptores en periodos críticos del desarrollo mamario, en los que la mama es más vulnerable a los agentes externos de carácter hormonal[19].

A pesar del interés de las hipótesis enunciadas, la identificación de las causas concretas que producen los desórdenes reproductivos, especialmente aquellas que afectan la vida embrionaria y fetal, choca con muchas dificultades, entre ellas, la inaccesibilidad del feto, las limitaciones éticas de la experimentación, y los largos periodos de tiempo identificados entre la exposición y manifestación clínica del fracaso funcional u orgánico.

La experimentación animal y los estudios epidemiológicos se convierten en el recurso mas apropiado para tratar de establecer la relación entre exposición a disruptores endocrinos y enfermedad. Pero si los primeros tienen la desventaja de la simplificación de muchos de los modelos, los segundos no siempre dan los resultados esperados. De hecho, las contradicciones son la pauta más frecuente. Por ejemplo, algunos autores piensan que los datos existentes no permiten concluir que sea cierta una caída global en el contaje espermático, mientras que otros sugieren que la heterogeneidad de las poblaciones, las variaciones geográficas, los métodos analíticos y la consideración de factores confundentes son los mayores obstáculos para poder concluir de forma positiva[16]. A pesar de ello, el papel de los disruptores endocrinos no debería ser menospreciado si se consideran algunos ejemplos particulares de exposición laboral, muy bien documentados, y con consecuencias claramente definidas. Este es el caso de la exposición de trabajadores al nematocida dibromocloropropano (DBCP) y al insecticida clordecona, referentes continuos en salud reproductiva del varón.

En lo que respecta a la salud reproductiva de la mujer, los estudios epidemiológicos se han centrado en el establecimiento del riesgo de cáncer de mama y la exposición a insecticidas organoclorados y herbicidas, cuantificados tanto en sangre como en tejido adiposo[19]. La simplificación de la hipótesis en protocolos de estudio reduccionistas –medida de un solo compuesto químico, cuantificación en el momento del diagnóstico, olvido de las interacciones químico-químico, entre otras– nos han traído como consecuencia la controversia en los resultados y la dificultad para extraer conclusiones definitivas.

La experimentación animal se ha convertido en uno de los pilares de la investigación en disrupción endocrina, entre otras cosas porque la investigación de hipótesis de efecto a largo plazo se beneficia de estudios transgeneracionales, fácilmente abordables en diseños con animales de experimentación. Además, algunos otros aspectos de interés pueden ser considerados en estos protocolos como es la exposición a mezclas complejas de varias sustancias químicas, o la investigación de los mecanismos de actuación de los disruptores.

ACTUAR CON CAUTELA DE CARA A LA INCERTIDUMBRE O EL PRINCIPIO DE PRECAUCIÓN

El principio de precaución se ha convertido en un instrumento de decisión para gobiernos y organizaciones nacionales e internacionales, cuando el panorama está dominado por la incertidumbre, y la asociación causa-efecto no ha podido ser demostrada plenamente[5]. La aplicación de este principio, en el caso particular de la exposición temprana a los disruptores endocrinos y los efectos que se les atribuyen, es muy oportuna, en tanto que: 1) las pruebas de daño no se han aceptado universalmente; 2) la sospecha de asociación está bien fundamentada, y 3) el bien que se preserva es muy valioso. Recuérdese que para algunos estadíos en el desarrollo –periodos prenatal y postnatal– la exposición es crítica, y los estudios experimentales denuncian con frecuencia la irreversibilidad del proceso y sus consecuencias. Sobre estas premisas conceptuales se debería construir el programa de actuación en la exposición materno-infantil a los disruptores endocrinos: Protección de la infancia a cualquier riesgo evitable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GC, Hasemeier CM. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: A study from the pediatric research office settings network. Pediatrics 1997; 99: 505-512.
2. Nakamoto JM. Myths and variations in normal pubertal development. West J Med 2000; 172: 182-185.
3. Pazos P, Olea-Serrano MF, Zuluaga A, Olea N. Endocrine Disrupting Chemicals: Xenoestrogens. Med Biol Environ Int J 1998; 26: 41-47.
4. Andersen HE, Grandjean P, Pérez P, Olea N et al. Comparison of short-term estrogenicity tests for identification of hormone-disrupting chemicals. Environ Health Perspect 1999; 107: 89-108.
5. Olea N. Disruptores endocrinos: Posibles medidas de intervención. La perspectiva europea. Quadern CAPS 2000; 29: 36-42.
6. Fernández MF, Rivas A, Pulgar R, Olea N. Human exposure to endocrine disrupting chemicals: The case of bisphenols. En: Environmental Health Aspects of Endocrine Disruptors. Nicolopoulo-Stamati P, Hens L, Howard CV. eds. International Hippokrates Foundation. Hens L, Howard CV, Kluwer 2000.
7. Soto AM, Michaelson CL, Precht, NV, Weill BC, Sonnenschein C, Olea-Serrano F, Olea N. Assay to measure estrogen and androgen agonist and antagonists. Adv. Exp Med Biol 1998; 444: 9-28.
8. Olea N, Pazos P, Fernández MF, Rivas A, Olea-Serrano MF, Pedraza V. Phyto and mycoestrogens (Xenoestrogens) as a preventable cause of breast cancer. Med. Biol. Environ Int J 1999; 27: 55-60.
9. Guillette LJ, Crain DA, Rooney AA, Pickford DB. Organization versus activation: the role of endocrine-disrupting contaminants (EDCs) during embryonic development in wildlife. Environ Health Perspect 1995; 103: 157-164.

10. Olea N, Olea-Serrano MF, Lardelli-Claret P, Rivas A, Barba-Navarro A. Inadvertent exposure to xenoestrogens in children. Toxicol Indust Health 1999; 15: 151-158.

11. Olea N, Pazos P, Expósito J. Inadvertent exposure to xenoestrogens. Eur J Cancer Preven 1998; 7: 17-23.

12. Colborn T, Clement C: Chemically-induced alterations in sexual and functional development: The wildlife/Human Connection. Princenton Sci Publi, Princenton, N.J. 1992.

13. Pulgar R, Olea-Serrano MF, Novillo-Fertrell A, Rivas A, Pazos P, Pedraza V, Navajas JM, Olea N. Determination of bisphenol-A and related aromatic compounds released from Bis-GMA-based composites and sealants by high performance liquid chromatography. Environ. Health Perspect 2000; 108: 21-27.

14. Olea N, Pulgar R, Pérez P, Olea-Serrano F, Rivas A, Novillo-Fertell A, Pedraza V, Soto A, Sonnenschein C. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. Environ Health Perspect 1996; 104: 298-305.

15. Olea N, Molina MJ, García Martín M, Olea-Serrano MF: Modern agricultural practices: The human price. En: Endocrine disruption and Reproductive effects in Wildlife and Humans. Soto AM, Sonnenschein C y Colborn T. eds. Comments in Toxicology, 1995.

16. Carlsen E, Giwercman A, Keidin N, Skakkeback NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. British Med J 1992; 305: 609-613.

17. García Rodríguez J, García Martín M, Nogueras Ocaña M, Luna del Castillo JD, Olea Serrano N, Lardelli Claret, P: Exposure to xenoestrogens and chryptorchidism: Geographyc evidence of a possible association. Environ Health Perspect 1996; 104: 1090-1095.

18. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are estrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? Lancet 1993; 341: 1392-1395.

19. Fernández MF, Pedraza V, Olea N. Estrogens in the Environment: is there a breast cancer connection? Cancer J 1998; 11: 11-17.

El crecimiento, el desarrollo y los elementos traza

M. Pombo, L. Castro y J. Barreiro

Unidad de Endocrinología, Crecimiento y Adolescencia. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Santiago de Compostela.

Las prácticas de nutrición infantil constituyen el experimento incontrolado de mayor duración y sin consentimiento informado de la historia de la medicina.

Frank Oski.

Hasta hace muy poco tiempo la mayoría de los cambios producidos en el campo de la nutrición infantil se basaban en el empirismo. Si un niño sobrevivía y se desarrollaba, se consideraba que la nutrición había tenido éxito. Esto se convirtió en una regla estándar, hasta que se probaba una nueva idea, y si sobrevivían unos cuantos lactantes, la nueva moda se convertía en norma. Es lógico pensar que la nutrición infantil no podía evolucionar de otra forma, ya que puede decirse que los métodos químicos aplicables a la nutrición son todavía recientes[1].

Con la llegada de la revolución industrial, las mujeres se dieron cuenta de que podían ganar más dinero trabajando en las fábricas que como nodrizas. Las madres, biológicas o adoptivas, intentaron encontrar un substitutivo de la lactancia materna y experimentaron con leches de casi todos los mamíferos, generalmente con resultados desastrosos. A finales del siglo XIX, cuando se determinó la composición química de los diversos tipos de leche, se efectuaron modificaciones de la leche de los animales tratando de aproximar su composición a la de la leche humana[1]. La manipulación de la composición de las fórmulas fue el anuncio del establecimiento de la pediatría como especialidad. Progresivamente se fueron introduciendo diferentes modificaciones técnicas, hasta llegar a la década de los treinta en la que se añadieron vitaminas a las fórmulas y, posteriormente, hierro, consiguiéndose un descenso de tales deficiencias en la población infantil. Actualmente, aparte de haberse reconocido las lesiones permanentes que puede producir el déficit de hierro, se está acumulando cada vez más información sobre el papel nutricional que desempeñan otros oligoelementos, también conocidos como elementos traza, gracias fundamentalmente a la utilización de técnicas analíticas de alta resolución. En este momento está bien establecido que los oligoelementos pueden ser sustancias limitantes del crecimiento y del desarrollo, no sólo a causa de deficiencias ambientales sino por la ingesta de dietas desequilibradas que en el pasado fueron aceptadas como adecuadas[2].

TABLA 1. **Elementos esenciales para la nutrición humana**

Esenciales para el hombre	Probablemente esenciales para el hombre	Algunas evidencias de ser esenciales en animales
Cromo	Arsénico	Bromo
Cobalto	Litio	Cadmio
Cobre	Níquel	Plomo
Flúor	Silicio	Estaño
Yodo	Vanadio	
Hierro		
Manganeso		
Molibdeno		
Selenio		
Zinc		

Se consideran oligoelementos o elementos traza a aquellos que desempeñan un papel fisiológico fundamental o presentan toxicidad potencial y que se encuentran normalmente en cantidades inferiores a 250 μg/g en los tejidos corporales, alimentos o agua de bebida.

No todos los elementos traza tienen la misma importancia en términos de salud pública (tabla 1). Para ciertos elementos como hierro, yodo, zinc, flúor, cobre, selenio, molibdeno y cromo se conocen los efectos tanto de la deficiencia como de la sobreexposición. Para otros, como el manganeso, se sabe que desempeña varias funciones biológicas como cofactor enzimático; sin embargo, tanto las ingestas bajas como elevadas no causan problemas sustanciales en la población infantil[2]. Además, en los últimos años se discuten las evidencias de otros elementos minerales potencialmente esenciales. El objetivo de nuestra revisión será el de revisar únicamente el papel específico de la deficiencia de aquellos elementos traza con papel reconocido sobre el crecimiento y desarrollo de los niños.

Debe resaltarse que las deficiencias relacionadas con un único elemento traza puede revelar resultados inconsistentes, lo que puede deberse a que tal situación rara vez se da en los niños. Lo más habitual es que se produzcan deficiencias globales y que, por lo tanto, se vean involucrados diferentes nutrientes. Cuando se plantea la corrección de estos trastornos, resulta difícil poner en marcha estudios controlados que permitan ver los efectos de una suplementación específica.

PAPEL DEL EJE SOMATOTROFO

Las somatomedinas (IGF) son una familia de péptidos que median muchas de las acciones mitógenas y anabólicas de la GH. Esta última regula e induce la síntesis de IGF-I, cuyos niveles circulantes corresponden, fundamentalmente, al sintetizado en el hígado. Durante años se mantuvo la controversia sobre si la acción promotora del crecimiento de la GH estaba mediada fundamentalmente por la IGF-I circulante o por la inducida localmente en el cartílago. Estudios recientes en rata confirman que la acción promotora del crecimiento no está mediada por la IGF hepática circulante, sino por la IGF-I producida localmente en los condrocitos del cartílago, actuando, por tanto, a través de un mecanismo autocrino/paracrino (fig. 1).

En general, las somatomedinas son potentes estimuladores de la proliferación y diferenciación celular e inhiben la apoptosis. A nivel de la placa de crecimiento, el IGF-I estimula la multiplicación de los condrocitos y promueve el crecimiento en longitud. Por añadidura, el IGF-I impulsa la expansión clonal en la capa celular proliferativa y estimula la captación de sulfato por los glucosaminoglicanos[3]. Por el contrario, las hormonas tiroideas bloquean la expansión clonal, pero estimulan la maduración del condrocito. Con respecto al tejido magro, un recambio continuo de proteínas mantiene la integridad y calidad de músculo esquelético. GH, IGF-I y los esteroides sexuales estimularían el crecimiento muscular incrementando la síntesis de proteínas y también jugaría papel la insulina disminuyendo su destrucción.

Aparte de los macronutrientes, hay hechos que demuestran que los micronutrientes juegan un papel en la regulación del eje somatotrofo.

INGESTA DE MICRONUTRIENTES RECOMENDADA

En muchas situaciones, los investigadores inicialmente pueden darse cuenta de una anormalidad potencial en la situación de un elemento traza mediante la comparación

TABLA 2. **Valores de referencia para los elementos traza**

Elemento	Índice	0-1 años	1–10 años	15-50+ años	Embarazo	Lactancia
Cobre	VR	0,3	0,7	1,2	1,5	1,5
Yodo	VR	0,06	0,11	0,14	0,14	0,14
Hierro	VR	7,8	8,7	14,8*/11,3**	14,8	14,8
Selenio	VR	0,01	0,03	0,075	0,090	0,090
Zinc	VR	5	7	9,5	13	9,5
Cromo	IS	0,1-1,0[a]		0,025		
Flúor	IS	0,05[b]				
Manganeso	IS	0,016		1,4		
Molibdeno	IS	0,5-1,5[a]		0,05-0,4		

Valores obtenidos del UK Depart. of Health, 1991.
Valores en mg/día excepto para amg/kg/día y bmg/kg/día.
VR, valor de referencia; IS, ingesta segura.
*Valores para mujeres (si pérdida menstrual alta necesitarían un suplemento
**Valores para hombres (11-18 años)

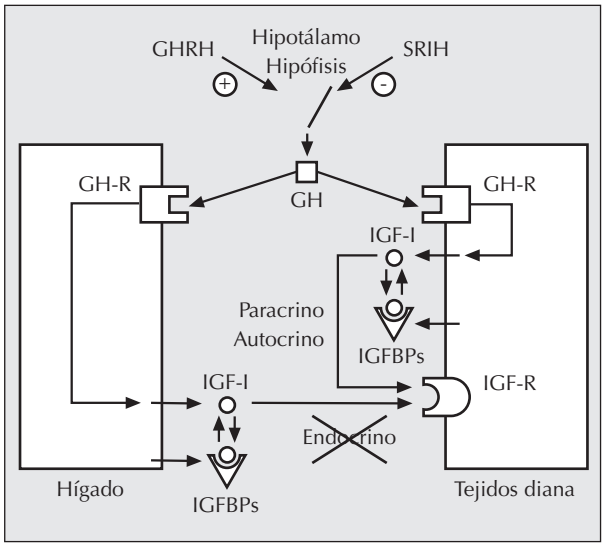


Figura 1. *Visión de conjunto del eje GH/IGF-I.*

de la ingesta diaria con los valores de requerimiento diarios recomendados (p. ej., tal proceder llevó al reconocimiento del papel desempeñado por la deficiencia de zinc en la patogenia de la acrodermatitis enteropática). En la tabla 2 proporcionamos los valores de referencia ofrecidos por el Departamento de Salud del Reino Unido en relación con los micronutrientes esenciales[4]. El requerimiento dietético recomendado -valor de referencia (VR)- es facilitado sólo en algunos casos, entendiendo por tal aquel que cubre al 97,5% de la población sana del grupo específico de población[5]. Para otros elementos traza, al no disponer de información fiable, se recurre a enmarcarlos dentro de una categoría más amplia que se denomina de "ingesta segura"[5].

Los datos que proporcionamos deben tratarse con precaución ya que se han diseñado para aplicarse a una población determinada, aquella en la que se obtuvieron tales valores. Es necesario reconocer que nos encontramos con dificultades para establecer con aceptable precisión las recomendaciones para los elementos traza. Parece claro, por lo tanto, que si un determinado sujeto presenta valores que se encuentran por debajo de los recomendados, esto sólo representaría que tendría unas posibilidades mayores de tener una deficiencia y que sería necesario emprender investigaciones en orden a llegar a conclusiones definitivas[5].

Zinc

El organismo humano ha desarrollado los adecuados mecanismos homeostáticos que le permiten controlar las concentraciones de zinc. Dado que la gran mayoría de las funciones fisiológicas asociadas con este oligoelemento tienen lugar a nivel intracelular, el 95% de él se encuentra precisamente dentro de este compartimento. El National Research Council, Food and Nutrition Board establece las recomendaciones de ingesta de zinc en 3-5 mg/día para

lactantes, 5-10 mg/día para preescolares, 10 mg/día para escolares, 12 mg/día para adolescentes mujeres y 15 mg/día para adolescentes hombres[6]. Se absorbe el 20-30% del zinc administrado por vía oral.

El zinc se encuentra ampliamente distribuido por todo el organismo. Hay alto contenido en el músculo, huesos, piel y cabellos, hígado, sistema nervioso central, etc. Las concentraciones más altas se encuentran en la retina y en genitales masculinos, especialmente en la próstata. El hígado, a través de la metalotioneína, tiene un papel importante en el metabolismo del zinc, y es reserva específica en caso de una demanda inminente.

La deficiencia de zinc puede producir retraso de crecimiento y pubertad retrasada en humanos. Además, puede afectar a la función inmune lo que puede conducir a un aumento en la incidencia de infecciones, especialmente digestivas y dermatológicas. Si la deficiencia de zinc se produce en las primeras etapas de la vida, también puede condicionar un retraso en el desarrollo psicomotor. Son varios los mecanismos a través de los cuales el zinc puede influenciar la regulación del crecimiento (tabla 3).

El zinc participaría en la regulación de la ingesta alimenticia probablemente a través de su influencia sobre la función del hipotálamo. El zinc puede afectar las concentraciones de varios neurotransmisores y/o aminoácidos y puede influenciar el metabolismo de los carbohidratos.

Tal como se esperaría, el zinc influencia la actividad de varias metaloenzimas. La actividad de algunas metaloenzimas que contienen zinc se encuentra disminuida en ratas con deficiencia de este elemento traza, si bien tal alteración parece guardar una relación variable en relación con las manifestaciones clínicas. El hecho de esta inconsistente relación podría estar relacionada con variaciones en las afinidades de unión del zinc a las diferentes metaloenzimas, a variaciones en la magnitud del recambio del elemento traza o a los diferentes tejidos implicados[7].

El zinc participa también en las cascadas de transducción de señales como cofactor de la proteína quinasa C. Además, recientemente se ha demostrado que el zinc desempeña un papel esencial en la transcripción génica; numerosos factores de transcripción poseen una estructura denominada "dedo de zinc". Esta estructura asume una conformación de un dominio proteico similar a la de un dedo en el que aproximadamente 30 aminoácidos estabilizan su estructura tridimensional a través de un átomo de zinc que se requiere para la interacción del factor de transcripción con el DNA. Los factores de transcripción que modulan la síntesis de RNA tienen varios dominios en formas de dedos de zinc y numerosas hormonas, entre ellas las sexuales y tiroideas, así como las vitaminas A y D, ejercen su función por unión con factores de transcripción que contienen dichas estructuras[8,9].

TABLA 3. **Posibles mecanismos de los trastornos de crecimiento producidos por la deficiencia de zinc**

1. Disminución de la ingesta
2. Actividad de las metaloenzimas de zinc disminuida
3. Transcripción génica alterada
4. Alteraciones en la regulación de GH

A lo anterior se añade el hecho de que el zinc puede influenciar la secreción de GH, IGF-I, hormonas tiroideas y esteroides sexuales[10]. Diferentes estudios en animales demuestran que una deficiencia de zinc reduce las concentraciones circulantes de IGF-I y los receptores de GH a nivel hepático. También existen evidencias clínicas de que la suplementación con zinc podría revertir el retraso de crecimiento ejerciendo su efecto a través del eje de la hormona de crecimiento[11,12,13,14]. Otro posible mecanismo por el cual la deficiencia de zinc podría condicionar un retraso de crecimiento sería alterando el metabolismo de las hormonas tiroideas[15].

Además de los efectos sobre el crecimiento, el zinc puede condicionar la función gonadal, especialmente en los hombres. Prasad et al[16] describieron por primera vez una entidad clínica por deficiencia de zinc que se caracterizaba por baja estatura, hipogonadismo, anemia leve y bajos niveles plasmáticos de zinc. Esta deficiencia se debería a una dieta rica en cereales no refinados y pan sin levadura. Estos contienen un nivel elevado de fibra y fitato, que producen quelación con el zinc en el intestino y evitan la absorción. Si para unos el hipogonadismo se debería a una inhibición de la secreción hipofisaria de gonadotrofinas, otros sugieren que el eje hipotálamo-hipofisario estaría normal y que el trastorno se debería a una afectación de las células de Leydig. Lo que si parece claro es que el déficit de zinc puede interferir el brote de crecimiento que se observa normalmente en la pubertad del hombre a través de una disminución de la producción testicular de andrógenos[17].

Crecimiento fetal y zinc

Estudios realizados en animales durante la gestación han demostrado una asociación entre la deficiencia de zinc durante las primeras semanas y la presencia de aborto y malformaciones congénitas[10]. Si la deficiencia se mantiene durante todo el embarazo, tal situación puede llevar a afectar el crecimiento del feto, prematuridad y/o complicaciones del parto. Por el contrario, la administración de suplementos del elemento traza a los animales en situaciones de carencia durante la gestación conduce a un aumento del peso al nacimiento y a disminuir la incidencia de prematuridad[10]. En los humanos existen también estudios que sugieren una asociación entre la concentración de zinc a nivel de tejido materno y retraso de crecimiento fetal. Cherry et al[18] estudiaron un grupo de adolescentes en situación de riesgo para una deficiencia de zinc leve y encontraron que si se administra como suplemento 25 semanas antes de la gestación reducía la incidencia de bajo peso y prematuridad.

El mecanismo mediante el cual la deficiencia de zinc puede inducir prematuridad no está claro, aunque podría deberse a una interferencia con la función placentaria. Otros mecanismos podrían también estar implicados. Debe resaltarse que el efecto de suplementar con zinc parece resultar beneficioso en el caso de las embarazadas deficientes, pero no parece desempeñar ningún papel positivo en situaciones de aporte adecuado.

Crecimiento postnatal y zinc

Está plenamente documentado que la deficiencia de zinc puede afectar el crecimiento postnatal. Muchos de los estudios demuestran que la deficiencia de zinc se asocia con diferentes factores de riesgo, tales como el destete precoz, alimentación con leche de vaca entera, diarrea y malnutrición. Dado que en la actualidad no se dispone de métodos certeros que permitan valorar el estado nutricional de zinc[19], resulta difícil conocer cual es la prevalencia de esta deficiencia y, más aún, detectar las posibles deficiencias moderadas o marginales[20].

En definitiva, el método que ofrece más confianza para confirmar una deficiencia leve de zinc en niños sería el de su administración en concentraciones fisiológicas y constatar como consecuencia una respuesta positiva en su crecimiento. La evidencia de una respuesta positiva ha sido constatada por muy diferentes autores principalmente en países no desarrollados, pero también en los desarrollados[10,21] (tabla 4). Hasta se llegó a proponer que en los niños con talla baja en los que no se hallara una causa endocrina que justifique la situación se les administrase zinc durante seis meses, aunque en ellos se demuestren unas concentraciones séricas dentro de límites normales[11]. Por lo demás, incluso en aquellos casos en que se observó una ausencia de efecto de la suplementación, puede constatarse un aumento de la velocidad de crecimiento, si bien no se atribuiría al zinc[19].

En España en este momento se observa que la presencia de elementos traza como el zinc y el hierro tiende a disminuir, por lo que es probable que existan casos en que los requerimientos no estén debidamente cubiertos[22] (tabla 5). Aún así, consideramos que no existe justificación para aportar suplementos indiscriminados.

TABLA 4. **Efecto del suplemento de zinc**

Autor y año	Tiempo de tratamiento	Edad al inicio	Efecto sobre el peso/talla
Ronaghy. 1974	10 m	13 a	+/+
Walravens. 1983	12 m	2-6 a	-/+
Gibson. 1989	12 m	5-7 a	-/+
Udomskesmalee. 1992	6 m	6-13 a	-/-
Friel. 1993	12 m	< 2 m	-/+
Bates. 1993	15 m	0,5-2 a	-/-
Castillo-Durán. 1995	6 m	< 3 d	+/+
Ninh. 1996	5 m	4-36 m	+/+
Ruz. 1997	14 m	2-4 a	-/+
Rivera. 1998	7 m	6-9 m	-/+
Umeta. 2000	6 m	6-12 m	+/+

TABLA 5. **Tendencias en la ingesta de energía y nutriente**

	1964	1981	1991
Energía (Kcal)	3.008	2.914	2.634
Lípidos (g)	108	129	121
Hidratos de carbono (g)	423	333	294
Proteínas (g)	87	98	94
Calcio (mg)	620	882	849
Fibra dietética (g)	28	22	21
Hierro (mg)	17	15	14
Zinc (mg)	14	12	11
Vitamina C (mg)	121	133	126
Vitamina D (mg)	5	4	3,6
Vitamina A (mg)	597	986	1.117

Tomada de Moreiras O, Carvajal A, Campo M. Tendencias de los hábitos alimentarios y estado nutricional en España.

Probablemente merezca la pena considerar que algunos datos discordantes con respecto a la respuesta a la administración de zinc, principalmente en relación con países no desarrollados, se podrían deber a la existencia de otras deficiencias de nutrientes asociadas. En algunos trabajos se constató que los niños se beneficiaron más del tratamiento que las niñas, lo que podría deberse a que los primeros tienen unos mayores requerimientos.

Zinc y desarrollo

Desde los estudios de Hurley y Swenerton[23] se estableció claramente que el zinc juega un papel en el desarrollo del sistema nervioso. En tal sentido, el zinc intervendría en diferentes situaciones, tales como la actividad sináptica, la neurotransmisión y la función enzimática. Después se han ido acumulando estudios de animales y también en humanos que avalan la influencia del zinc a nivel del desarrollo psicomotor. Es necesario reconocer que la mayoría de los estudios realizados en niños adolecen de rigor[24]. Aún así, si a las conclusiones extraídas de estos trabajos añadimos las persuasivas evidencias derivadas de la investigación animal, existe bastante fundamento para pensar que la deficiencia de zinc afecta al comportamiento de los niños[24]. También parece claro que es necesario llevar a cabo más estudios a efectos de determinar las características de la población que se podría beneficiar del tratamiento con zinc, la precisa naturaleza de los beneficios y la duración del tratamiento.

Hierro

El hierro fue el primer nutriente esencial que se reconoció para los animales en 1860. Aunque la información de que disponemos con respecto a él es más importante que

la existente para cualquier otro oligoelemento, aún quedan muchas preguntas y problemas sin resolver.

La función más importante del hierro es la de transportar y almacenar oxígeno. Más del 80% del hierro corporal está contenido en la hemoglobina de los eritrocitos. Este elemento tiene también toda otra serie de funciones de carácter no hematológico y que se relacionan con el metabolismo de otros tejidos, como son los sistemas nervioso, muscular, inmune y gastrointestinal.

El hierro de la dieta existe como hierro heme, que se encuentra en la hemoglobina y mioglobina (una proteína heme, que sirve como un reservorio de oxígeno dentro del músculo), y como hierro no heme. Alrededor del 40% del hierro de la carne se encuentra en la forma heme, que es altamente absorbible. Aunque la leche materna tiene un contenido de hierro bajo, la absorción a partir de ella es casi del 50%, mientras que sólo es de un 10% para la leche de vaca. Esta es una de las razones por lo que no se recomienda esta última en forma no modificada hasta el año de edad. El hierro de los cereales se absorbe mal (alrededor de un 1%) y, para compensar esto, los cereales para lactantes se refuerzan con hierro. Aparecerá una deficiencia de hierro cuando se retrase indebidamente la introducción de la alimentación complementaria más allá de los 3-4 meses de edad o ante una dieta pobre en alimentos con hierro. El National Research Council, Food and Nutrition Board establece las recomendaciones de ingesta de hierro en aproximadamente 6 mg/día en lactantes, 10 mg/día en niños, 15 mg/día para adolescentes mujeres y 12 mg/día para adolescentes hombres[6]. La deficiencia de hierro tiene una especial prevalencia en los países no desarrollados y se asocia, como ya indicamos, con un aporte inadecuado (tabla 6). Constituyen un factor de riesgo adicional las pérdidas gastrointestinales debidas a la diarrea crónica y a los parásitos[25].

TABLA 6. **Prevalencia de la anemia ferropénica**

Menores de 5 años:	
- Países no desarrollados:	46-51%
- Países desarrollados:	7-12%
- Barrios céntricos de Inglaterra:	39%
Mayor prevalencia: 6-12 meses de edad	

TABLA 7. **Estudios en la deficiencia de hierro**

- Concentración de Hb: disminuida
- Recuento de hematíes: disminuido
- VCM: disminuido
- Extens. sangre perifér.: hipocromía, microcitosis
- Ferritina sérica: disminuida
- Hierro sérico: disminuido
- CFHT: aumentada
- Cociente hierro/CFHT: disminuido

CFHT = capacidad de fijación de hierro total

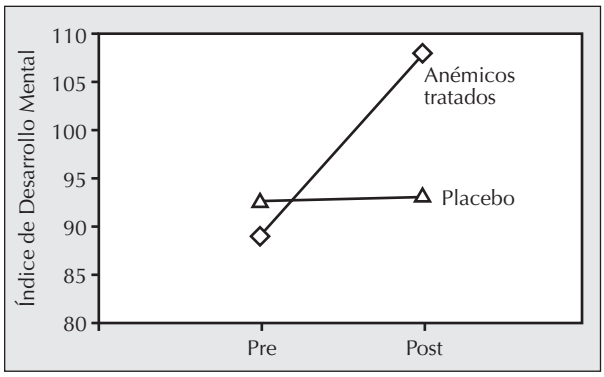


Figura 2. *Mejoría evidente del índice de desarrollo mental en los niños con anemia ferropénica tratados frente a los del grupo control que no recibieron medicación (Idjradinata and Pollit. Lancet 1993; 341: 1-4).*

El diagnóstico de la deficiencia de hierro se confirma con el hemograma, la extensión de sangre periférica y otros estudios complementarios (tabla 7). El VCM debe considerarse un buen parámetro, ya que sufre pocas variaciones técnicas y biológicas. Su disminución constituye una alerta muy sensible de la deficiencia de hierro. En aquellos casos en que la concentración de hemoglobina y el VCM se encuentran en la zona baja del intervalo normal es muy probable que el niño tenga una deficiencia leve[26].

Por lo que respecta a los efectos de la deficiencia de hierro sobre el crecimiento no disponemos de estudios consistentes, en gran medida derivado de la dificultad de poder delimitar la influencia de otros factores, tales como la edad, enfermedades intercurrentes, malnutrición general y el peso al nacer[10]. Lo que si está bien establecido es que la carencia de este mineral puede afectar el desarrollo motor y mental[24,27] (fig. 2). Los niños con anemia ferropénica presentan un elevado riesgo de sufrir alteraciones del comportamiento y un peor desarrollo tanto en el momento de presentarla como a largo plazo[24].

Cobre

Alrededor del 90% del cobre del organismo se encuentra en los músculos, huesos, cerebro e hígado. Numerosas funciones bioquímicas del cobre se deben a que forma parte de varias metaloenzimas tales como la citocromo c oxidasa, un componente esencial de la cadena respiratoria mitocondrial, la lisil oxidasa, una enzima clave en la maduración del colágeno, la dopamina hidroxilasa, que cataliza la síntesis de dopamina, la tiroxina oxidasa, una enzima clave en la biosíntesis de la melanina, la superóxido dismutasa citosólica, implicada en el sistema de defensa antioxidante celular, la amino oxidasa, una enzima fundamental en el catabolismo de la histamina y de otras moléculas relacionadas y la ceruloplasmina, la proteína fundamental para el transporte tisular de cobre hasta los tejidos e implicada asimismo en la oxidación de hierro para que pueda ser captado por la transferrina. Las manifestaciones

clínicas de la deficiencia de cobre se explican principalmente en términos de alteración enzimática.

La leche humana contiene 200-400 μg/L de cobre y usualmente suministra al lactante desde 50 μg/kg/día en los primeros días de vida postnatal hasta 13 μg/kg/día después de seis meses de lactancia, aunque hay otras estimaciones que sugieren una menor ingesta. El equilibrio en la homeostasia del cobre se consigue cuando los lactantes reciben una cantidad diaria de 27 μg/kg/día a partir de la leche materna, si bien no se han observado problemas clínicos asociados a la deficiencia en un rango de ingesta de 15-30 μg/kg/día. Las recomendaciones fijadas para la ingesta diaria se incrementarían desde los 75 μg/kg/día en los lactantes hasta los 1,0-1,5 mg/día en los adolescentes[28]. El cobre se almacena en el hígado y, por lo tanto, la deficiencia se presenta lentamente. No se ha informado de deficiencias en humanos sanos que consumen una dieta variada. La carencia en niños se ha asociado con el consumo de leche de vaca en las primeras etapas de la lactancia como alimento exclusivo, destete precoz, bajo peso al nacer, malnutrición y aumento de pérdidas gastrointestinales producidas por enfermedad diarreica (tabla 8).

Los estudios realizados en animales muestran que la deficiencia de cobre se asocia con retraso de crecimiento, pero no conocemos datos en humanos que demuestren una recuperación significativa de la talla tras el tratamiento de la deficiencia. En los humanos los signos clínicos de la deficiencia de cobre incluyen anemia hipocrómica, neutropenia, hipopigmentación del pelo y de la piel, formación anormal del hueso con aparición de fragilidad del esqueleto y osteoporosis, anomalías vasculares y pelo acerado. También puede producir enfermedad sistémica del hueso en niños prematuros[29].

Se ha sugerido que la deficiencia de cobre podría afectar al desarrollo del sistema nervioso central. Se considera que la base de tal alteración estaría en que en condiciones normales se encuentran elevadas concentraciones a nivel de algunas estructuras neuronales, principalmente en los ganglios basales[10]. En estudios realizados en ratas con deficiencia de cobre se observó que la repleción del elemento condiciona un efecto favorable sobre el crecimiento corporal y el peso del cerebro. Estos hechos podrían ayudar a explicar el denominado síndrome de Menkes (tabla 9), que se debe a la alteración de un gen que codifica una proteína de membrana del retículo endoplásmico y que origina retraso mental y muerte, normalmente, antes de los tres años. El efecto inmediato del déficit genético es una menor absorción intestinal de cobre que se acumula en la metalotioneina de las células de la mucosa impidiendo su paso al hígado y posteriormente a la circulación sistémica, lo que origina retraso de crecimiento, defectos esqueléticos y degeneración neuronal. En esta enfermedad los niveles plasmáticos de cobre son extremadamente bajos. Por lo que respecta a estudios conducentes a valorar el posible efecto de la deficiencia adquirida postnatal sobre el desarrollo psicomotor hay que resaltar que no se han llevado a cabo.

TABLA 8. **Causas de deficiencia de cobre**

- Consumo exclusivo leche de vaca
- Destete precoz
- Bajo peso al nacer
- Malnutrición
- Diarrea

TABLA 9. **Características del S. de Menkes**

- Bajo peso al nacer
- Retraso de crecimiento importante
- Encefalopatía convulsionante
- Ausencia de expresión facial
- Pelos decolorados y ensortijados
- Lesiones vasculares
- Ensanchamientos metafisarios
- Muerte antes de los 3 años

OTROS MINERALES TRAZA

Manganeso

Las funciones bioquímicas del manganeso son la representación de una historia incompleta ya que el rango de defectos encontrados durante la deficiencia experimental en animales sugiere que existe una variedad de funciones dependientes de este metal aún por descubrir[2]. El manganeso es un constituyente de varias enzimas y activador de otras muchas. En los animales la deficiencia de este elemento da lugar a un pobre crecimiento, incapacidad para estar de pie o en posición supina y causa hinchamiento y desorganización del retículo endoplásmico, así como defectos en la membrana mitocondrial. No existe evidencia por lo que respecta a los humanos de que este tipo de alteración tenga repercusión sobre el crecimiento[10]. En ratones con metabolismo del manganeso genéticamente alterado se encuentra que el metabolismo de la dopamina está alterado. En ellos, la suplementación con este mineral conduce a una mejoría de la función neurológica[30]. Por lo que respecta a los humanos no hay, sin embargo, evidencias que permitan identificar un cuadro clínico característico.

Selenio

No existen datos que relacionen la deficiencia de selenio con afectación de crecimiento. Sin embargo, puede condicionarlo de una forma indirecta, ya que este mineral participa en el metabolismo de las hormonas tiroideas (fig. 3). El selenio constituye un componente esencial de muchas selenoproteínas que regulan la síntesis de las hormonas tiroideas, preservan la integridad de la glándula tiroidea en condiciones de acusado estrés oxidativo y

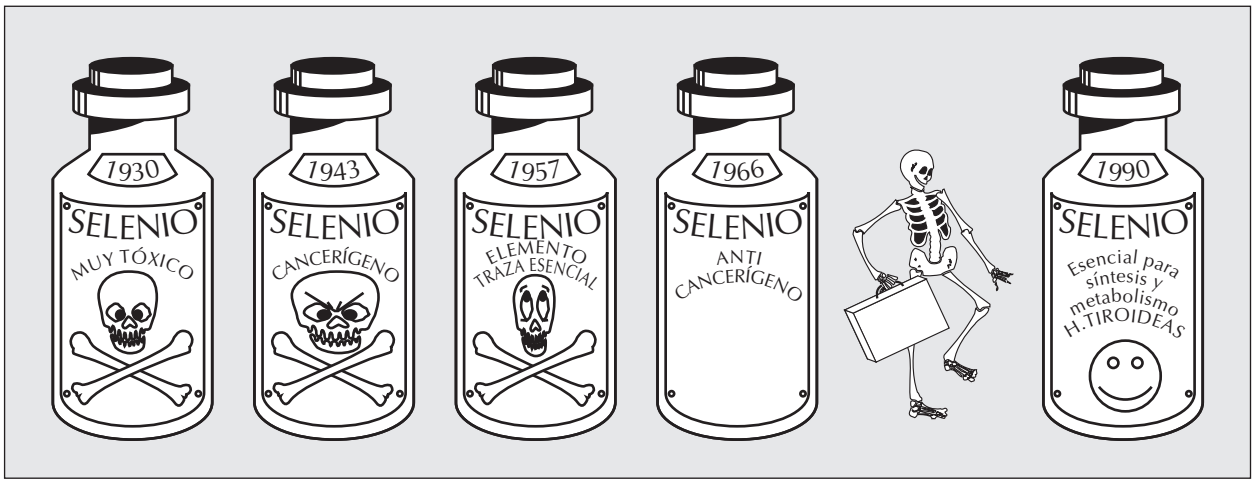


Figura 3. *La historia del Selenio (Modificado de J. Köhrle Biochimie 1999; 81: 527-533).*

controlan el metabolismo de la hormona a nivel de los tejidos no tiroideos[31]. Entre ellas tenemos las tironina-5'-deyodinasas, que están implicadas en la síntesis de las hormonas tiroideas sulfatadas. Existen tres tipos. La tipo I cataliza la conversión de T_4 a T_3 en la glándula tiroidea, hígado y riñón y es responsable de la mayor parte de la T_3 en la corriente sanguínea; el papel fisiológico de esta enzima se comprende ya que es inhibida por propiltiouracilo, un fármaco que produce deficiencia de hormona tiroidea sin inhibir a las deyodinasas tipo II y III.

La deyodinasa tipo II actúa también en la posición 5' del anillo fenólico y cataliza la conversión de T_4 en T_3; se encuentra en la glándula tiroidea, la hipófisis, el sistema nervioso central y el músculo esquelético. Cuando el tiroides es estimulado, esta enzima adquiere importancia en la formación de T_3; su función fisiológica es captar T_4 de la corriente sanguínea y convertirla a T_3 en el tejido diana. Esta enzima es única en el sentido de que tiene dos átomos de selenio en lugar de uno como las otras metaloenzimas que contienen este elemento.

La deyodinasa tipo III sólo actúa sobre el anillo tirosilo y cataliza la conversión de T_4 a T_3 inversa y de T_3 a T_2. El papel fisiológico de esta enzima es proteger el cerebro de posibles efectos tóxicos de un exceso de hormona T_3.

Aunque la actividad deyodinasa se encuentra relativamente conservada en condiciones marginales de disponibilidad de selenio, sin embargo los actuales niveles encontrados en Europa podrían comprometer el metabolismo de la hormona tiroidea[32]. Por otro lado, la combinación de deficiencia de yodo y selenio exacerba el hipotiroidismo y puede condicionar una situación de cretinismo mixedematoso, tal como se ha observado en el Zaire.

Yodo

La deficiencia nutricional de yodo es todavía prevalente en muchas áreas del mundo. El término bocio ha sido utilizado durante muchos años para describir el efecto primario de la carencia. A causa de los avances en el conocimiento en relación con el déficit de este elemento es por lo que se ha introducido la denominación de enfermedades por deficiencia de yodo (EDY). La falta de un aporte adecuado de este elemento constituye la causa más habitual de minusvalía mental evitable (tabla 10). Toda la patología relacionada con tal situación resulta prevenible. Aunque se han puesto en marcha programas de suplementación de yodo en varios países desde 1924, las EDY siguen siendo un importante problema de salud a nivel planetario. Según datos del International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, se encuentran en peligro de padecer esta deficiencia 1,6 millones de personas a nivel mundial; las enfermedades por deficiencia de yodo afectan a 50 millones de niños y cada año nacen 100.000 cretinos. La deficiencia de yodo sigue siendo un problema de salud pública en muchos países del mundo, incluyendo parte de Europa, pero muy especialmente afecta al este de Europa y a Asia.

La consecuencia fundamental de la deficiencia de yodo es la disminución de la síntesis y liberación de hormonas tiroideas, que conduce a una disminución de su concentración. Esto estimula el mecanismo de retroalimentación, que provoca un aumento de la secreción de tirotropina (TSH) hipofisaria. Este estado de hiperestimulación por la TSH conduce a una estimulación del metabolismo del yodo y al crecimiento del tejido tiroideo y desarrollo de bocio.

Además del bocio, la deficiencia de yodo en el hombre tiene una gran variedad de efectos sobre el crecimiento y

TABLA 10. **Deficiencia de yodo**

- La causa más habitual de minusvalía mental evitable
- Están en peligro 1,6 billones de personas
- El trastorno de la deficiencia afecta a 50 millones de niños
- Cada año nacen 100.000 cretinos

desarrollo, que como señalamos, actualmente se engloban bajo la denominación de EDY (tabla 11).

La definición de cuáles son las necesidades fisiológicas de yodo no es sencilla, siendo éste un tema muy discutido. Un consenso, que incluye al Food and Nutrition Board of the National Academy of Sciences of the United States, la Academia Americana de Pediatría, la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición, y la Comisión de las Comunidades Europeas, estableció las recomendaciones que se indican en la fig. 4[33].

Los métodos para realizar la suplementación del yodo se pueden dividir en dos amplias categorías: las medidas diseñadas para aplicarse a toda la población (sal, pan o agua yodados) y las medidas dirigidas a grupos específicos, como pueden ser las mujeres en edad de procrear y los niños hasta que alcanzan la pubertad. La medida más habitualmente usada ha sido la de la sal yodada. Las concentraciones recomendadas de yodo en la sal y las directrices para vigilar su oportunidad y eficacia se refieren en la publicación Micronutrient Series de la Organización Mundial de la Salud: WHO/NUT/96.13. Para llegar a tales recomendaciones se han tenido en cuenta las siguientes informaciones:

- La pérdida de yodo de la sal desde el lugar en que se produce hasta la casa en que se consume, es de alrededor del 20%.
- Durante el proceso de cocinado se calcula que hay otro 20% de pérdida.
- La ingesta media de sal por persona y día se calcula en l0 g.

Así, para que el individuo ingiera 150 μg de yodo/día, la sal debe contener en el punto de producción entre 20 y 40 mg de yodo (o 34-36 mg de yodato potásico) por kilo de sal. Cuando se yoda toda la sal, incluida la que se emplea en la preparación de los alimentos procesados, se recomienda que la cantidad a añadir sea de 20 mg. En estas circunstancias la excreción urinaria de yodo variaría entre 100 y 200 μg/L.

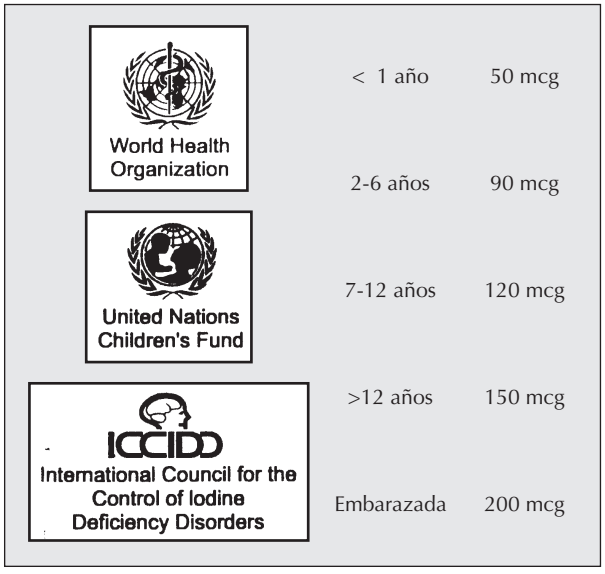


Figura 4. *Necesidades diarias de yodo.*

TABLA 11. **Enfermedades debidas a la deficiencia de yodo**

Período fetal	RN, niños y adolescentes
- Mortalidad aumentada	- Bocio
- > anomalías congénitas	- Hipotiroidismo
- Bocio	- Deficiencia mental
- Hipotiroidismo transitorio	- Retraso en el desarrollo físico
- Alteraciones psicomotoras	
- Cretinismo	

Como conclusión de todo lo expuesto, consideramos que conviene resaltar que la complejidad de los estudios propia de los sistemas dinámicos continúa comprometiendo los esfuerzos dirigidos a tratar de comprender el metabolismo mineral en relación con el crecimiento y el desarrollo. Estudios in vitro usando técnicas moleculares nos ofrecen la promesa de una interpretación más profunda de los hechos, si bien la posibilidad de extrapolar esta información al organismo en su totalidad se encuentra a la espera de metodologías adicionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barness LA. Nutrición infantil. Breve revisión histórica y visión de futuro. Pediatrics (ed. esp.) 1991; 32: 251-252.
2. Gil A, Gil F. Oligoelementos: Yodo, zinc, cobre, selenio, manganeso, molibdeno, cromo y cobalto. En: Tojo R, editor. Madrid: Ed. Doyma, 2001; 229-244.
3. Isaksson OGP, Eden S, Jansson JO. Mode of action of pituitary growth hormone on target cells. Ann Rev Physiol 1985; 47: 483-499.
4. Department of Health. Dietary Reference Values for Food Energy and Nutrients in United Kingdon. Londres: HMSO, 1991.
5. Jackson MJ. Diagnosis and detection of deficiences of micronutrients: minerals. Brit Med J 1999; 55: 634-642.
6. National Research Council, Food and Nutrition Board. Recommended Dietary Allowances, l0ª ed. 1989.
7. Cunningham BC, Bass S, Fuh G, Wells JA. Zinc mediation of the binding of human growth hormone to the human prolactin receptor. Science 1990; 250: 1709-1712.
8. Chesters JK. Trace element-gene interactions. Nutr Rev 1992; 50: 217-223.
9. Meier CA. Regulation of gene expression by nuclear hormone receptors. J Recept Signal Transduct Rev 1997; 17: 319-335.
10. Castillo-Durán C, Cassorla F. Trace minerals in human growth and development. J Pediatr Endocr Metab 1999; 12: 589-601.
11. Nakamura T, Nishiyama S, Futagoishi-Suginohara Y, Matsuda I, Higashi A. Mild to moderate zinc deficiency in short children: Effect of zinc supplementation on linear growth velocity. J Pediatr 1993; 123: 65-69.
12. Brandao-Neto J, Kimachi T, Verissimo JM, Shuhama T, Marchini JS, AntunesRodríguez J et al. Acute effects of human growth hormone on zinc. Braz J Med Biol Res 1988; 21: 43-47.
13. Nishi Y, Hatano S, Aihara K, Fujie E, Kihara M. Transient partial growth deficiency due to zinc deficiency. J Am Coll Nutr 1989; 8: 93-97.

14. Collip PJ, Castro-Magana M, Petrovic M, Thomas J, Cheruvanky T. Zinc deficiency: Improvement in growth and growth hormone levels with oral zinc therapy. Ann Nutr Metab 1982; 226: 287-290.

15. Kralik A, Eder K, Kirchgessner M. Influence of zinc and selenium deficiency on parameters relating to thyroid hormone metabolism. Horm Metab Res 1996; 28: 223-226.

16. Prasad AS, Miale A, Farid Z, Sandstead HH, Schulert AR. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism and hypogonadism. J Lab Clin Med 1963; 61: 536-548.

17. Prasad AS, Mantzoros CS, Beck FW, Hess JW, Brewer GJ. Zinc status and serum testosterone levels of healthy adults. Nutrition 1996; 12: 344-348.

18. Cherry FF, Sandstead HH, Rojas P, Johson LK, Batson HK, Wang WB. Adolescent pregnancy: associations among body weight, zinc nutriture, and pregnancy outcome. Am J Clin Nutr 1989; 50: 945-954.

19. García H, Ugarte F, Henríquez C, Iñiguez G, Salazar T, Pizarro F, Camacho-Hübner C, Capurro T, Beas F, Castillo C. Ausencia de efecto de la suplementación con cinc sobre el crecimiento y el eje somatotrófico en niños con talla baja idiopática y velocidad de crecimiento disminuida. Endocrinología 1998; 45: 183-187.

20. Gibson RS. Zinc supplementation for infants. Lancet 2000; 355: 2008-2009.

21. Porto MAS, Oliveira HP, Cunha AJ, Miranda G, Guimaraes MM, Oliveira WA, dos Santos DM. Linear growth and zinc supplementation in children with short stature. J Pediatr Endocr Metab 2000; 13: 1121-1128.

22. Castillo MD, León MT. Evolución del consumo de alimentos en España. Medicina General 2000; 28: 865-868.

23. Hurley LS, Swenerton J. Congenital malformations resulting from zinc deficiency in rats. Proc Soc Exp Biol Med 1966; 123: 692-697.

24. Grantham-McGregor SM, Ani CC. The role of micronutrients in psychomotor and cognitive development. Brit Med Bull 1999; 55: 511-527.

25. MacPhail P, Bothwell TH. The prevalence and causes of nutritional iron deficiency anemia. En: Fomon SJ, Zlotkin S, editores. Nutritional Anemias. Nestlé Nutrition Workshop Series. Nueva York: Raven Press, 1992; 1-9.

26. Siimes MA. Update of iron needs and iron deficiency in Pediatrics. En: Chandra RK, editor. Trace Elements in Nutrition of Children-II. Nestlé Nutrition Workshop Series. Nueva York: Raven Press, 1991; 145-152.

27. Roth KS, Chan JCM. Mineral metabolism and growth. Curr Opin Endocrinol Metab 2001; 8: 2-5.

28. Anonymous. Cooper. En: Trace Elements in Human Health and Disease. Ginebra: World Health Organization, 1996.

29. Griscom NT, Craig JN, Neuhauser EBD. Systemic bone disease developing in small premature infants. Pediatrics 1971; 48: 883-895.

30. Cotzias GC, Tang LC, Miller ST, Sladic-Simic D. A mutation influencing the transportation of manganese, L-dopa and L-tryptophan. Science 1972; 176: 410-412.

31. Arthur JR, Beckett GJ. Thyroid function. Brit Med Bull 1999; 55: 658-668.

32. Rayman MP. The importance of selenium to human health. Lancet 2000; 356: 233-241.

33. Pombo M, Barreiro J, Plasencia E. Bocio: endémico. En: Diéguez C, Pavía C, Yturriaga R, editores. Tiroides. Madrid: McGraw-Hill Interam., 1998; 195-208.

Tratamiento de las dislipemias en la infancia y la adolescencia

M.T. Muñoz Calvo

Universidad Autónoma. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Sección de Endocrinología.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la aterosclerosis es un proceso que se inicia en la infancia y que progresa con una velocidad que depende de la presencia o ausencia de determinados factores de riesgo cardiovascular. En un estudio reciente, que analizó el desarrollo de lesiones ateroscleróticas en la aorta en un grupo de niños entre 1 y 13 años de edad, con niveles de colesterol total normales, que murieron por accidente u otras causas no relacionadas, se observó que en todos ellos existían estrías grasas antes de los tres años de edad; además, en los niños cuyas madres habían presentado hipercolesterolemia durante el embarazo, se observó que estas lesiones progresaban más rápidamente que en el caso de niños con madres normocolesterolémicas[1]. Los autores sugieren que la hipercolesterolemia durante el embarazo podría inducir cambios en la aorta fetal que predisponen en los niños a la formación de estrías grasas y, por consiguiente, a un mayor riesgo de aterosclerosis.

El desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV), principal causa de muerte en los países industrializados, es un proceso multifactorial asociado a factores de riesgo no modificables, tales como la edad, el sexo y los antecedentes genéticos, y con otros modificables, de entre los que destacan las concentraciones elevadas de lipoproteínas de alta densidad (C-LDL)[2].

Las concentraciones plasmáticas de colesterol total (CT) reflejan una situación compleja con múltiples dependencias, las de origen genético, las derivados de la situación ambiental (tipo de dieta y grado de ejercicio físico) y las consideradas poligénicas, que dependen de la interacción de algunos determinantes genéticos con la influencia derivada de los dietéticos[3]. Los factores genéticos son poco modificables y los dietéticos muchas veces tienen su origen en la infancia; por lo tanto, una educación adecuada podría desempeñar un papel preventivo sobre el desarrollo futuro de ECV.

Se han realizado diferentes recomendaciones para el despistaje, diagnóstico y tratamiento de las diferentes dislipemias en la infancia por los diferentes consensos, como el National Cholesterol Education Program (NCEP) en 1992[4], la Sociedad Europea de Aterosclerosis[5] y la Organización Mundial de la Salud[6]. Las líneas de actuación son similares respecto al diagnóstico y a cuándo y cómo se debería tratar. Recomiendan el tratamiento farmacológico con resinas de intercambio iónico a partir de los 10 años para aquellos niños con niveles muy elevados de colesterol, después de haber realizado previamente un tratamiento dietético adecuado. Sin embargo, otros grupos[7] han recomendado una restricción más moderada de la grasa de la dieta de las que recomienda el NCEP.

Actualmente, se acepta casi unánimemente la búsqueda selectiva de los niños y adolescentes con riesgo de presentar ECV, con arreglo a los criterios siguientes[8]:

1. Si los padres o abuelos han padecido antes de los 55 años algunas de las formas de cardiopatía isquémica: un infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular o muerte cardíaca repentina.

2. Si se ha comprobado que los familiares adultos directos tienen niveles de CT elevados (valores superiores a 240 mg/dl).

3. Aquellos niños y adolescentes en los que se desconocen antecedentes familiares patológicos, pero presentan otros factores de riesgo.

El NCEP[4] considera que la actitud a seguir ante una hipercolesterolemia en la infancia y la adolescencia dependerá de los niveles de C-LDL. De todos los parámetros lipídicos, el C-LDL es el que ha mostrado una mayor relación con la aterosclerosis. Se considerarán niveles altos de C-LDL los superiores a 130 mg/dl, valores límite entre 110-129 mg/dl y valores normales los inferiores a 110 mg/dl. Los niveles de lipoproteínas deben ser repetidos al menos en dos ocasiones antes de realizar cualquier tipo de intervención médica. La actitud ante una hipercolesterolemia en la edad pediátrica está expuesta en la fig. 1. Otros autores[9], en niños con hipercolesterolemia familiar hetero-

Correspondencia: Dra. María Teresa Muñoz Calvo. Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Sección de Endocrinología. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. Tel. y Fax: 915 035 915

cigota consideran además de los niveles elevados de CT, la existencia de cardiopatía isquémica precoz familiar y el sexo, para definir las categorías de riesgo (fig. 2).

TRATAMIENTO DIETÉTICO

Es menester dejar constancia de que el tipo y cantidad de grasa ingerida es el factor que determina principalmente las concentraciones de CT y su distribución lipoproteica. La dieta es un factor exógeno importante que influye sobre los niveles plasmáticos del CT y especialmente del C-LDL; otros factores, entre ellos la presencia de productos de oxidación de los lípidos transportados por las LDL, desempeñan un importante papel en las primeras etapas del proceso aterosclerótico[10].

En el estudio Dietary Intervention Study in Children (DISC)[11], realizado en niños con edades comprendidas entre 8 y 10 años y tras un seguimiento de tres años, se observó que el consumo total de grasas en el grupo de intervención y en el grupo control representaba, respectivamente, un 29% y un 33% del aporte calórico diario. De forma similar, en el Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Babies (STRIP)[12], realizado en niños con edades comprendidas entre 7 y 36 meses de edad y tras un seguimiento de entre 8 y 13 meses, el porcentaje de grasa consumido en el grupo estudiado y el control fue del 26 y 28%, respectivamente. Ambos estudios referían un patrón de crecimiento normal.

Tonstad y Sivertsen[13] han demostrado que algunos micronutrientes como la tiamina, niacina, ácido fólico, vitamina C, magnesio e hierro, se incrementan con la disminución del aporte de grasa, esto es debido al mayor aporte de frutas, verduras y cereales. Estos resultados concuerdan con otros estudios que demuestran que el consumo de dietas bajas en grasas mejora los aportes de otros nutrientes en comparación con la población normal que recibe una dieta normal.

Dieta baja en grasa y cambios en los niveles lipídicos

Los primeros estudios que analizaron el efecto cuantitativo de cada clase de ácido graso sobre las concentraciones plasmáticas de colesterol fueron los de Keys y Hegsted[14]. Demostraron que la modificación interindividual en la respuesta de las concentraciones de CT es extraordinariamente variable entre diferentes sujetos. En algunos individuos, las concentraciones de CT descienden de forma sorprendente tras seguir una dieta pobre en colesterol y grasa saturada.

Estudios realizados en niños con hipercolesterolemias poligénicas o familiares han demostrado disminuciones de los niveles de CT o C-LDL del 6 al 20% tras tratamiento dietético. En los estudios DISC[11] y STRIP[12], los efectos de la dieta sobre los niveles de C-LDL fueron pequeños. En el estudio DISC, la disminución en los niveles de C-LDL en los grupos de intervención y control era muy reducida, y la diferencia ajustada entre ambos grupos con respecto al C-LDL era sólo de 3 mg/dl. En el estudio STRIP, los niveles de CT se reducían sólo en los varones entre las edades de 7 y 36 meses.

TABLA 1. **Dieta 1 y 2 del NCEP (National Cholesterol Education Program)**

Nutrientes	Recomendaciones (% calorías total)
Dieta 1	
•Grasas totales	< 30%
- Ácidos grasos saturados	< 10%
- Ácidos grasos poliinsaturados	< 10%
- Ácidos grasos monoinsaturados	10-15%
•Hidratos de carbono	50-60%
•Proteínas	15%
•Colesterol	< 300 mg/día
Dieta 2	
•Grasas totales	< 30%
- Ácidos grasos saturados	< 7%
- Ácidos grasos poliinsaturados	< 10%
- Ácidos grasos monoinsaturados	10-15%
•Hidratos de carbono	50-60%
•Proteínas	15%
•Colesterol	< 200 mg/día

Un estudio realizado en nuestro país[15], en un grupo de 180 pacientes entre 2 y 18 años de edad, con diferentes tipos de dislipemias primarias, mostró que con tratamiento dietético (Dieta 1 y 2 del NCEP) sólo el 8-12% de los niños alcanzaban en algún momento de su evolución el objetivo recomendado por el NCEP. En el caso de la hipercolesterolemia heterocigota, se produjo un descenso del 10% del CT, C-LDL y apo B, y sólo en el 8% descendieron los niveles de LDL por debajo de 130 mg/dl.

Las dietas bajas en grasa pueden modificar, también, los niveles de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL). En el estudio DISC[11], los niveles de C-HDL eran mas bajos en el grupo de intervención que en los controles después del primer año, pero este hecho no se observó después de los tres años de seguimiento. Por el contrario, en el estudio STRIP[12], los niveles de C-HDL se incrementaban ligeramente en el grupo de intervención con respecto al grupo control.

Intervención dietética: cuándo y cómo

Los diferentes Comités de Nutrición han realizado las siguientes puntualizaciones:

Por debajo de los 2 años no es necesario, ni prudente, la restricción de grasas o calorías en la dieta de un niño sano. La lactancia materna representa la alimentación óptima desde el punto de vista nutricional.

Por encima de los 2 años, es conveniente modificar la dieta del niño reduciendo la grasa a un 30% del total de las calorías; los ácidos grasos saturados (AGS) no serán más

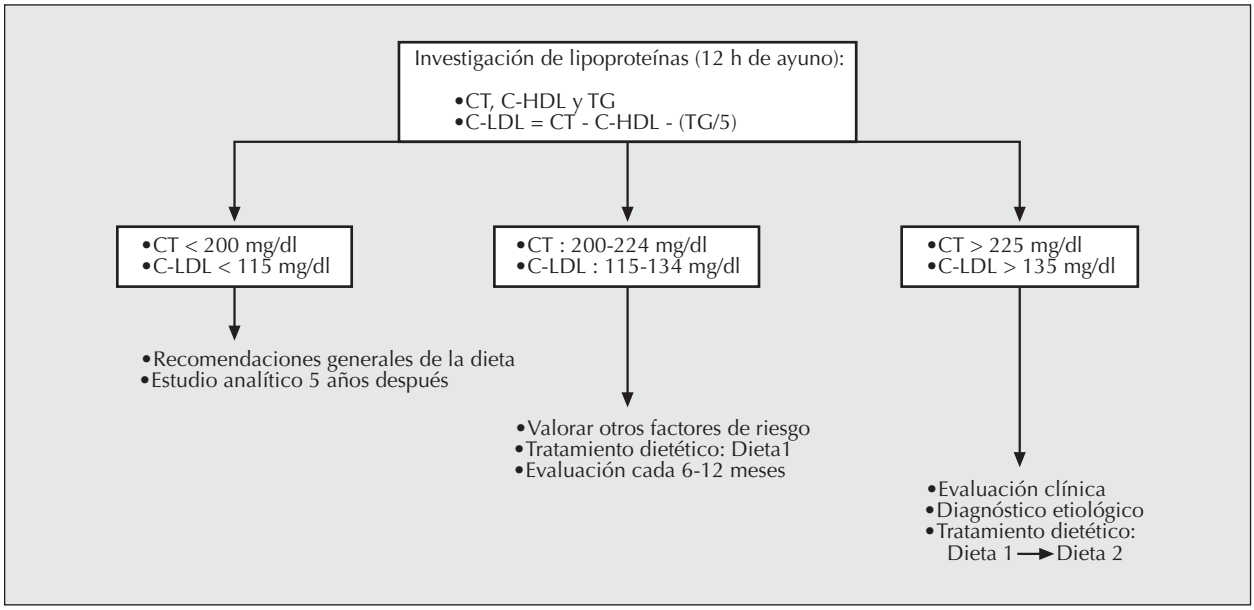


Figura 1. *Actitud a seguir ante una hipercolesterolemia en la edad pediátrica.*

del 10% de aquélla, los ácidos grasos poliinsaturados (AGP) serán de un 10%, los ácidos grasos monoinsaturados (AGM) entre un 15 y un 20% y el aporte de colesterol será menor de 300 mg/día16.

Durante toda la infancia y adolescencia, es esencial un aporte adecuado de energía y nutrientes para que el crecimiento sea normal. Las modificaciones en la dieta deben introducirse de manera progresiva, lo cual será beneficioso para el niño y su familia.

El objetivo primordial del tratamiento dietético de las hiperlipidemias será lograr que los niveles de C-LDL disminuyan, consiguiendo un descenso de un 10 a un 15%, aunque existen grandes variaciones individuales17.

El seguimiento terapéutico de la dieta en las hipercolesterolemias (C-LDL límite y alto) está expuesto en la fig. 3. En la "dieta 1" el aporte de grasa total será menor del 30% del total de calorías, correspondiendo a los AGS menos del 10% de éstas y siendo la ingesta de colesterol menor de 300 mg/día (tabla 1). Si después de varios meses con esta dieta no se han conseguido los resultados esperados, hay que proponer la "dieta 2" (tabla 1). Esta última aporta menos del 7% de las calorías en forma de AGS y una cantidad de colesterol menor de 200 mg/día. A esto se añadirá en cuantía adecuada de nutrientes, vitaminas y minerales4.

Los controles se realizarán a las 6 semanas de comenzado el tratamiento dietético. Si el paciente no ha cumplido la dieta prescrita, se realizarán nuevas recomendaciones de la "dieta 1", volviendo a evaluar a los 3 meses. Si no se obtienen los resultados adecuados, hay que pasar a la "dieta 2". Tres meses más tarde, en algunos niños, pueden persistir niveles elevados de C-LDL, por lo que necesitará tratamiento con fármacos.

Estudios recientes han demostrado que el polimorfismo genético de las apolipoproteínas puede tener un importante papel en la respuesta individual a las modificaciones de la dieta, identificando a los sujetos hiper o hiporrespondedores. Un estudio realizado en sujetos sanos normolipémicos, ha podido demostrar la existencia de una relación entre las variaciones genéticas de los locus de las apolipoproteínas A-I, C-III y A-IV y el grado de variación en los niveles de C-LDL tras el consumo de una dieta rica en grasa monoinsaturada en comparación a una rica en carbohidratos (NCEP). Así, el grupo de población definido por el genotipo Apo A-I (GG), Apo C-III (XS2) y Apo A-IV (TT) (GG,XS2,TT) se beneficia significativamente más del consumo de una dieta rica en grasa monoinsaturada al disminuir los niveles de C-LDL. Por el contrario, en sujetos sanos normolipémicos portadores del genotipo Apo A-I (GA), Apo C-III (S1S1) y Apo A-IV (ST) (GA;S1S1,ST) el beneficio mayor se obtiene al administrarles una dieta rica en carbohidratos (NCEP)[18]. Por consiguiente, los locus genéticos de la Apo A-I, Apo A-IV, Apo B, Apo C-III, Apo E y LPL pueden ser respondedores, al menos en parte, de la variabilidad en la respuesta de los niveles de C-LDL a las modificaciones dietéticas.

Dieta baja en grasa y crecimiento

La disminución del aporte de grasas y colesterol que sufren con frecuencia los niños que presentan una hipercolesterolemia puede tener repercusiones sobre su crecimiento. Se ha recomendado prudencia acerca de la utilización de dietas demasiado restrictivas; ya que, al disminuir la ingesta de grasa se corre el riesgo de no proporcionar suficiente energía para asegurar un óptimo crecimiento[19].

En niños con hipercolesterolemia familiar heterocigota, se han descrito alteraciones del eje de la hormona de crecimiento (GH), con incremento en la amplitud de los picos de secreción de la misma, niveles normales o disminuidos del factor de crecimiento semejante a la insulina número 1 (IGF-I), y respuesta normal de la GH a los estímulos farmacológicos, un patrón similar al observado en situaciones de resistencia parcial a la GH, como en el que se produce en algunas enfermedades crónicas y que pueden determinar alteraciones en el crecimiento[20].

Nosotros hemos estudiado 23 niños prepúberes diagnosticados de diferentes dislipemias primarias durante un periodo de un año. Tras el diagnóstico de la dislipemia, se pautó la "dieta 1" de la Academia Americana del Corazón, adaptándola a las tablas españolas de composición de alimentos. Durante el año de tratamiento dietético, los pacientes no presentaron alteraciones de la curva de crecimiento ni del desarrollo madurativo óseo. No se observaron alteraciones importantes en el eje de GH, salvo concentraciones disminuidas de IGF-I sólo en los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (fig. 4). Su normalización tras un año de tratamiento dietético, sugiere que estos pacientes podrían recibir dietas inadecuadas, que condicionarían un cierto grado de malnutrición leve[21].

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico se reserva para aquellos pacientes con dislipemias genéticas o graves. Desde el año 1970, se han utilizado las resinas de intercambio iónico para disminuir los niveles de CT. Actualmente, se están analizando los efectos de los inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A Reductasa (HMG-Co A Reductasa) en el tratamiento de la hipercolesterolemia grave en la infancia[22]. Estudios epidemiológicos han demostrado que la reducción del 1% en los niveles de CT se asocia con una disminución del 2-3% de los accidentes cardiovasculares y que una reducción del 10% del CT disminuye un 15% el riesgo de ECV.

Resinas de intercambio iónico

Las resinas de intercambio iónico son los fármacos más recomendados y utilizados en Pediatría para el tratamiento de las hipercolesterolemias. La colestiramina y el colestipol son los más usados de este grupo. Estas sustancias fijan de modo irreversible los ácidos biliares en la luz intestinal impidiendo su reabsorción en el íleon y estimulando su eliminación fecal. De esta manera, se produce una interrupción parcial de la circulación enterohepática de los ácidos biliares y un incremento de la utilización hepática del colesterol para la síntesis de nuevas moléculas de ácidos biliares; estos hechos provocan una disminución parcial del colesterol hepático con aumentos compensadores tanto de la síntesis de colesterol como de los receptores LDL[23].

Varios estudios realizados en población adulta, han demostrado el efecto beneficioso del tratamiento con resinas. Así por ejemplo, el Lipid Research Clinics Coronary Primary Intervention Trial (LRCPT) demostró claramente que el tratamiento con colestiramina reducía la mortalidad coronaria[24].

Los estudios en población infantil, también han demostrado efectos beneficiosos de las resinas sobre los niveles plasmáticos de colesterol. En el realizado por Tonstad et al[25], en niños (8 g/día de colestiramina) y adolescentes (10 g/día de colestipol) los niveles de C-LDL se redujeron un 16% y un 19%, respectivamente, respecto al grupo placebo. El grado de cumplimiento fue del 75%, no observándose cambios en el patrón de crecimiento, aunque si se objetivó una disminución de los niveles séricos de folatos, carotinoides y vitamina E.

El tratamiento con resinas debe iniciarse con dosis bajas, incrementándolas en función de los valores de CT y C-LDL

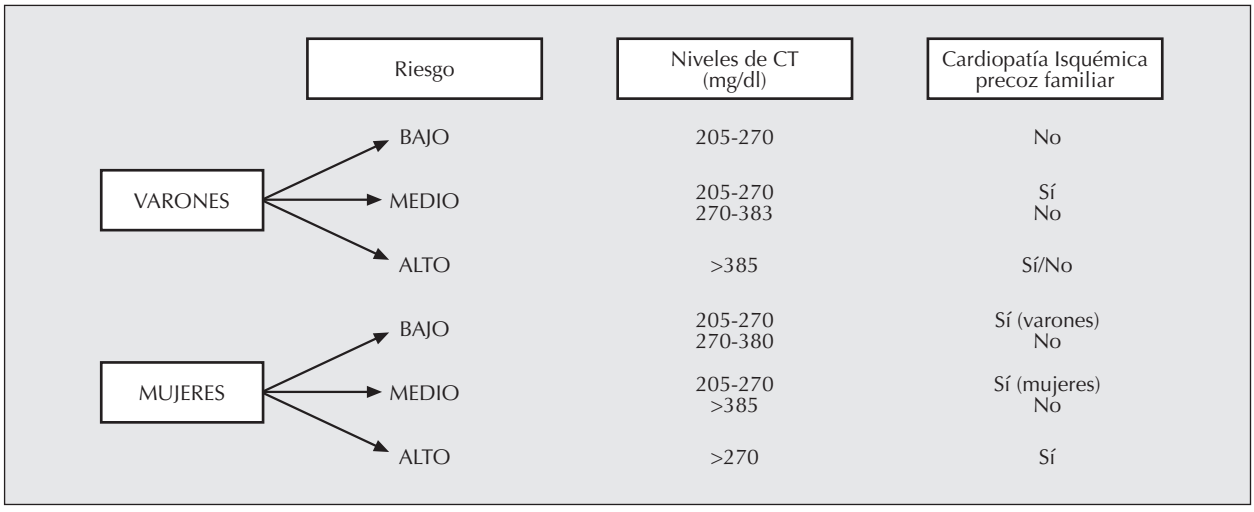


Figura 2. *Categorías de riesgoen niños con hipercolesterolemia familiar según los niveles de colesterol total y antecedente de cardiopatía isquémica precoz familiar (modificado de L. Ose y S. Tonstad, Acta Paediatr 995)*

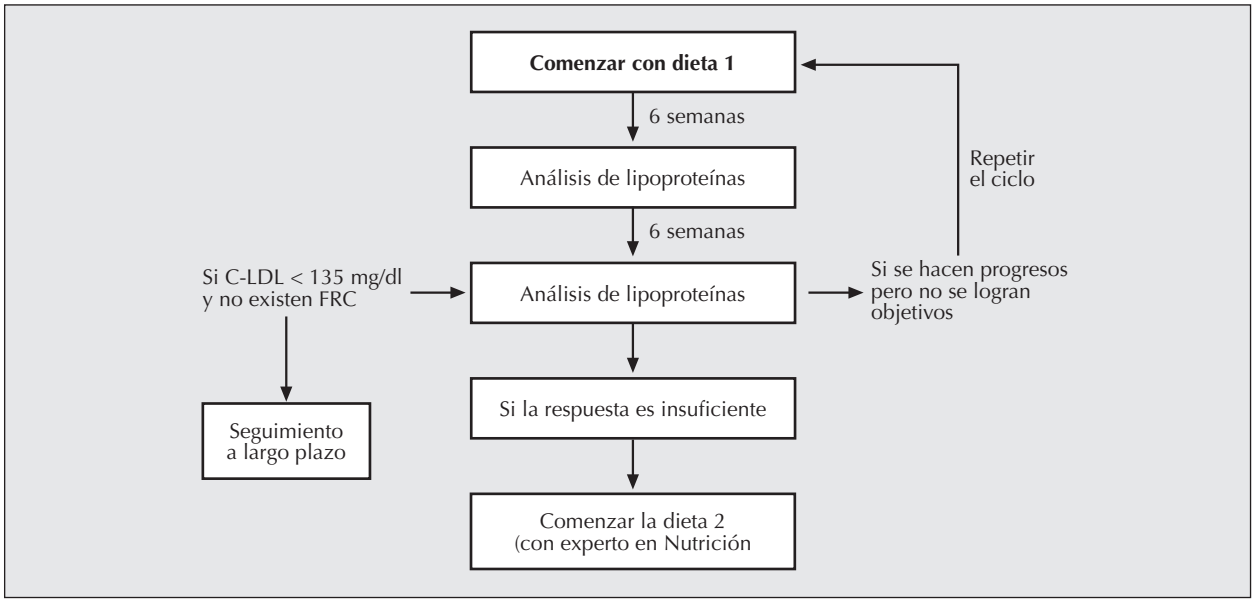


Figura 3. *Tratamiento dietético de las dislipemias.*

(fig. 5). El NCEP[4] recomienda dosis de hasta 16 g/día. Otros autores sugieren una dosis máxima de 8 g/día para la colestiramina y 10 g/día para el colestipol[26]. Estas sustancias no tienen toxicidad sistémica; ya que, no se absorben, por lo cual son potencialmente seguras en niños[27].

Los efectos secundarios son sobre todo gastrointestinales, principalmente estreñimiento, aunque también pueden producir meteorismo, náuseas y esteatorrea. Así mismo, puede interferir la absorción de ciertos fármacos, tales como tiroxina, digitálicos y bloqueantes beta adrenérgicos. Es aconsejable que el paciente los tome una hora después o cuatro horas antes de la administración de las resinas[28]. Las dosis elevadas de resinas pueden interferir la absorción de vitaminas liposolubles y ácido fólico. En estudios controlados, se ha observado que las resinas disminuyen los niveles de ácido fólico y colecalciferol y aumentan los niveles de homocisteína[29]. En estudios prospectivos, se ha encontrado una asociación entre los niveles elevados de homocisteína en niños (8-12 años) y muerte precoz por ECV de sus padres. Por todo ello, los niños en tratamiento con resinas durante periodos prolongados deberían recibir suplementos de ácido fólico y vitamina D.

Inhibidores de la HMG CoA Reductasa (Estatinas)

Las estatinas son los agentes reductores del colesterol disponibles más potentes. Desde el descubrimiento en 1976 de la mevastatina, se han desarrollado una serie de análogos de primera generación: lovastatina, pravastatina y simvastatina. Más recientemente, se han desarrollado estatinas de segunda (fluvastatina) y de tercera generación (atorvastatina y cerivastatina)[30].

Estas drogas inhiben competitivamente la enzima 3-hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa, que regula la velocidad de síntesis intracelular del colesterol. La disminución de la producción intracelular de colesterol da lugar a una mayor captación de LDL mediada por receptores localizados en los hepatocitos.

Duggan y Vickers definieron la estatina ideal como aquella que: se absorbe bien, alcanza el hígado sin cambios, sufre una completa transformación hepática, se administra en una única dosis diaria, tiene buena eficacia y tolerancia, y posee un bajo potencial de interacciones medicamentosas[31]. De acuerdo con estas definiciones, la cerivastatina es el inhibidor más potente de la HMG-CoA reductasa, pero es la atorvastatina la que posee mayor eficacia.

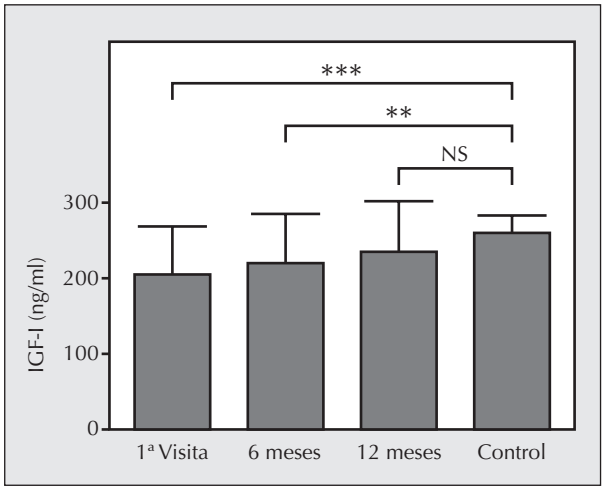


Figura 4. *Niveles de IGF-I en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigota en el momento del diagnóstico o primera visita, a los 6 y 12 meses del tratamiento dietético, respecto a la población control.*

El empleo de las estatinas no ha sido todavía aprobado en niños. En estudios realizados en adultos se ha demostrado una reducción de un 25-60% en la incidencia de ECV[23]. La administración del fármaco debe realizarse de forma creciente, a partir de una dosis única hasta alcanzar la dosis máxima.

Los efectos secundarios más habituales son las molestias gastrointestinales leves y un aumento de las transaminasas ligero (SGPT, SGOT y CPK) que remite al suspender el tratamiento. No se debe administrar conjuntamente con ácido nicotínico, ciclosporina o eritromicina, debido a la mayor incidencia de miositis.

Un estudio experimental realizado en 16 niños que fueron tratados con simvastatina durante un periodo de dos años, no demostró alteraciones bioquímicas ni en el patrón de crecimiento[32].

En 72 niños con hipercolesterolemia familiar heterocigota, con una edad media de 12 años, se administró pravastatina, a dosis de 5, 10, y 20 mg/día, durante 12 semanas, observándose una reducción en los niveles de CT y C-LDL del 24% y 33%, respectivamente. Como en el estudio anterior, tampoco se observaron efectos adversos durante el tratamiento. Los parámetros bioquímicos, así como las determinaciones hormonales de TSH, ACTH y cortisol no experimentaron modificaciones ni durante el tratamiento ni en el seguimiento posterior[33].

También, se han realizado algunos estudios en niños empleando lovastatina[34]. Uno de los mas interesantes ha sido el publicado por el grupo de Stein[35] en adolescentes varones (edades: 10-17 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (10 mg/día al inicio y 40 mg/día, dosis máxima). Estos autores observaron una disminución del 25% en los niveles de C-LDL respecto a los valores basales tras las 48 semanas de estudio. No encontraron diferencias significativas en los parámetros de seguridad respecto al placebo, ni tampoco cambios significativos en lo que respecta a la curva de crecimiento, la maduración ósea y los parámetros nutricionales. Este estudio es el de mayor duración realizado en población pediátrica y demuestra la seguridad de la terapia con lovastatina en este grupo de pacientes.

Se esta realizando en nuestro país un estudio multicéntrico, de un año de duración, comparando la atorvastatina con el colestipol en el tratameinto de niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota e hipercolesterolemia grave. En el momento actual, se han incluido más de 50 pacientes de ambos sexos con un estadio de Tanner igual o superior al II, si bien los resultados de este estudio no están todavía disponibles.

El empleo de estatinas en pediatría debería reservarse para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en sus formas más graves y sólo en las fases finales de la pubertad, utilizando dosis bajas junto a una dieta adecuada (fig. 5)[36,37]. Son necesarios más estudios, con mayor número de pacientes y con mayor seguimiento, para poder establecer la seguridad del tratamiento con estos fármacos[38]. Por lo tanto, el empleo de estatinas en niños y adolescentes puede ser, en un futuro próximo, una buena alternativa en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigota, sobre todo en varones, en los que la enfermedad coronaria se desarrolla más precozmente[39].

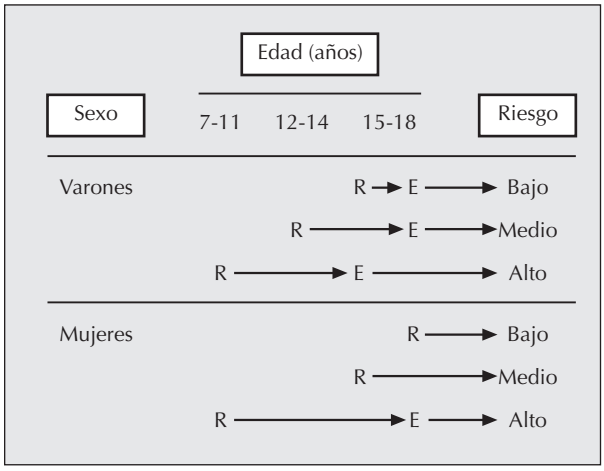


Figura 5. *Tratamiento farmacológico en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar en relación con riesgo de padecer cardiopatía isquémica (Modificado de L. Ose y S. Tonstad, Acta Paediatr 1995).*

Indicaciones y controles

El tratamiento farmacológico debe reservarse para aquellos individuos en los que tras un periodo razonable de intervención dietética no se han conseguido los objetivos deseados. Teniendo en cuenta que dicho tratamiento es, en principio, de por vida y que todas las sustancias tienen efectos secundarios, la elección del fármaco constituye un problema de suma importancia[39].

En el NCEP[4] se recomienda el inicio del tratamiento farmacológico a partir de los 10 años de edad, después de un tratamiento dietético adecuado de seis meses a un año, siempre y cuando, transcurrido este tiempo, no se haya conseguido reducir las cifras de C-LDL a la normalidad. Sin embargo, en ciertos casos de niños con niveles excesivamente elevados de CT, el especialista podría decidir iniciar el tratamiento farmacológico en edades más tempranas, siempre que haya cumplido previamente las recomendaciones antes descritas.

La terapéutica farmacológica deberá intentarse cuando:

- El C-LDL sea superior a 190 mg/dl.
- El C-LDL sea mayor a 160 mg/dl y existan antecedentes familiares de ECV o el niño tenga dos o más factores de riesgo cardiovascular.

El objetivo del mismo será lograr que los niveles de C-LDL estén por debajo de 130 mg/dl. Otros marcadores de riesgo aterogénico a considerar son los niveles de apo B, que es un buen parámetro de valoración de respuesta al tratamiento dietético y farmacológico. Además, los niveles

de Lp(a) son predictores de ECV y constituyen un factor de riesgo añadido a valorar cuando hay que tomar una decisión terapeútica.

El fármaco de elección lo constituyen las resinas de intercambio iónico. Otras sustancias como los inhibidores de la HMG-Coenzima A reductasa, no han sido suficientemente probadas en la edad pediátrica, y su uso comercial no se recomienda en el momento actual hasta que no existan datos más concluyentes y ensayos clínicos validados en la población infantil[40].

La efectividad del tratamiento se realizará cada 3-6 meses durante el primer año y cada 6 meses con posterioridad, mediante:

1. Controles clínicos: peso, talla, índice de masa corporal (IMC), tensión arterial y cumplimiento de la dieta y del tratamiento farmacológico.

2. Controles analíticos:

- De eficacia del fármaco: CT, TG, lipoproteínas, Lp (a)
- Control de los efectos secundarios del fármaco:
  *General: hemograma, bioquímica general (transaminasas).
  * Específico según el fármaco:
    - resinas de intercambio iónico: vitaminas liposolubles, Vitamina B12, metabolimo del hierro.
    - Inhibidores HMG-CoA-Reductasa: transaminasas y CPK.

CONCLUSIONES

La hipercolesterolemia es un factor muy importante en el desarrollo de la aterosclerosis y de las ECV, pero no es el único, por lo que es necesario tener en cuenta otros factores que también son relevantes entre otros: la hipertensión arterial, la obesidad, la vida sedentaria, la diabetes mellitus y el hábito tabáquico.

Durante la infancia y la adolescencia el tratamiento de la hipercolesterolemia debe ser principalmente dietético, siguiendo las recomendaciones de los diferentes Comités de Nutrición y controlando los posibles efectos secundarios de la restricción de la grasa.

El tratamiento farmacológico sólo se empleará en niños de alto riesgo. Su objetivo es disminuir los niveles de C-LDL al menos un 15%. Se deben utilizar resinas de intercambio iónico a dosis bajas (8 g/día para la colestiramina y 10 g/día para el colestipol) junto con suplementos de vitaminas, que reducirán los niveles de C-LDL entre un 10% y un 20%. Los inhibidores de la HMG-CoA Reductasa son los fármacos hipolipemiantes más potentes de los que disponemos, pero al igual que con otros (ácido nicotínico, probucol, fibratos, entre otros), la experiencia disponible es insuficiente para asegurar su empleo en niños y adolescentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Napoli C, Glass Ck, Witzum JL, Deutsch R, Darmiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lessions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) Study. Lancet 1999; 354: 1234-1241.

2. Berenson GS, Srinivissan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. N Eng J Med 1998; 338: 1650-1656.

3. Sveger T, Flodmark CE, Nordborg K, Nilsson-Ehle P, Borgfors N. Hereditary dyslipidemias and combined risk factors in children with a family history of premature coronary artery disease. Arch Dis Child 2000; 82: 292-296.

4. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. Pediatrics. 1992; 89 (supl.): 525-584.

5. European Atherosclerosis Society International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. Prevention of coronary heart disease: scientific background and new clinical guidelines. Nutr Metab Cardiovasc Dis 1992; 2: 113-156.

6. Akerblom HK, Chandra RK, Franklin FA. Conclusions guidelines and recomendations from the IUNS/WHO workshop: nutrition in the pediatric age group and later cardiovascular disease. J Am Coll Nutr 1992; 11 (supl.): 1-2.

7. ESPGAN Committee on Nutrition. Committee report: childhood diet and prevention of coronary heart disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994; 19: 261-269.

8. Starc TJ, Deckelbaum RJ. Evaluation of hypercholesterolemia in childhood. Ped Rev 1996; 17: 94-97.

9. Ose L, Tonstad S. The detection and management of dyslipidaemia in children and adolescents. Acta Paediatr 1995; 84: 1213-1215.

10. MacLean DR, Petrasouits A, Connellly PW, Little JA, O´Connor B. Impact of different blood lipid evaluation and treatment guidelines of the proportion of Canadians identified and treated for elevated blood cholesterol. Canadian Heart Health Surveys Research Group. Can J. Cardiol 1999; 15: 445-451.

11. Writing Group for the DISC Collaborative Research Group. Efficacy and safety of lowering dietary intake of fat and cholesterol in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: The Dietary Intervention Study in Children (DISC). JAMA 1995; 273: 1429-1435.

12. Lapinleimu H, Viikari J, Jokinen E, Saio P, Routi T, Leino A et al. Prospective randomised trial in 1062 infants of diet low in saturated fat and cholesterol. Lancet 1995; 345: 471-476.

13. Tonstad S, Silvertsen M. Dietary adherence in familial hypercholesterolemia. Am J Clin Nutr 1997; 65: 1018-1026.

14. Hegsted DM. What are American children eating? Implications for public policy (letter). Nutr Rev 1996; 54: 67-69

15. Fenollosa T, Garcés MD, Dalmau J. Tratamiento dietético de la hipercolesterolemia primaria: respuesta del patrón lipídico según el diagnóstico etiológico. Acta Pediatr Esp 1999; 57: 27-30.

16. Olson RE. Is it wise to restrict fat in the diets of children? J Am Diet Assoc 2000; 100: 28-32.

17. Starc TJ, Shea S, Cohn LC, Mosca L, Gersony WM, Deckelbaum RJ. Greater dietary intake of simple carbohydrate is associated with lower concentrations of high-density-lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic children. Am J Clin Nutr 1998; 67:1147-1154.

18. López-Miranda J, Ordovás JM, Pérez Jiménez F. Interacción genes-dieta como determinante de las concentraciones plasmáticas de colesterol. Med Clin 1998; 111: 546-551.

19. Hansen D, Michaelsen KF, Skouby F. Growth during treatment of familial hypercholesterolemia. Acta Paediatr 1992; 81: 1023-1025.

20. Lane L, Hoeg JM, Barnes K, Ross JL, Loriaux Dl, Chousos GP. Abnormal growth hormone secretory dynamics in children with familial hypercholesterolemia. Horm Res 1988; 29: 23-26.

21. Muñoz MT, Barrios V, Pozo J, Argente J. Influencia del tratamiento dietético sobre el crecimiento en niños con dislipemias primarias. Clin Invest Arterioesclerosis 1998; 10: 65-73.

22. Koletzko B, Kupke I, Wendel U. Treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. Acta Paediatr 1992; 81: 682-685.

23. Knopp RH. Tratamiento farmacológico de las hiperlipemias. N Eng J Med 1999; 341: 498-511.

24. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984; 251: 351-364.

25. Tonstad S, Knudtzon J, Sivertsen M, Mefsum H, Ose L. Efficacy and safety of cholestyramine in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. J Pediatr 1996; 129: 42-49.

26. Tonstad S, Sivertsen M, Aksnes L, Ose L. Low dose colestipol in adolescents with familial hypercholesterolemia. Arch Dis Child 1996; 74: 157-160.

27. McCrindle BW, O´Neill MB, Cullen-Dean G, Helden E. Acceptability and compliance with two forms of cholestyramine in the treatment of hypercholesterolemia in children: a randomized, crossover trial. J Pediatr 1997; 130: 266-273.

28. Kohn MR, Jacobson MS. Cholesterol in adolescents: whom to screen, how to treat. Comprehensive Therapy 1996; 22: 817-825.

29. Tonstad S, Aknes L. Fat soluble vitamin levels in familial hypercholesterolemia. J Pediatr 1997; 130: 274-280.

30. Marcus A. Role of the HMG-CoA reductase inhibitor in the treatment of dyslipidemia: an evolutionary review. Cardiovascular Reviews and Reports 1996; 1: 10-27.

31. Duggan DE, Vickers S. Physiological disposition of HMG-CoA reductase inhibitors. Drug Metab Rev 1990; 22: 333-362.

32. Ducobu J, Brasseuer D, Chandron JM, Deslypere JP, Haevengt C, Mius E et al. Simvastatin use in children. Lancet 1992; 340: 548-549.

33. Knipscheer HC, Boelen CCA, Kastelein JJP, Van Diermen DE, Groenemeijer BE, Van den Ende A et al. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. Pediatr Res 1996; 39: 867-871.

34. Lambert M, Lupien PJ, Gagne C, Levy E, Blaichman S, Langlois S et al. Treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents: effect of lovastatin. Pediatrics 1996: 97: 619-628.

35. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO, Liacouras CA, Siimes MA, Jacobson MS et al. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia. JAMA 1999; 281: 137-144.

36. Duplaga BA. Treatment of childhood hypercholesterolemia with HMG-CoA reductase inhibitors. Ann Pharmacother 1999; 33: 1224-1227.

37. Farnier M, Portal JJ, Maigret P. Efficacy of atorvastatin compared with simvasatin in patients with hypercholesterolemia. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2000; 5: 27-32.

38. Tonstad S. Role of lipid-lowering pharmacotherapy in children. Pediatr Drugs 2000; 2: 11-22.

39. Tonstad S. A rational approach to treating hypercholesterolemia in children. Drug Safety 1997; 16: 330-341.

40. McKenney JM, Kinosian B. Economic benefits of aggressive lipid lowering: a managed care perspective. Am J Mang Care 1998; 4: 65-74.

CANDIDATOS A LOS PREMIOS LILLY

MINERALIZACIÓN ÓSEA MEDIANTE OSTEOSONOGRAFÍA DIGITAL EN NIÑOS CON ANTECEDENTE DE PARTO PRETÉRMINO

C. Mata, D. Jiménez, C. Azcona, J. Gimeno, E. Burghard, M. Portas y V. Alzina

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Dpto. Pediatría. Clínica Universitaria. Pamplona.

Introducción. Los principales factores implicados en la adquisición de una adecuada masa ósea son los nutricionales (principalmente la ingesta de calcio y vitamina D), hormonales y genéticos. La osteosonografía digital mide la velocidad de transmisión del ultrasonido en la metáfisis distal de la falange proximal de los cuatro dedos (2º al 5º) de la mano no dominante.

Objetivo. Valorar la mineralización ósea en niños con antecedente de parto pretérmino mediante osteosonografía digital y cuantificar la ingesta diaria de calcio, vitamina D y el ejercicio físico realizado por estos niños.

Métodos y pacientes. La mineralización ósea se ha valorado mediante osteosonografía digital (equipo DBM Sonic-1200), obteniendo la velocidad del sonido a través del hueso amplitud dependiente (Ad-SOS, m/s) y utilizando como estándares de referencia los publicados por Gimeno et al. Se recogen al nacimiento en niños con antecedente de parto pretérmino, la edad gestacional, el peso, la longitud y factores de riesgo de osteopenia (retraso de crecimiento intrauterino y tratamiento con corticoides en el período neonatal). Se determina la edad en el momento de la medición de la masa ósea, el peso, la talla, y el índice de masa corporal (IMC) y se realiza una encuesta nutricional para el cálculo de la ingesta diaria de calcio y del grado de ejercicio físico. El grado de actividad física se determina según la escala modificada de Kröger y colaboradores.

Resultados. Expresados en media (intervalo de confianza). Se estudian 43 niños (11 niños y 32 niñas) de edad media 8,7 años (IC 95%: 7,4; 10,0) cuya edad gestacional fue de 32,2 semanas (IC 95%: 31,2; 33,1), la longitud de recién nacido de 41,7cm (p25) (IC 95%: 40,0; 43,4) y el peso de recién nacido de 1.798,2g (p50) (IC 95%: 1.628,5; 1.968,0). Patología en el período neonatal: 8 niños recibieron tratamiento con corticoides, 7 niños presentaron enfermedad de membrana hialina, 3 niños están afectos de encefalopatía neonatal, y 3 niños mostraron retraso del crecimiento intrauterino. Datos antropométricos en el momento de la determinación de la mineralización ósea: Talla-SDS: 0,5 (IC 95%: 0,1; 1,0); peso-SDS: 0,5 (IC 95%: 0,2; 0,9); IMC-SDS: 0,4 (IC 95%: -0,1; 0,7). Los valores de mineralización ósea (Ad-SOS-SDS) son de -0,2 (-0,7; 0,3). La ingesta diaria media de calcio y de vitamina D es de 1012 mg (IC 95%: 907; 1.118) y 10,5 mcg (IC 95%: -0,5; 21,4), esta última inferior ($p < 0,001$) a los requerimientos recomendados (RDA, 1.989). La media del ejercicio físico realizado es de 2 horas semanales. Los valores de mineralización ósea (Ad-SOS, m/s) se correlacionan de forma positiva con la edad ($r = 0,80$; $p < 0,001$), con la talla ($r = 0,74$; $p < 0,001$) y con el peso ($r = 0,67$; $p < 0,001$). Sin embargo, los valores de mineralización ósea (Ad-SOS, m/s) no se asocian de forma estadísticamente significativa con ninguna de las siguientes variables: número de horas de ejercicio físico, ingesta de calcio y vitamina D. El número de horas de ejercicio físico es menor cuanto mayor es la edad del niño ($r = 0,76$; $p < 0,05$).

Conclusiones. La mineralización ósea valorada mediante osteosonografía en niños con antecedente de parto pretérmino, está por debajo de la media para la edad, pero dentro de los valores normales de referencia. La ingesta de vitamina D en este grupo de niños es inferior a la cantidad diaria recomendada (RDA, 1.989). Sin embargo la ingesta diaria de calcio es adecuada.

MENARQUIA ADELANTADA E HIPERANDROGENISMO OVÁRICO EN ADOLESCENTES CON RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y TALLA BAJA

A. Ferrer*, L. Ibáñez*, F. de Zegher**, C. Valls*, E. Miró*, M.V. Marcos*** y F. Rodríguez-Hierro*

*Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona. **Universidad de Lovaina, Bélgica. ***Consorci Hospitalari de Terrassa, Barcelona.

Estudios prospectivos recientes indican que las niñas con retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) presentan una progresión rápida de la pubertad y un avance de la edad de la menarquia, lo que determina en muchos casos una talla final por debajo de la talla diana. En el presente estudio, se ha determinado, retrospectivamente, si las niñas con RCIU y talla final baja presentaron una menarquia adelantada, y además, si este subgrupo poblacional presenta una mayor incidencia de hiperandrogenismo ovárico subclínico.

En un grupo de 14 adolescentes no obesas (edad, 13,9 ± 0,4 años, índice de masa corporal, 19,3 ± 0,4 kg/m^2), con ciclos menstruales regulares, talla adulta baja (148,5 ± 1,0 cm) y RCIU (peso al nacer, 2,25 ± 0,08 kg, edad gestacional, 39,1 ± 0,4 semanas) se determinaron los niveles basales de glucosa e insulina, el perfil lipídico, los niveles séricos de testosterona total, androstendiona, sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), y sex hormone-binding globulin (SHBG), la respuesta de las gonadotrofinas y de la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) a la estimulación con un análogo de GnRH (acetato de leuprorelina, 500 µg sc), y la presencia ecográfica de ovarios poliquísticos. La talla final en el grupo estudiado se encontraba, como promedio, 6 cm por debajo de la talla diana; la menarquia había tenido lugar significativamente antes que en la población de referencia (10,9 ± 0,2 años vs 12,3 ± 0,1 años; $p < 0,0001$). Los niveles basales de insulina, colesterol total, LDL-colesterol, testosterona, 17-OHP, y DHEAS así como la respuesta de la LH y

de la 17-OHP al acetato de leuprorelina se encontraron significativamente más elevados en comparación con los valores de referencia poblacionales. En 5 de las 14 pacientes, los ovarios tenían ecográficamente un aspecto multiquístico. Las adolescentes con RCIU y talla final baja presentan con mayor frecuencia una menarquia adelantada y una variante de hiperandrogenismo ovárico subclínico, que podrían estar en parte determinadas por el hiperinsulinismo que presentan estas pacientes.

VALORES DE 25OH VITAMINA D EN LA MADRE Y SANGRE DE CORDÓN: RELACIÓN CON LA INGESTA DE VITAMINA D Y EXPOSICIÓN SOLAR

F.J. Herrero*, A. Roca*, A. Ballester*, A. Carrascosa**, M. Bartrolí* y N. Potau**

*Hospitales Comarcales de la Selva (Blanes) y Alt Maresme (Calella).
**Hospital Materno Infantil Vall d'Hebrón (Barcelona).

Objetivo. Conocer el estado de reservas de vitamina D (VD) en una población de mujeres gestantes y sus hijos recién nacidos de dos comarcas costeras en Catalunya (40º latitud Norte), con vistas a poder hacer recomendaciones dietéticas y de exposición solar en el embarazo.

Material y método. Estudio transversal de prevalencia. Se estudian los valores de Calcio, Fósforo, Fosfatasas alcalinas, 25OHVD y PTH en tercer trimestre de embarazo a 171 mujeres de raza blanca y en sangre de cordón umbilical de sus hijos recién nacidos. Se realiza una encuesta dietética sobre toma de alimentos ricos en VD o calcio durante el embarazo así como encuesta sobre los hábitos de exposición solar a mujeres que controlan su embarazo en alguno de nuestros 2 centros. No se interviene sobre las recomendaciones dadas habitualmente en la gestación.

Resultados:

1) Madre				
25OHVD (ng/dl)	< 8	8-15	> = 15	
Consumo total de VD (ug/día)				
< 5 (200 U)	10,77%	32,31%	56,92%	p < 0,001
> = 5	0%	9,52%	90,48%	p < 0,001
Ingesta total de calcio (mg/día)	1010,4	783,2	958,3	N.S.
Edad materna (años)	28	30	29	N.S.
Exposición solar (Hs/día)	1,75	1,5	1,85	N.S.
PTH (ng/l)	34,1	28,2	27,4	N.S.
25OHVD (Distribución porcentual de valores maternos en función de la época del año)				
En/feb/mar	4,35	30,43	65,22	
Abr/may/jun	9,09	36,36	54,55	
Jul/ag/sept	0	14,89	85,11	
Oct/nov/dic	4,35	8,7	86,96	
Total	4,68	25,15	70,18	
2) Recién nacido				
Valores 25OHVD (ng/dl)	4,55	8,25	14,7	p < 0,001
Peso (gramos)	3.060	3.340	3.350	N.S.

Conclusiones. Un 29,83% de nuestra población de mujeres gestantes se encuentra en valores de déficit moderado o importante de VD. Existe alta correlación entre valores maternos de 25OHVD y los de sangre de cordón. La época del año marca diferencias en cuanto a las reservas maternas de VD, de forma que las mujeres que dan a luz en el 2º trimestre del año presentan un porcentaje de valores de 25OHVD en rango de déficit del 45,45%. Los recién nacidos de estas madres son los que se encuentran en más riesgo de presentar déficit clínico pues nacen con menores reservas de VD. A igual exposición solar (horas/día) las mujeres que consumen menos de 200 unidades de VD al día tienen valores mucho más bajos del metabolito de reserva (25OHVD) que las que consumen 200 o más. Una encuesta dietética realizada al inicio del embarazo puede sugerir la necesidad de suplementar la dieta de la gestante con alimentos ricos en VD o bien VD como fármaco. El número de horas de exposición solar por sí sólo, sin analizar más características de esta exposición (hora del día, grado de cobertura cutánea, utilización o no de filtros solares, época del año), no orienta hacia qué mujeres son las que requieren suplementación. Nuestros resultados nos llevan a la conclusión de que aquellas mujeres gestantes cuyos aportes orales de VD sean inferiores a 200 U/día (5 ug/día) deben recibir suplementos de vitamina D.

DETERMINACIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO (NO) Y EXPRESIÓN DE SINTASA INDUCIBLE DE NO (iNOS) EN EUTIROIDISMO E HIPOFUNCIÓN TIROIDEA

M.D. Rodríguez Arnao*, A. Rodríguez Sánchez*, J. Rodríguez Arnao*, M. Urán Moreno*, E. Dulín Iñiguez**, C. Muñoz*** y M.A. Muñoz Fernández***

*Unidad de Metabolismo y Desarrollo. **Laboratorio de Metabolopatías. ***Laboratorio de Inmunobiología Molecular. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Las hormonas tiroideas son necesarias para el desarrollo cerebral normal. La diferenciación neuronal está regulada por el plexo nitrérgico productor de óxido nítrico (NO). En la síntesis de NO a partir de arginina participa la sintasa inducible de NO (iNOS). Los niveles de NO cerebral están en relación directa con la triyodotironina (T3), hormona tiroidea activa producida por desyodación local a partir de la tiroxina (T4L).

Objetivos. Determinar los niveles plasmáticos de NO y la expresión de iNOS en recién nacidos eutiroideos y en pacientes diagnosticados de hipotiroidismo congénito primario (HC).

Pacientes y métodos. *GRUPO A*: Niños eutiroideos (n = 8), controlados por haber recibido sus madres tratamiento con L-tiroxina durante la gestación. Edad cronológica (EC) 21,2 ± 2,6 días. *GRUPO B*: Niños diagnosticados de HC (n = 6) mediante programa de detección precoz. (EC 9,6 ± 1,6 días). En ambos grupos, determinaciones basales de TSH (N < 5,0 uU/ml) y T4L (N > 1,0 ng/dl) (ELISA), NO e iNOS. Los niveles plasmáticos de NO se realizaron utilizando cuantificación espectrofotométrica por reacción de Greiss. La expresión de ARNm de la iNOS en células mononucleares de sangre periférica se determinó mediante síntesis de ADNc con oligonucleótidos específicos y amplificación por RT-PCR. Valoración estadística con test de Mann-Whitney no paramétrico.

Resultados. *GRUPO A*: TSH 3,75 ± 0,5 uU/ml; T4L 1,6 ± 0,05 ng/dl; NO 2,26 ± 1,0 nM. *GRUPO B*: TSH 303,3 ± 87,6 uU/ml; T4L 0,63 ± 0,08 ng/dl; NO 0,0 nM (p < 0,001). Las bandas indicadoras de expresión de ARNm de iNOS fueron negativas en ambos grupos.

Conclusiones. Los valores de NO en los niños eutiroideos se encuentran en el rango de normalidad, siendo indetectables en los niños con hipotiroidismo congénito. La inducción de ARNm de iNOS no se observa en ambos grupos estudiados. Estos da-

tos podrían indicar que la producción de NO está alterada en los pacientes con hipotiroidismo primario congénito y podría ser uno de los mecanismos implicados en las alteraciones neuronales asociadas.

EVOLUCIÓN DEL HIRSUTISMO EN 25 MUJERES ADOLESCENTES TRATADAS CON FLUTAMIDA

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

Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona.

Se han evaluado los efectos de la flutamida (250 mg/día) sobre el hirsutismo en 25 mujeres adolescentes de 16,02 ± 2,5 años de edad que habían presentado la menarquia a los 12,02 ± 1,14 años de edad. Diez tenían oligoamenorrea (grupo A) y 15 ciclos menstruales regulares (grupo B). Diferencias estadísticamente significativas se encontraron en los siguientes parámetros. LH/FSH grupo A: 2,49 ± 1,2; grupo B 0,86 ± 0,8 (p = 0,002). Testosterona: grupo A 58,5 ± 18,6 ng/dl; grupo B 36,0 ± 15,5 ng/dl (p = 0,001). En otros parámetros evaluados: índice, de masa corporal, estradiol, androstendiona, dehidroepiandrosterona sulfato y 17 hidroxiprogesterona no existen diferencias significativas. Tampoco existen diferencias significativas en el grado de hirsutismo según la puntuación de Ferriman: grupo A 16,3 ± 3,1; grupo B de 16,2 ± 2,9. Conjuntamente, al inicio del tratamiento, las 25 adolescentes tenían una puntuación de Ferriman de 16,2 ± 2,9, ya los 6 meses de tratamiento ésta había disminuido a 10,6 ± 2,5 (p = 0,000). A los 12 meses de tratamiento (n = 20) la puntuación de Ferriman era 6,6 ± 2,0, (p = 0,000) ya los 24 meses de tratamiento (n = 13) 4,8 ± 1,5 (p = 0,001). En 7 pacientes, que habían completado 24 meses de tratamiento, éste fue suspendido y la puntuación de Ferriman valorada 12 meses más tarde pasó de 4,5 ± 1,2 a 11,29 ± 1,8 (p = 0,017). Durante el tratamiento la función hepática ha sido normal y no se han observado efectos adversos indeseables.

Comentario. En este grupo de mujeres adolescentes hirsutas el tratamiento con flutamida durante 24 meses es efectivo. Sin embargo, nuestros datos indican que la suspensión de éste condiciona la reaparición del hirsutismo.

Nuestro agradecimiento al Servei de documentació clínica i arxiu. Hospital Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

DISTRIBUCIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DEL GEN DEL RECEPTOR DE LA VITAMINA D (VDR) EN EXÓN 2 E INTRÓN 8 EN UN GRUPO CONTROL Y EN PACIENTES AFECTOS DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1) PROCEDENTES DE DOS POBLACIONES DIFERENTES

G. Martí*, C. Esteban*, M. Fernández*, M. Oyarzabal**, M. Chueca**, M. Gussinyé*, D. Yeste*, M. Albisu*, E. Vicens*, L. Audí* y A. Carrascosa*

*Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona. **Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

Introducción. Los polimorfismos del gen VDR han sido implicados en la regulación de la mineralización ósea y del crecimiento, así como en la incidencia de algunas neoplasias y enfermedades autoinmunes, entre ellas la DM1 y la artritis reumatoide. Es conocido el papel de la vitamina D como modulador de diversos sistemas celulares, entre ellos el sistema inmunológico.

Objetivo. Estudiar la distribución de dos polimorfismos del gen VDR situados en el exón 2 (FokI) y en el intrón 8 (BsmI), en población control pediátrica y en pacientes afectos de DM1 procedentes de Barcelona (BCN) n = 277 y n = 155 respectivamente y de Pamplona (PMP) n = 46 y n = 85 respectivamente.

Material y métodos. Estudio de los polimorfismos BsmI (BB, Bb, bb) y FokI (FF, Ff, ff) previa obtención de DNA genómico a partir de sangre periférica, amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de las secuencias de DNA que contienen las dianas para BsmI y FokI, digestión con la enzima de restricción específica y/o secuenciación del segmento de DNA. Mediante el test X^2 se comparan las distribuciones de los genotipos de cada polimorfismo, la combinación de ambos y las distribuciones alélicas.

Resultados. Se observan diferencias en la distribución de genotipos (p = 0,06) y alelos (p = 0,02) para BsmI entre las poblaciones BCN y PMP (tabla 1), no para los polimorfismos de FokI. La distribución de los nueve diferentes genotipos es distinta entre los dos grupos de DM1 de las dos poblaciones (p = 0,05). Existe una tendencia a una mayor frecuencia del genotipo bb (p = 0,16) y del alelo b (p = 0,09) en los pacientes con DM1 frente al grupo control de la población BCN, mientras que en la población PMP está aumentada la frecuencia del alelo F en los pacientes con DM1 (p = 0,02).

Conclusiones. Los polimorfismos de VDR presentan frecuencias de distribución distintas en las dos poblaciones y en cada una de ellas la frecuencia de algún alelo está aumentada en el grupo de pacientes afectos de DM1.

Tabla 1

Frecuencias genotípicas (%)

BsmI	Control BCN n = 276	Control PMP n = 45	DM1 BCN n = 153	DM1 PMP n = 87	FokI	Control BCN n = 277	Control PMP n = 46	DM1 BCN n = 155	DM1 PMP n = 85
BB	17	27	14	23	FF	38	37	44	41
Bb	53	49	48	49	Ff	52	48	44	52
bb	30	24	38	28	ff	10	15	12	7

Frecuencias alélicas (%)

B/b	Control BCN	Control PMP	DM1 BCN	DM1 PMP	F/f	Control BCN	Control PMP	DM1 BCN	DM1 PMP
B	43	51	38	48	F	64	52	66	67
b	57	49	62	52	f	36	48	34	33

UTILIDAD DEL SEGUIMIENTO HORMONAL EN LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA (HSC): ¿DOSIS CLÍNICA O DOSIS TEÓRICA?

E. Bello*, J.I. Labarta*, A. Guallar**, M.C. García***, P. Bocos***, I. Benedicto***, E. Mayayo* y A. Ferrández Longás*

*Unidad de Endocrinología. **Servicio de Medicina Nuclear. ***Servicio de Bioquímica. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

El estudio tiene como objetivo conocer la utilidad de la monitorización hormonal en el control de los pacientes con HSC forma clásica (CL) por déficit de 21 hidroxilasa.

Pacientes y métodos. 23 pacientes con HSC-CL [19 pérdida salina (PS) y 4 virilizante simple (VS)] genotipados (n = 16) y seguidos longitudinalmente durante un período medio de 15 años hasta talla final. Se ha estudiado retrospectivamente la velocidad de crecimiento anual (VC), dosis media anual de hidrocortisona (HC, mg/m^2/día) y los valores medios anuales plasmáticos de 170HP, ACTH, androstendiona (A), renina (ARP), s-DHEA y testosterona (T) y en orina de 24 horas de 17 cetosteroides (17CS), 17 OHcorticoides y pregnantriol (Po). La muestra incluyen 322 controles anuales. Estudio de correlaciones y comparación de medias (*p < 0,05).

Resultados. *1)* Comparación de los controles en función de VC normal (± 1SDS, n = 174), VC baja (< 1SDS, n = 97) y VC elevada (> 1SDS, n = 51) y su relación con el control hormonal (*p < 0,05).

	VC baja	VC normal	VC elevada
VC (SDS)*	–1,9 ± 0,8	–0,07 ± 0,5	2,1 ± 1,0
170HP (ng/ml)*	3,1 ± 2,6	3,5 ± 4,5	9,6 ± 7,9
ARP (ng/ml/h)*	4,6 ± 3,7	5,4 ± 6,0	7,3 ± 5,1
ACTH (pg/ml)	78,1 ± 82	120,1 ± 148	142,5 ± 137
s-DHEA (µlg/ml)	1,1 ± 1,8	0,9 ± 1,3	0,3 ± 0,2
A (ng/ml)*	0,6 ± 0,5	1,8 ± 1,9	3,9 ± 2,6
T varones prepuberal (ng/ml)	0,2 ± 0,2	0,3 ± 0,5	0,6 ± 0,6
T varones puberal (ng/ml)*	2,5 ± 2,0	2,7 ± 1,2	4,3 ± 2,1
T mujeres (ng/ml)*	0,15 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,5 ± 0,6
HC*	27,4 ± 5,8	24,5 ± 6,3	22,1 ± 8,7

2) Comparación de los controles por grupos de edad (*p < 0,05).

	0-3 años	3- 7 años	7-inicio Pubertad	Pubertad
n (controles anuales)	60	86	89	87
VC*	–0,05 ± 1,0	–0,07 ± 1,5	–0,8 ± 1,5	–0,09 ± 1,7
170HP*	1,4 ± 0,6	1,8 ± 1,1	3,8 ± 4,7	6,8 ± 6,5
ARP	7,6 ± 9,1	4,9 ± 4,5	5,0 ± 7,8	5,2 ± 4,5
A*	0,03 ± 0,02	0,19 ± 0,1	2,35 ± 1,6	3,27 ± 2,5
s-DHEA	1,2 ± 1,0	0,21 ± 0,1	0,15 ± 0,1	0,98 ± 1,4
17 CS*	3,53 ± 2,7	4,79 ± 1,9	6,28 ± 2,6	9,86 ± 4,9
170Hcorticoides*	2,95 ± 1,8	6,38 ± 3,1	10,6 ± 3,1	12,0 ± 4,6
Pregnantriol*	1,33 ± 2,3	1,61 ± 1,2	1,89 ± 0,9	3,28 ± 1,8
HC*	20,7 ± 8,3	26,4 ± 7,7	26,7 ± 4,9	24,7 ± 4,9

La dosis media de HC en los períodos con VC normal (n = 174; 24,5 ± 6,3) fue significativamente menor que en los períodos con 170HP normal (n = 103; 27,0 ± 6,1). Los pacientes con genotipo "null" precisaron mayor dosis de HC y 9α fluorhidrocortisona para mantener una VC normal. La dosis de HC se correlacionó negativamente (p < 0,05) con VC, ACTH, ARP y pregnantriol. La VC se correlacionó positivamente (p < 0,05) con 170HP, A, T, ACTH, ARP, 17 CS y Po. Los niveles de s-DHEA no se correlacionaron ni con la VC, dosis de HC, 170HP ni edad. La edad se correlacionó positivamente (p < 0,05) con dosis de HC, 170HP, A, T, ACTH, 17CS, 170Hcorticoides y Po.

Conclusiones. La dosis de HC debe perseguir mantener una VC normal (± 1SDS). La normalización hormonal supone un riesgo de hiperdosificación. La determinación de s-DHEA no es útil en el control terapéutico. El estudio del genotipo puede orientar la dosis terapéutica.

ESTIRÓN PUBERAL Y TALLA FINAL EN NIÑOS CON DEFICIENCIA AISLADA DE GH

A. Vela, I. Goikoetxea, M. Gómez, G. Grau, I. Rica y P. Martul

Endocrinología Infantil. Hospital de Cruces. Barakaldo (Bizkaia).

Durante la pubertad, debido a la interacción de GH y hormonas sexuales se produce un aumento en la secreción de GH e IGF-I fundamental para el estirón puberal.

Objetivo. Valorar el crecimiento estatural durante la pubertad de niños con déficit aislado e idiopático de GH tratados con dosis habituales de GH. Compararlos con los datos obtenidos de la población local y evaluar la persistencia de la deficiencia.

Material y métodos. Se estudiaron 40 niños diagnosticados en época prepuberal de déficit aislado idiopático de GH, según los criterios habituales y con su crecimiento finalizado. La talla media al diagnóstico era de –2,5 SDS con un rango de –3,48 SDS a -0,94 SDS y una velocidad de crecimiento previa al diagnóstico media en SDS de –1,6 (r: -5,9 a -0,88). El 45% de la muestra eran niñas con una edad media al diagnóstico de 11,07 años (r: 6,7-13,7) y el 55% niños con edad media de 10,6 años (r: 6,4-15,5). La dosis de GH fue de 0,58 UI/kg/sem (r: 0,5-0,7). Al finalizar el tratamiento se reevaluó la secreción de GH para constatar la persistencia o no del déficit. El crecimiento durante la pubertad se comparó con las tablas de crecimiento locales.

Resultados. Inicio de pubertad en varones: 12,9 años de media (r: 11,1-16,1) y en mujeres: 11,9 años (r: 9,5-14,3). El tratamiento se suspendió con un crecimiento < a 2 cm/año con una edad media en niños de 16,8 años (r: 14,6-19,16) y de 15,4 años (r: 13,3-16,9) en niñas. El crecimiento total durante la pubertad fue de 25,12 cm (r: 15-33,9) en niños y de 18,5 cm (r: 10,5-28,9) en niñas, mientras que la media de crecimiento durante la pubertad en la población de referencia es de 30,9 cm en niños y 25,6 cm en niñas. La media de la Talla diferencial (Talla final–Talla diana) es de –0,41 cm con un rango de –10,9 a 11,3 cm. La reevaluación muestra que en un 60% de los pacientes el déficit de GH es transitorio mientras que en un 40% es definitivo. En el grupo de déficit transitorio el inicio de la pubertad es anterior, sin diferencias de crecimiento ni en la talla diferencial. Tampoco con la velocidad de crecimiento previo al diagnóstico, ni en la magnitud de la respuesta a los estímulos empleados al diagnóstico, ni con al duración del estirón puberal. En el sexo masculino existe una correlación entre la talla diferencial y el crecimiento durante la pubertad.

Conclusiones. *1)* En los niños tratados con GH por déficit aislado idiopático de esta hormona se produce una adecuada talla final respecto a la talla diana a pesar de un crecimiento menor durante la pubertad. *2)* A pesar de cumplir todos los requisitos de diagnóstico de déficit de GH, un 60% mostraron que no fue correcto o que se trataba de una deficiencia transitoria. *3)* Con los parámetros estudiados resulta difícil determi-

nar si la deficiencia será permanente o no. *4)* En los varones con déficit transitorio de GH el inicio de pubertad tiene lugar antes que en las deficiencias permanentes lo que excluye que hayan sido confundidos con un retraso constitucional de desarrollo.

GÓNADAS

SÍNDROME PARCIAL DE INSENSIBILIDAD A LOS ANDRÓGENOS CON RESTOS MÜLLERIANOS

J.A. López Medina, R. Espigares Martín, L. Audí Parera, L. Castaño González, J.L. Barrionuevo Porras, C. González Hervás y R. López-Jurado Romero de la Cruz
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Departamento de Pediatría.

Objetivo. Presentamos un caso de pseudohermafroditismo masculino por resistencia parcial a los andrógenos que creemos de especial interés por su forma de presentación y evolución. **Material y métodos.** Madre 24 años, primigesta, con antecedentes familiares de tía abuela materna con genitales ambiguos. Parto espontáneo eutócico a la 42ª semana de gestación, recién nacido de peso 2.800 g (P_{15}), Talla 49 cm (P_{40}), Perímetro cefálico 34 cm (P_{50}). Apgar de 9-10. Enviado a consulta para estudio de genitales ambiguos por cirugía infantil por presentar: micropene con hipospadias, gónadas en canal inguinal y bolsa escrotal vacía, bífida. En las pruebas complementarias se observa hematoquímica básica normal. Estudio hormonal: cortisol basal 174 ng/ml (rango normal (r n): 30-118 ng/mL), ACTH basal 42 pg/mL (r n: 6-108 pg/mL), testosterona libre 1,27 pg/ml (rn: 1,0-15,6 pg/mL), estradiol 7 pg/ml (r n: 10-40 pg/ml) dehidroepiandrosterona sulfato 3.995 ng/mL (DHEA-S; r n: 1.566-4.618 ng/mL), Δ4-androstendiona 0,4 ng/ml (Δ4A; r n: 0,35-9,32 ng/ml), 11-Desoxicortisol basal 2,32 ng/ml (r n: 23-68 ng/mL).17-OH-Progesterona 0,40 ng/ml (r n: 5-40 ng/mL), aldosterona basal 108 pg/mL (r n: 360-1.700 pg/mL), Actividad de renina plasmática 3 ng/mL/h (ARP; r n: 11-55 ng/mL/h), FSH: 3,6 mU/mL (r n: 1-10 mU/mL), LH 0,3 mU/mL (r n: 1-8 mU/mL). Cariotipo: 46 XY. Ginetografía con constraste y ecografía: vagina hipoplásica abocando a uretra y un útero hipoplásico, así mismo presenta conductos eyaculadores y vesículas seminales. Biopsia gonadal: tejido testicular normal para su edad. A los 5 meses de vida se realizó test de hCG en 3 dosis cada 48 horas de 500 UI con respuesta desde 0,14 mg/dL basal hasta 3,60 mg/dL. La respuesta a enantato de testosterona (25 mg en 3 dosis) es mínima. Los cultivos de fibroblastos de piel genital demostraron una actividad de la 5-alfa-reductasa disminuida, con un número bajo de receptores. El estudio genético ha revelado una mutación en el gen de los receptores de los andrógenos y de la 5-alfa-reductasa. Se diagnostica de pseudohermafroditismo masculino debido a resistencia parcial a los andrógenos.

Conclusiones. El diagnóstico de resistencia a andrógenos requiere un estudio hormonal completo, así como el estudio de fibroblastos de piel genital y el estudio genético. El caso que presentamos de resistencia a andrógenos también asocia restos müllerianos, siendo este hallazgo relevante por las pocas referencias bibliográficas que observan este hecho.

AMBIGÜEDAD GENITAL COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE UN CASO DE OVOTESTE UNILATERAL

R. López Almaraz, I. Herrera Montes, M.P. Lupiani Castellanos, N. Hernández-Siverio y J.P.González Díaz
Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife.

Introducción. La ambigüedad genital en el recién nacido es resultado de la alteración en una o varias de las etapas de la diferenciación sexual. Puede ser debida a múltiples causas entre las que se encuentran las Disgenesias gonadales (ovárica, testicular o Hermafroditismo verdadero) y las alteraciones del sexo fenotípico (Pseudohermafroditismo femenino o masculino). Presentamos un caso de genitales ambiguos al nacimiento, en el que se llega al diagnóstico definitivo en la etapa prepuberal tras aparición de hernia inguinal que incluye gónada, y estudio anatomopatológico de la misma.

Observación clínica. Paciente de l0 años y medio que acude a la consulta de Cirugía infantil por presentar desde hace 6 meses tumoración inguinal izquierda de unos 3 cm sin otros datos de interés. P 30 Kg (P_{l0-25}), T 145 cm (P_{75}), desarrollo puberal: Tanner 1. Como antecedentes personales destaca que fue un recién nacido adecuado a la edad gestacional con ambigüedad genital (clítoris peneano de 3 cm, escrotalización de labios mayores sin palparse gónadas en su interior y seno urogenital). En los estudios realizados al nacer presenta: cariotipo 46 XX, visualización de estructuras Müllerianas en la ecografía abdominopélvica, 170H progesterona 2,6 ng/ml, testosterona 204,8 ng/dl (a los 4 meses: 4,8 ng/dl) y con el resto de determinaciones hormonales basa les normales. En revisiones sucesivas se realiza una cistografía que es normal y una vaginografía que muestra relleno de contraste en útero y trompa derecha. Con 15 meses se realiza clitoroplastia y vaginoplastia con excelente resultado, manteniéndose asintomática hasta entonces. En este momento se interviene (herniorafía inguinal izquierda), apreciándose en saco herniario gónada de 3 x 2 x 1 cm de aspecto testicular con tejido nodular superior de 2,2 x 1,5 cm. La anatomía patológica muestra tejido ovárico y testicular, y adyacente estructura de aspecto epididimario. El SRY en sangre periférica y en ovoteste fue negativo. Tras la intervención se realiza un test corto de hCG que muestra una testosterona basal de 15,3 ng/dl ya las 72 horas de 21,8 ng/dl. Estradiol 39,6 pg/ml, y un test de Luforán prepuber. Actualmente con 12 años presenta un desarrollo puberal femenino Tanner 3.

Conclusiones. *1)* El hermafroditismo verdadero por ovoteste unilateral completo es una rara entidad, cuyo diagnóstico definitivo la da la biopsia gonadal, y es uno de las diagnósticos diferenciales a descartar ante una ambigüedad genital. *2)* El mecanismo patogénico de los hermafroditas 46 XX sin presencia del gen SRY no es aún bien conocido. *3)* La preservación de la gónada femenina ha permitido un desarrollo puberal normal.

PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO POR DISGENESIA GONADAL MIXTA

C. Sánchez-Garre*, A. Moral**, J. Margarit** y M.V. Marcos*
*Consorci Sanitari Terrassa, **Hospital Mutua Terrassa. Barcelona.

El recién nacido con desarrollo anormal de genitales externos plantea importantes problemas diagnósticos y terapéuticos.

Exponemos un caso clínico de genitales ambiguos diagnosticado en período neonatal. No había antecedentes de patología similar en la familia. Corresponde a una primera gestación que cursó con O'Sullivan patológico y oligoamnios en último control ecográfico. Parto por cesárea urgente por bradicardia fetal, a las 32 semanas de gestación. A la inspección neonatal destacaba P: 1.800 gr, T: 40 cm, PC: 28,5 cm, cuello corto con implantación baja de pabellones auriculares, hipospadias severo, defecto de fusión escrotal o introito vaginal rudimentario y teste palpable en hemiescroto derecho, sin palparse gónada izquierda. Durante los primeros días de vida presentó hipoglucemias sin alteraciones electrolíticas, que obligaron a un aporte elevado de glucosa endovenosa. Se realizó ecografía ginecológica que mostró gónada en bolsa escrotal derecha compatible con teste, gónada en canal inguinal izquierdo de diferente ecogenicidad a la de la derecha e imagen compatible con vagina y posible útero. En la genitografía se observó vagina y cavidad uterina con imagen sugestiva de endometrio. El estudio hormonal descartó hiperplasia suprarrenal congénita. Se realizó test de provocación con hCG + hMG con los siguientes resultados:

	Basal	Estimulada
LH (mUI/mL)	0,95	
FSH (mUI/mL)	0,55	
Testosterona total (ng/mL)	0,75	5,9
DHT (ng/mL)	0,33	3,15

El cariotipo mostró mosaicismo 45X/46XY, y mediante PCR se detectó el gen SRY. A los 2 meses de vida se realizó la primera intervención quirúrgica con extirpación de gónada derecha correspondiente a testículo inmaduro, y cintilla gonadal izquierda. La histología de la gónada derecha evidenció un testículo disgenético y la de la izquierda una gónada sin signos de diferenciación. Posteriormente se ha realizado reconstrucción de genitales externos. En este caso, la anatomía patológica de la gónada derecha, la presencia de estructuras mullerianas y características de genitales externos así como las expectativas futuras de sexualidad y fertilidad hicieron más conveniente la asignación de sexo femenino.

HIPOGONADISMO PRIMARIO HIPERGONADOTROFO CON TESTOSTERONA NORMAL

M.D. López Moreno*, J.P. López Siguero**, M. García Mérida**, J.M. Ramón Salguero* y M.A. Olalla Sánchez*

Endocrinología Pediátrica. *HCB La Axarquía (Velez Málaga). **Hospital Infantil de Málaga.

Varón de 12,6/12 años remitido por cuadro clínico de 5 meses de evolución caracterizado por aumento bilateral y simétrico de ambas mamas.

Antecedentes familiares. Hermano de 15 años sano criptorquidia. Orquidopexia al año y medio. Tío materno criptorquidia. Orquidopexia tardía. Estéril. Tía materna hirsutismo.

Antecedentes personales. Gestación normal de 40 semanas. Cesárea electiva por sufrimiento fetal agudo.

Criptorquidia bilateral. Hipospadias. Cariotipo urgente 46XY. Eco renal, pelviana e inguinal: testículos no visibles, útero no visible. Uretrocistografía miccional: ausencia de fondo vaginal.

Test de Prenyl	**23-03-87**	**27-03-87**
LH (mU/ml)	54	–
FSH (mU/ml)	SMS	–
TST (ng/ml)	3,9	4,7
DHT (ng/ml)	0,74	0,72
17 OHP (ng/ml)	1,2	
DHEA-S (ng/ml)	370	
SHBG (nM/L)	107	124

Orquidopexia bilateral a los 2 años de edad.
Seguimiento en Neurología Pediátrica.

Exploración física actual. Peso: 46 kg (P75-90). Talla: 153 cm (P75). BEG. Fenotipo peculiar con aspecto marfanoide, longilíneo. Sindactilia membranosa justo a la mitad de la primera falange de todos los dedos de las manos y segundo y tercer dedo de los pies. En ambos codos, luxación congénita bilateral de la cabeza radial con limitación en la extensión del codo y, sobre todo, de la supinación del antebrazo. En las escápulas, subluxación de la clavícula derecha. Ginecomastia mínima bilateral. Pene adulto muy pigmentado (longitud 9 cm y 2 cm de diámetro). Adreanarquia V. Testes de consistencia blanda de 3 cc bilateral. Resto, normal.

Exámenes complementarios.

Glucosa (mg/ml)	92
LH (MU/ml)	23 (verificado)
FSH (MU/ml)	116 (verificado)
TST (ng/ml)	5,20
PRL	18,8 (ng/ml)
17OHP (ng/ml)	1,2
SHBG	15 ng/ml
DHEA-S	503 (ng/ml)
Androstendiona	1,10 (ng/ml)

Edad ósea 12,5 años (GP)

Cariotipo de alta resolución masculino normal sin evidencias de delección en el cromosoma 11 p13 (WAGR). Estudio del gen del receptor de andrógenos: Ausencia de mutación. Biopsia testicular: Hiperplasia de células de Leydig, escasas células de Sertoli y ausencia de células.

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTROPO DIAGNOSTICADO POR DESPROPORCIÓN ENTRE EL VOLUMEN TESTICULAR Y EL DESARROLLO GENITAL

M. Clemente, M. Gussinyer, C. Vila*, J.M. Castellanos**, D. Yeste, A. Copil, N. Potau*** y A. Carrascosa

S. Endocrinología Pediátrica. **Lab. Hormonal Hospital General. ***Laboratorio Hormonal Hospital Materno-Infantil. Hospital Vall d'Hebrón. *CAP Badia. Barcelona.

Fundamento. El volumen testicular depende fundamentalmente de la masa de células germinales y túbulos seminíferos. En el hipogonadismo hipergonadotropo existe una afectación inicial de la línea germinal-células de Sertoli. Dado que la producción de testosterona se mantiene inicialmente en límites adecuados el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios puede producirse con normalidad. Sin embargo apreciaremos precozmente una falta de progresión del volumen testicular con la consiguiente disociación entre el volumen testicular y el desarrollo genital.

Pacientes. Se han estudiado 23 varones de edades entre 13,5 y 22 años (media 15 años) que presentaron durante su seguimiento un volumen testicular inferior al que correspondería por

su desarrollo genital. Se ha valorado basalmente FSH, LH, testosterona, inhibina B (pendiente de resultados) y cariotipo.

Resultados.

Tanner	n	Volumen Testicular*	FSH (UI/L)	LH (UI/L)	Testosterona (ng/dl)
III	2	5-6 cc	53 ± 7	17 ± 7	223 ± 42
IV	14	6-15 cc	28,5 ± 17,3	12,8 ± 11,9	470,5 ± 162,8
V	9	6-18 cc**	16,2 ± 7,5	5,81 ± 5	560 ± 202

*rango; **monorquia.

7 pacientes tenían cariotipo correspondiente a síndrome de Klinefelter.

Conclusiones. Nuestros datos muestran un volumen testicular inferior al que correspondería a su desarrollo genital junto con unos valores elevados de FSH y sugieren la presencia de Hipogonadismo hipergonadotropo en estos pacientes. Existe una relación inversa entre volumen testicular y valores de FSH. Los valores de testosterona fueron adecuados para el desarrollo genital Los valores de LH están elevados en la mayoría de nuestros pacientes. La valoración del volumen testicular es un método sencillo y asequible para valorar la función exocrina testicular.

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO SECUNDARIO A MALFORMACIÓN HIPOFISARIA EN UNA NIÑA CON TRISOMÍA 9P

C. Mata, C. Azcona, A. Patiño, V. Alzina y J. Narbona

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Dpto. Pediatría. Clínica Universitaria. Pamplona.

El hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) es debido a una alteración del eje hipotálamo-hipofisario de etiología muy diversa, que da lugar a una secreción insuficiente de gonadotrofinas. Presentamos el caso de una niña con HH secundario a malformación hipofisaria, asociado a otras manifestaciones clínicas, cuyo cariotipo muestra una trisomía 9p.

Recién nacida a término, durante el tercer trimestre de embarazo se detectó retraso moderado del crecimiento. Al nacimiento (peso: 2.710 g, p3-10; longitud: 48 cm, p10-25; perímetro craneal: 31,5 cm; < p3) presenta: microcefalia, facies tosca, nariz prominente, orejas de implantación baja, clinodactilia del 5º dedo bilateral, hiperlaxitud articular y tendencia al equinovaro. El cariotipo realizado en sangre periférica muestra una trisomía 9p, heredada de su madre, cuyo cariotipo es: 46XX,inv(9),t(9;12)(q13;q24). Su desarrollo psicomotor a lo largo del seguimiento realizado es limítrofe, y se diagnóstica de una hipoacusia neurosensorial bilateral y de una disfasia mixta. La paciente es referida a nuestra consulta de Endocrinología Pediátrica a los 13,5 años. Su desarrollo estaturoponderal muestra un descenso en la talla del percentil 50 al percentil 3, desde los 6 hasta los 13,5 años. La edad ósea está dos años retrasada respecto a la edad cronológica. La paciente no muestra signos de desarrollo puberal y presenta un enlentecimiento de la velocidad de crecimento (p3), con una relación segmento superior/inferior de 1. Se determinan gonadotropinas basales, estradiol, IGF-I e IGFBP-3, detectándose niveles casi inapreciables de gonadotropinas y estradiol. Los niveles de IGF-I se encuentran en -1DS y los de IGFBP-3 en M/+1DS en relación a su edad ósea. Se realiza un test de LHRH que muestra una respuesta plana. La secreción de GH tras estímulo con Clonidina es normal. En la ecografía pélvica se observa una estructura tubular correspondiente a un útero rudimentario, sin identificarse anejos. La densitometría ósea detecta osteopenia (DEXA lumbar –2,12 DS). La resonancia magnética cerebral muestra una silla turca de aspecto vacío con una adenohipófisis hipoplásica, sin identificarse la neurohipófisis, y una anomalía de la fosa posterior compatible con síndrome de Dandy-Walker. Se inicia tratamiento sustitutivo con estrógenos. El HH es la segunda causa de retraso puberal. Puede ser de origen congénito o adquirido, y dentro de las causas congénitas deberse a un déficit aislado de gonadotrofinas o asociarse a otros déficits hormonales y síndromes polimalformativos. En un 5-10% de pacientes se han identificado mutaciones en distintos genes responsables de la producción de gonadotropinas. El HH de origen autosómico recesivo, no asociado a obesidad, puede ser causado por mutaciones en el gen del receptor de las gonadotropinas (GnRH). Existen también deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias originadas por mutaciones en el gen PROP-1 y HESX, ambas incluyen HH. Dado que hasta el momento, la paciente no presenta otros déficits hormonales, mutaciones en el gen del receptor de GnRH o de otros genes implicados en la organogénesis de la glándula hipofisaria podrían ser las responsables del HH.

VALORACIÓN DE HIPERANDROGENISMO OVÁRICO Y SUPRARRENAL, DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

C. Encabo Jiménez, J. Prieto Veiga, E. Alvarez Aparicio, A. Hernández Alberca, M.S. González García, I. Corral Carabias y P. Prieto Matos

Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

El hiperandrogenismo es un aumento de la secreción de andrógenos en la mujer. Se puede manifestar como hirsutismo, irregularidades menstruales, acné, virilización y en etapas prepuberales como pubarquia adelantada. Aproximadamente un 65% de los casos es de causa ovárica, otras causas: suprarrenal, fármacos, hiperprolactinemia, obesidad, idiopática.

Casos clínicos. Presentamos una revisión de dos casos diagnosticados de hiperandrogenismo. *Caso 1.* Niña 15 años, peso 72 kg, talla 159 cm. Antecedentes personales: estuvo en tratamiento con hidroaltesona por hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (17-OHP 14 ng/ml), se suspendió con 17 OHP de 1,8 ng/ml. Actualmente no tratamientos. Menarquía a los 12 años y 1 meses. Antecedentes familiares: sin interés. Motivo consulta: Hirsutismo. No alteraciones menstruales. Exploración física: aumento de vello en cuello, axilas, mamas, periumbilical y antebrazos. No acné ni virilización. Exámenes complementarios: DHEA-s 196 ug/ml, testosterona total 0,8 ng/ml, libre 2,4 pg/ml. LH/FSH 4,5/7,2 mU/ml. Estímulo con ACTH: 17-OHP 4-5,6 ng/ml, androstendiona 5-5,5 ng/ml, androstendiol 5,3-6,5 ng/ml. Test de leuporelina: 17-OHP 4-2-3,6 ng/ml, LH 1,7-75-17 mU/ml, FSH 5-20-9 mU/ml, prolactina normal, ECO pélvica: ovario derecho 8,9 ml, izquierdo 12,6 ml. Juicio clínico: Hiperandrogenismo de causa suprarrenal. *Caso 2.* Niña, 13 años 10 meses, peso 55 kg, talla 169 cm. Antecedentes personales: menarquía a los 12 años y 2 meses. Antecedentes familiares: madre ciclos irregulares. Motivo consulta: Desde hace unos meses alteraciones menstruales. Exploración física: Acné en mentón, no virilización. Aumento de vello en extremidades inferiores.

Exámenes complementarios: DHEA-s 174 ug/ml. testosterona total 0,2 ng/ml, libre 1,9 pg/ml. 17-OHP basal 1 ng/ml, androstendiona basal 2,7 ng/ml. Test de gonadorelina: LH basal 11 máx. 111 mU/mI, FSH basal 8 máx. 12 mU/ml. Prolactina normal. Insulinemia basal 24,3 Ul/ml. ECO pélvica: ovarios con múltiples folículos de hasta un centímetro. Juicio clínico: Hiperandrogenismo de causa ovárica.
Ambas tratamiento con acetato de ciproterona y etinilestradiol durante 18 meses. Evolución favorable.
Comentarios. Es importante recoger en la historia clínica los antecedentes personales y realizar una minuciosa exploración física. Se debe realizar un amplio estudio a nivel hormonal para intentar llegar a una etiología de hiperandrogenismo. Se hará un estímulo con ACTH para valorar suprarrenales y estímulo con GnRH, entre los días 3 y 8 del ciclo menstrual, preferiblemente con test leuporelina por ser más potente y valorar pequeñas variaciones de la 17-OHP incluso a las 24 horas del estímulo.

PUBARQUIA PREMATURA E HIPERINSULISMO PRECOZ

M.V. Marcos, N. Potau, C. Sánchez y L. Ibañez
Consorci Sanitari de Terrassa. Barcelona.

Actualmente se relaciona el bajo peso al nacimiento con un aumento de mortalidad en la vida adulta por enfermedad cardiovascular, previamente a esta se desarrolla el síndrome metabólico X (dislipemia, hipertensión esencial, hiperinsulinemia y/o diabetes mellitus tipo 2. Por otra parte se ha demostrado que la pubarquia prematura (PP) predispone al desarrollo de un hiperandrogenismo ovárico e hiperinsulinismo precoz en otras poblaciones.
Con el **objetivo** de determinar el momento en el cual aparece dicho hiperinsulinismo, se han determinado los niveles de glucemia, hiperinsulinemia, MSI (área bajo la curva de insulina), MSG (área bajo la curva de glucemia) en una prueba de sobrecarga oral a la glucosa (45 g/m^2) en un grupo de 11 niñas con PP al inicio (edad media 6,4 ± 1,3 a.). Se excluye la presencia de una forma tardía de hiperplasia suprarenal congénita y la presencia de obesidad (BMI 18,5 ± 2,0).
Resultados. M.O.: 7,4 ± 1,5 a, DHA-S: 63,3 ± 21 mcg/dl. Los valores de glucemia, insulinemia, MSI, MSG se exponen en la siguiente tabla:

	0'	30'	60'	120'
Glicemia nmol/l	4,9	7,4	6,3	5,0
Insulinemia mUI/l	12,8*	108,7*	80,7*	44,5*
MSI	70,2*			
MSG	5,9**			

*p < 0,005; **p < 0,20

Se han comparado estos valores con valores normales en la misma población y edad. Calculando la t de Student y la p correspondiente. Los niveles de glucemia basal y tras sobrecarga oral de glucosa y el MSG con similares al grupo control. Los niveles de insulinemia basal y tras sobrecarga oral de glucosa y el MSI son más elevados con significación estadística.
Conclusiones. Las niñas con pubarquia prematura al inicio presentan una tolerancia a la glucosa normal a expensas de una respuesta exagerada en la secreción de insulina, demostrándose una resistencia a la insulina instaurada precozmente.

PUBERTAD ADELANTADA SECUNDARIA A TUMOR OVÁRICO

S. Bernal Cerrato, E. Jiménez Fernández, I. Ibáñez Godoy y R. Estefanía Váquez
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital General Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Introducción. La pubertad precoz se define como el inicio del desarrollo puberal antes de los 8 años en la niña y los 9 años en el varón. Más frecuentemente esto se produce alrededor de los límites de edad determinados, considerándose entonces como pubertad adelantada. En general, no traduce una situación patológica, siendo más significativo de ello la progresión más o menos rápida de la pubertad.
Caso clínico. Niña de 9 años y 1 mes de edad con sangrado vaginal intermitente desde hace 2 meses. Inicio de telarquia a los 8 años, y pubarquia 10 meses después. Rápida evolución de los caracteres sexuales secundarios, con aumento de la velocidad de crecimiento y menarquia al año del inicio puberal.
Antecedentes personales. Sin interés.
Antecedentes familiares. Padres sanos. Talla materna: 162,5 cm. Menarquia a los 14 años. Talla paterna: 162 cm. Desarrollo puberal a los 16 años. Enfermedad tiroidea y diabetes mellitus en rama materna. No antecedentes de pubertad precoz. Tallas medias.
Exploración. Talla 138,7 cm (P 90). Peso 41,7 Kg (P 97). Lesión cutánea hiperpigmentada tipo "café con leche" de 11x 8 cm de tamaño, de bordes regulares, que no sobrepasa línea media del tórax. Tañer: telarquia III, pubarquia II. Genitales externos femeninos normales. No axilarquia. Resto de la exploración normal.
Estudios complementarios. Hemograma y bioquímicas normales. RX mano y muñeca izquierda: edad ósea 12 años. Perfil tiroideo: normal. Perfil gonadal: 17 β estradiol 118 pg/ml. FSH 0,19 UI/l. LH < 0,1 UI/l. Test de Luforan: prepúber. Ecografía y TAC abdominopélvicas: lesión de aproximadamente 6 cm de diámetro, de densidad heterogénea, fundamentalmente sólida, con áreas quísticas en su interior e hipervascular, en la zona superolateral del ovario izquierdo. Útero y anejos de características puberales. Marcadores tumorales (β HCG, α-fetoproteína, CEA, CA 125): negativos.
Evolución. Favorable tras cirugía (informe anatomopatológico: tumor de células de la granulosa juvenil) con cese de la menarquia y estancamiento del desarrollo puberal.

TIROIDES Y MISCELÁNEAS

TIROIDITIS CRÓNICA AUTOINMUNE EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA. ESTUDIO DE 44 PACIENTES

M. Clemente, J. Marchena, M. Álvarez, M. Ortiz, D. Yeste, M. Gussinyé, M.A. Albisu, E. Vicens-Calvet y A. Carrascosa
Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona.

La tiroiditis autoinmune es la causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido en la infancia y la adolescencia. El diagnóstico se basa fundamentalmente en la presencia de bocio y el hallazgo de anticuerpos antitiroideos. Al diagnóstico la función tiroidea puede cursar con normofunción (compensado), hipo o hiperfunción y puede estar asociada a otras enfermedades au-

toinmunes. Es desconocida la evolución natural de la enfermedad aunque puede producirse la recuperación espontánea de la función tiroidea. El objetivo de este estudio retrospectivo ha sido conocer la forma de presentación inicial de la enfermedad y conocer la evolución natural de la enfermedad en aquellos casos sujetos a reevaluación.

Pacientes y métodos. Estudio retrospectivo de 44 pacientes, 32 niñas (73%), 12 niños (27%), edad diagnóstico: 11,2 años (rango: 4-17) afectos de tiroiditis autoinmune.

Resultados. La forma de presentación clínica más frecuente fue la presencia de bocio en 21 pacientes (47,7%). En el momento del diagnóstico 27 pacientes (61%) se encontraban en estado de hipotiroidismo (compensado n = 21, franco n = 6). Dos pacientes en estado eutiroideo evolucionan a hipotiroidismo en el transcurso del primer año de seguimiento. Cuatro pacientes (9%) están afectos de una enfermedad autoinmune asociada. Seis pacientes presentan formas familiares. La ecografía tiroidea muestra hallazgos característicos (tejido heterogéneo e hipoecogénico) en el 55,8% de los pacientes, aunque el 2,3% presenta lesiones nodulares (3-8 mm). Todos los pacientes afectos, incluidos los afectos de hipotiroidismo franco y que han seguido tratamiento sustitutivo con L-tiroxina han alcanzado una talla adulta normal (niños: 171 ± 11 cm; niñas 164 ± 6,6 cm). En 16 pacientes (32%) se ha re evaluado la función tiroidea a una edad media de 15 años, rango 9-19 años), tras 3,7 ± 2,6 años de seguimiento, recuperando estado de normofunción tiroidea 7 de ellos.

Conclusiones. La presencia de bocio y el estado de hipotiroidismo (compensado) es la forma más frecuente de presentación de la tiroiditis autoinmune. Es precisa la reevaluación periódica de la función tiroidea ya que su resolución espontánea es posible.

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES ESPORÁDICO EN LA INFANCIA. A PROPÓSITO DE 1 CASO

M.E. Gallego Gómez, J.M. Sánchez Granados, J. Sánchez del Pozo, F. Fernández Carrión, M.J. Ballester Herrero, L. Casanueva Mateos, C. Sarrión Catalá, A. Grau García y G. Lledó Valera

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno Infantil 12 de Octubre. Madrid.

Introducción. El carcinoma medular procede de las células parafoliculares productoras de calcitonina y tiene una baja incidencia en la edad pediátrica, suponiendo el 17% de los carcinomas de tiroides. Puede ser esporádico (80%) o familiar (20%) asociado o no a una neoplasia endocrina múltiple 2A o 2B. Se suele presentar como un nódulo asintomático, sólido en la imagen ecográfica y frío en la gammagrafía.

Objetivos. Describir los hallazgos clínicos y analíticos que caracterizan a dicha patología y establecer las pautas terapéuticas y de seguimiento ante dicha enfermedad, para lo cual presentamos el siguiente caso.

Niña de 11 años y 4 meses, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que consulta a su pediatra por cefalea y mareos. A la exploración física presenta tumoración en cara anterior e izquierda del cuello de 4 x 5 cm, dura y adherida a planos profundos, adenopatía submandibular izquierda de 1,5 x 1 cm y adenopatías laterocervicales. Estudio analítico y de función tiroidea normales y anticuerpos antitiroideos negativos. La ecografía muestra un nódulo sólido, heterogéneo y con calcificaciones de 3,7 x 2,8 cm en hemitiroides izquierdo sin captación en la gammagrafía con Tecnecio 99. La PAAF demuestra la presencia de células atípicas de fenotipo neuroendocrino, cromogranina A positivas. Posteriormente se objetiva la elevación de la calcitonina (3.497 pcgr/ml) y del CEA (561 ng/ml), con normalidad de los valores para el despistaje de otros tumores endocrinos. En el estudio genético se descarta la presencia de mutación en el gen RET causante de MEN 2. Se descarta la presencia de metástasis en el estudio de extensión tumoral. Se realiza tiroidectomía total y paratiroidectomía inferior bilateral, presentando hipocalcemia de modo transitorio y recibiendo tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea actualmente. A las 6 semanas de la cirugía se determinan los niveles de calcitonina tras estímulo con pentagastrina, siendo indetectables y descartando recidivas posteriores mediante determinaciones seriadas de CEA y calcitonina en los nueve meses de seguimiento posterior.

HIPOTIROIDISMO: DEFECTO DE HORMONOSÍNTESIS POR OXIDACIÓN

I. Corral Carabias, J. Prieto Veiga, G. Carlone Martín, C. Encabo Jiménez, A. Hernández Alberca, M.S. González García y E. Álvarez Aparicio

Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Departamento de Pediatría (Prof. D.V. Salazar). Unidad de Endocrinología Pediátrica.

Introducción. El screening que se realiza en el período neonatal no detecta todos los casos de hipotiroidismo congénito, ya que ciertos defectos parciales de tiroperoxidasas se presentan con niveles normales de hormonas tiroideas al nacimiento. Serán los niveles de TSH en límites altos de la normalidad y el seguimiento clínico y analítico de estos pacientes en los primeros años de su vida, más cuando haya antecedentes familiares de patología tiroidea, los que nos permitan llegar a un diagnóstico completo de la patología. La paciente que nos ocupa, presentó al nacimiento niveles de TSH elevados y T4 en límites bajos, siendo interpretados como hipotiroidismo transitorio secundario a la tiroiditis materna. La aparición de signos clínicos posteriores nos obligaron a ampliar el estudio tiroideo.

Caso clínico. Niña remitida a la consulta de Endocrinología Infantil a los 2 años de edad por su pediatra, por presentar bocio visible. Antecedentes familiares: madre y abuela materna: tiroiditis de Hashimoto. La madre tratada con levotiroxina desde los 14 años. Tía paterna: cirugía de nódulo tiroideo. Antecedentes personales: embarazo controlado. Parto eutócico. Peso, talla y perímetro cefálico en percentiles normales. T4 y T4 libre: límites bajos. TSH neonatal: 126,2 microU/ml (se normaliza en varias semanas sin tratamiento). Desarrollo psicomotor normal. Exploración física: Edad cronológica: 2 años. Peso: 12,040 gramos. Talla: 86 cm. Perímetro cefálico: 59 cm. Bocio de consistencia blanda a la palpación.

Hipertelorismo. Epicantus. Queratosis folicular. Resto de exploración: normal. Exámenes complementarios: hemograma, bioquímica y orina normales. Hormonas tiroideas (radioinmunoanálisis): T4: 93 nmol/l. T4 libre: 1,1 ng/ml. T3: 2,5 nmol/l. T3 libre: 1,9 pg/ml. TSH: 13,87 microU/ml. Tiroglobulina: 344 ng/ml. Anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa: negati-

vos. Ecografía tiroidea: lóbulos tiroideos aumentados de tamaño con estructura normal. Gammagrafía tiroidea: bocio difuso. Test del perclorato: positivo. Estudio gen ético familiar: pendiente. Evolución: Los niveles de hormonas tiroideas y TSH se normalizaron con el tratamiento con levotiroxina. El bocio disminuyó de tamaño. Sucesivos niveles de anticuerpos antitiroglobulina y antitiroperoxidasa son negativos.

Comentarios. El bocio existente con hipotiroidismo clínico, permite el diagnóstico de hipotiroidismo por trastorno de la hormonosíntesis. La positividad muy evidente del test del perclorato, verifica un defecto de oxidación. Aunque los anticuerpos han sido repetidamente negativos, pensamos que no se puede descartar categóricamente una tiroiditis.

FUNCIÓN TIROIDEA NEONATAL Y EXCRECIÓN URINARIA DE YODO EN MADRES DE UN ÁREA PREVIAMENTE DEFICIENTE DE YODO

I. Riaño Galán*, M.F. Rivas Crespo**, A. Enguix Armada*, P. Sánchez Martínez*, M.C. Fernández-Iglesias** e I. González Florez***

*Hospital Narcea y **Central de Asturias. ***Laboratorio de Detección Neonatal. Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo. Asturias.

Los niveles de tirotropina neonatal (TSH) han sido propuestos como un índice válido para monitorización y vigilancia de los programas de yodo profilaxis. La prevalencia de bocio endémico en nuestro área era del 63% en 1986. La profilaxis con sal yodada permitió casi su erradicación (1994) con una excreción media de yoduros de 106,8 ± 41,6 mcg/g de creatinina, salvo en algunas áreas más aisladas geográficamente que mantenían un 48,6% de bocio en niños en edad escolar.

Objetivos. *1)* Conocer la prevalencia de hipertirotropinemia neonatal en un área previamente deficiente en iodo. *2)* Establecer la correlación existente entre TSH neonatal y la excreción urinaria de yodo de sus madres.

Métodos. Estudio observacional de 121 neonatos a término consecutivos nacidos en nuestro hospital (56 varones) cuyo peso medio al nacer fue de 3.239 g. Se determinó en todos los neonatos, TSH en sangre de cordón umbilical y entre el 5º-8º día de vida en papel de filtro; en sus madres, ioduria en micción aislada en el momento del parto.

Resultados. El 36% de los neonatos estudiados presentaban TSH en sangre de cordón mayor de 5 mU/l. Esta prevalencia disminuyó al 1,6% en la determinación de TSH realizada entre el 5º-8º día de vida. No se encontró ningún caso de hipotiroidismo neonatal. La ioduria fue inferior a 100 mcg/g de creatinina en 5 madres. El 30% de las madres tenían una excreción de yodo en orina por debajo de 220 mcg/g de creatinina en el momento del parto. Existe correlación entre TSH en sangre de cordón y excreción urinaria materna de yodo ($R = 0,37$, $p < 0,0005$)

Conclusiones. *1)* La prevalencia de hipertirotropinemia neonatal indica la existencia de deficiencia moderada de yodo en nuestra área. *2)* El 30% de las madres en el momento del parto tienen una excreción urinaria de yodo por debajo de los valores indicados por la OMS en el momento actual. Sería recomendable la profilaxis con yodo de las madres gestantes con el fin de evitar el fallo de la función tiroidea durante este crítico período del desarrollo del sistema nervioso central.

SEGUIMIENTO DE NIÑOS CON HIPERTIROTROPINEMIAS EN EL CRIBADO NEONATAL

M. Oyarzábal*, M. Chueca*, A. Sola*, M. Aliaga*, M. Aizpún*, S. Torrea* y A. Rivero**

*Unidad de Endocrinología Pediátrica, Unidad de Metabolopatías. Hospital Virgen del Camino. **Laboratorio. Hospital de Navarra. Pamplona.

Objetivos. Optimizar el desarrollo del programa de cribado del hipotiroidismo, en cuanto a seguimiento de niños con SH elevada (> 10 uU/ml en sangre de talón) e instauración de tratamiento en los niños que lo precisen.

Material y métodos. Desde el 1/03/2000 a 31/01/2001, 4.905 recién nacidos se han sometido al programa en nuestra comunidad. De ellos 1 presentó hipotiroidismo (TSH > de 50 uU/ml) y 60 valores de TSH entre 10-50 uU/ml. En la reevaluación se realizó anamnesis (patología materna, ingesta de yodo durante la gestación [polivitamínico y/o sal yodada], edad gestacional y utilización de antisépticos yodados en el parto), estudio de función tiroidea y Rx rodillas. Todos los niños se controlaron al menos al mes siguiente.

Resultados. La media de días en la realización del cribado ha sido de 6 ± 1,7 y la edad a la reevaluación de 10,7 ± 3. Se demostró la utilización de antisépticos yodados en el parto (n = 9 si y n = 37 no), existiendo mayor utilización en la red privada que en los hospitales públicos ($X2 = 5,13$; $p < 0,05$). De los casos con TSH entre 10-50 uU/ml, 8 (todos RN a término) presentaron un "hipotiroidismo compensado" o función tiroidea "bordeline" con TSH > 2DS y fT4 < 1DS (4 en la reevaluación y otros 4 al mes de seguimiento) siendo tratados con L-tiroxina. No existen diferencias en cuanto a la utilización de antisépticos yodados en el parto, ni con la ingesta de sal yodada; la superficie de la epífisis femoral de los RN tampoco difería entre los grupos. El índice de Letarte no fue en ningún caso indicador clínico (0-3,5 puntos). Además valorando el número de niños con TSH > 5 uU/ml, el 20,4% de los RN testados se encuentran en este rango, indicando deficiencia moderada de yodo en nuestra población, y triplica datos previos, con aumento evidente respecto de los años 1998-99, analizados en nuestra comunidad.

Conclusiones. La utilización de antisépticos yodados y, sobre todo, la deficiencia de yodo siguen constituyendo un grave problema en la asistencia al RN. Consideramos necesario evaluar y seguir a estos niños por la aparición tardía, en algunos casos, de déficit tiroideo.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS TÉCNICAS DE ANTROPOMETRÍA CLÍNICA, IMPEDANCIA BIOELÉCTRICA Y DENSITOMETRÍA RADIOLÓGICA DE DOBLE ENERGÍA (DEXA) EN EL ESTUDIO DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

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

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

Introducción. La densitometría radiológica de doble energía (DEXA) se considera en la actualidad una técnica de referencia en el estudio tricompartimetal de la composición corporal del organismo (contenido mineral óseo, masa magra y masa grasa, convirtiéndose en un procedimiento ideal para comparar otras técnicas y determinar su grado de precisión.

Objetivo. Determinar el contenido graso y magro del organismo mediante DEXA antropometría clínica y impedancia bioeléctrica y establecer el grado de correlación existente entre las diferentes técnicas evaluadas, con objeto de establecer su utilidad en la valoración del estado nutricional en la infancia y adolescencia.
Sujetos y métodos. Se ha evaluado la composición corporal en una población de 200 pacientes (100 varones y 99 mujeres), de edades comprendidas entre los 10 y 24 años de edad y con un IMC de –1,9 a + 4 DE. Métodología utilizada: DEXA (dispositivo Lunar DPX-L, versión sotware 1,3y), impedancia bioeléctrica (Holtain Limited) y parámetros antropométricos: peso, talla, IMC, perímetro braquial, pliegues cutáneos (tríceps, bíceps, subescapular y suprailíaco). El porcentaje de masa grasa corporal mediante antropometría clínica se ha estimado por las ecuaciones de Brook, Siri y Durnin, el área muscular del brazo se ha calculado a partir del perímetro del brazo y el pliegue tricipital. Se ha determinado el grado de correlación mediante el análisis estadístico de correlación lineal de Pearson.
Resultados. En la tabla se resumen las correlaciones más representativas entre DEXA y los otros dos métodos utilizados:

DEXA vs	Pliegues cutáneos		Impedancia bioeléctrica	
	r	p	r	P
Grasa corporal total (gramos)	0,90	< 0,001	0,75	< 0,001
Porcentaje de grasa corporal (%)	0,91	< 0,001	0,78	< 0,001
Masa magra (gramos)	0,76[1]	< 0,001	0,88[2]	< 0,001

[1]Área muscular del brazo cm^2.
[2]Masa libre de grasa (kg)

Entre la antropometría clínica e impedancia bioeléctrica se encontraron las siguientes correlaciones: Grasa corporal total en gramos (r = 0,90 y p < 0,001), % de grasa corporal (r = 0,77 y p < 0,001), área muscular del brazo vs masa libre de grasa (r = 0,76 y p < 0,001). El IMC tuvo una correlación estadísticamente significativa con el porcentaje de grasa corporal obtenido por DEXA (r = 0,65 y p < 0,001), por pliegues (r = 0,65 y p < 0,001) y por impedancia bioeléctrica (r = 0,75 y p < 0,001).
Conclusiones. Se observa una correlación de gran intensidad entre los valores obtenidos mediante DEXA y la antropometría clínica en la valoración de la masa grasa del organismo. Estos resultados nos confirman la utilidad que tienen las técnicas de evaluación antropométrica como procedimiento no invasivo, asequible y de bajo coste en el estudio de la composición corporal del organismo.

INFLUENCIA DE LA OBESIDAD INFANTIL SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO Y VALOR BASAL DE INSULINA

N. Cabrinety*, M.J. Pisonero*, J. Ajram*, A. Armenteras*, J.M. Borras*, A. Taha* y J.M. Cuatrecasas**

*Servicio de Pediatría, Hospital Sagrat Cort. **Unidad Endocrinología Infantil, Clínica Teknon. Barcelona.

Objetivo. Evaluar la influencia de la obesidad infantil sobre el perfil lipídico, insulina basal y el riesgo heterogénico que comporta y sus posibles repercusiones en la edad adulta. La obesidad infantil se ha podido demostrar que es una patología que aumenta el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular (ECV) en la edad adulta.
Material y métodos. Se han estudiado 837 niños prepúberes (Tanner I) de edades comprendidas entre los 6 y 8 años de ambos sexos (442 niñas y 395 niños) separándolos en dos subgrupos. Los que presentaban: *1)* obesidad con IMC > 30. *2)* Obesidad con IMC < 30, a los que se le han determinado los valores de insulina basal, triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL, apoproteína y apoproteína B, que se determino en analítica sanguínea, y con consentimiento paterno y tutelar. Para el estudio estadístico se utilizo un programa (SPSS Inc, chicago III) la significación estadística entre los grupos se realizó por la t de student. Para los valores no paramétricos se utilizo el test de Wilcoxon y para el coeficiente de correlación entre variables se utilizó el Spearman Rank Tets.
Resultados. Comparando los valores obtenidos entre edad y sexo no fueron estadísticamente significativo, sí los obtenidos según el IMC

	Obesos IMC > 30	Obesos IMC < 30	p
Insulina basal	23,4 ± 0,80	17,05 ± 1,3	p < 0,0001
Colesterol (mg/dl)	203 ± 0,8	176 ± 1,2	p < 0,001
HDL (mg/dl)	48,04 ± 1,20	53,1,3 ± 1,62	p < 0,001
LDL (mg/dl)	114,07 ± 0,2	102,3 ± 0,6	p < 0,001
Apo A (mg/dl)	169,02 ± 2,80	142 ± 3,1	p < 0,001
Apo B (mg/dl)	76,20 ± 3,01	71,39 ± 1,73	p < 0,001

Los niños obesos con valores de IMC > 30 presentaron los valores mas altos de riesgo lipídico relacionándose asimismo con los valores basales de insulina, siendo estadísticamente valorable p = < 0,0001 en relación a los obesos con IMC < 30.
Conclusiones. La obesidad infantil IMC alto presentan un perfil lipídico, de superior riesgo cardiovascular con aumento significativo de la insulina basal, aumentado el riesgo de padecer ECV en la edad adulta.

EVALUACIÓN DE LA INGESTA DE CALCIO Y VITAMINA D DURANTE LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA MEDIANTE UNA ENCUESTA DE FRECUENCIA ALIMENTARIA ABREVIADA. CORRELACIÓN CON ENCUESTA DIARIA DE 3 DÍAS

H. Pallarès, N. García-Reyna, D. Yeste, M. Gussinyé y A. Carrascosa

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona.

Introducción. El aporte de cantidades adecuadas de calcio y vitamina D durante la infancia y especialmente durante la adolescencia, momento en el que se produce la máxima aposición de calcio en el esqueleto, es fundamental para la correcta mineralización del mismo y para la prevención de fracturas y osteoporosis en la edad adulta. Es importante estimar el aporte de caldo y vitamina D procedente de la dieta con objeto de identificar poblaciones pediátricas con escasa ingesta de estos elementos y en riesgo de desarrollar estados de osteopenia. Por este motivo hemos evaluado la eficacia de una encuesta abreviada de frecuencia alimentaría de rápida ejecución con una encuesta protocolizada de diario dietético de 3 días.
Métodos. Se ha evaluado en 61 sujetos (30 mujeres y 31 varones) de edades comprendidas entre los 2 y los 23 años la ingesta de calcio/día. Se les pasó (a ellos o a Sus padres) la encuesta abreviada de frecuencia alimentarla de Garabedian traducida al castellano, y se les pidió que realizasen un registro cualitativo y cuantitativo de todos los alimentos ingeridos du-

rante 3 días (que fueron analizados por el programa de "Alimentación y Salud" (versión 0698.046 de BitASDE) de la Universidad de Granada. Los resultados obtenidos mediante ambos métodos se compararon mediante Test de correlación lineal de Pearson.

Resultados. Se ha hallado una correlación positiva y estadística mente significativa (r = 0,40; p < 0,01) en los resultados obtenidos de la ingesta estimada de calcio entre la encuesta de frecuencia alimentaria abreviada y la encuesta nutricional de diario dietético de 3 días. No se han hallado correlaciones estadísticamente significativas entre ambas encuestas alimentarias para la ingesta de vitamina D.

	Calcio (mg/día)		Vitamina D (UI/día)	
Edad < 10 años (n = 35)	893 ± 310	923 ± 222	150 ± 63	95 ± 73
Edad > 10 años (n = 26)	905 ± 343	989 ± 232	161 ± 61	99 ± 66

Conclusiones. La encuesta de frecuencia de Garabedian puede ser una herramienta muy útil para valorar de forma rápida en la consulta si nuestros pacientes están recibiendo un aporte adecuado de calcio.

DIABETES

ÍNDICES DE CALIDAD DE VIDA Y CONTROL METABÓLICO EN ADOLESCENTES DIABÉTICOS TIPO 1

M.J. López, M. Cubo, A. Regueira y R. Alpera

Universidad de Valencia Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico.

La exigencia de un mejor control metabólico como medida de prevención de complicaciones debe ir unida a conseguir la mejor calidad de vida en nuestros niños y adolescentes. En esta época se une además el problema del cambio de responsabilidades en los cuidados diabéticos.

Objetivo. Investigar la calidad de vida en relación con el grado de control metabólico en un grupo de adolescentes diabéticos tipo 1.

Pacientes y métodos. 36 adolescentes(22/F,14/M) con edad media ± DS de 15,7 ± 1,8 y tiempo de evolución superior a un año (5,8 ± 1,9) aceptaron colaborar y respondieron al cuestionario sobre DQOL (grupo Hvidore) en el que se valoran aspectos en relación al impacto de la enfermedad, grado de aceptación, repercusión general, y preocupación por la misma (con un total de 58 ítems). Sus resultados fueron comparados con la opinión de sus padres y personal sanitario. Así mismo se intentó establecer la posible asociación entre los resultados de los índices de calidad de vida y tasa de Hb A1c

Resultados. La distribución de la puntuación sobre los índices de aceptación de la enfermedad, preocupación por la misma e impacto adopta una distribución normal (en campana de gaus) destacando un índice de preocupación desviado a la izquierda con el 61,1% inferior a la media y el 58,3% por debajo de la media en cuanto al "impacto de la diabetes". En conjunto los adolescentes consideran que su calidad de vida es buena o muy buena. Existe coincidencia en las opiniones del endocrinólogo-pediatra y padres con respecto a la carga que supone la diabetes para esa familia con un 73% de valoración por debajo de la media. También hay correlación en la valoración de la calidad de vida según padres y médico (r = 0,36 p < 0,05) y no se correlaciona con la opinión del paciente. La HbA1c media del grupo es de 7,9 ± 1,6% (63,9% < 8%) y no existe correlación alguna entre sus valores ni recientes ni medios y los índices de calidad de vida tanto totales como en su valoración parcial. La única correlación positiva es el parámetro de control (Hb A1c) y calidad de vida valorada por el personal sanitario.

Conclusiones. *1)* La calidad de vida de nuestros adolescentes según su propia autovaloración es buena aunque sus resultados no se correlacionan con la opinión de los padres y personal sanitario. *2)* No hay correlación entre la HbA1c reciente o media de su evolución y los diferentes aspectos valorados de la calidad de vida tanto en su conjunto como separadamente.

CONTROL METABÓLICO Y PUBERTAD EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1

F. García, A. Belanger, A. Pérez, P. Ros, B. Roldán, R. Barrio y M. Alonso

Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Objetivo. Estudiar el grado de control metabólico, las necesidades de insulina, y la evolución del índice de masa corporal y la velocidad de crecimiento en la pubertad en niños y niñas con diabetes tipo 1.

Métodos. Se hizo un estudio retrospectivo de un total de 46 pacientes (25H y 21M), diagnosticados de diabetes tipo 1 como mínimo 1 año antes del inicio puberal (S2 en niñas y testes de 4cc de Prader en niños). En cada paciente estudiamos: HbA1, Nº de dosis de insulina/día, unidades de insulina/kg/día, IMC y velocidad de crecimiento en el año prepuberal y en el 1º, 2º, 3º y 5º año transcurridos desde el inicio puberal. Realizamos estadística básica mediante "t de Student".

Resultados.

Estadística descriptiva (Medias + DS)

	Años de evolución	Inicio puberal	Edad menarquia	Año de máximo crecimiento
Sexo femenino	5,2 ± 2,4	11,2 ± 0,83	13,5 ± 0,9	Año 1 (6,7 ± 1,8 cm)
Sexo masculino	6,1 ± 3,1	12,7 ± 1		Año 2 (7,3 ± 1,8 cm)

Comparaciones mediante t de Student

	HbA1(0) Resto	IMC(0) IMC(5)	Insulina,U/kg/día (0)/(Años 1,2;3)	Insulina,U/kg/día (0)/(Año 5)
Sexo femenino	NS	P < 0,01	P < 0,05	NS
Sexo masculino	NS	P < 0,01	P < 0,01	NS

Conclusiones. *1)* En nuestro estudio, no encontramos diferencias significativas en el control metabólico (valores de HbA1c) ni en mujeres ni en varones a lo largo de los años de la pubertad. *2)* Observamos un aumento muy significativo del IMC en las mujeres desde el inicio de la pubertad hasta su finalización. Este aumento también se objetiva en varones. *3)* Encontramos un aumento de las necesidades de insulina durante los años centrales de la pubertad. Este aumento es mayor en varones que en mujeres. Al finalizar la pubertad, las necesidades disminuyen. *4)* No observamos diferencias significativas ni en el control metabólico ni en las necesidades de insulina entre varones y mujeres.

VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO Y EL DESARROLLO PUBERAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

J. Galán de Dios, I. González Casado, M. Hawkins Solís, R. Márquez Moreno, A. Oliver Iguacel, M.A. Molina Rodríguez, L. Espinoza Colindres y R. Gracia Bouthelier
Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

El control de la Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 en el paciente pediátrico considerará la prevención de complicaciones agudas y a largo plazo, y los posibles efectos sobre el crecimiento y desarrollo puberal. Está descrita la asociación entre un mal control metabólico y pérdida de talla final, retraso en el desarrollo puberal y "catch-up" disminuido en la pubertad. Algunos autores han señalado que esta pérdida de percentiles en talla final existe también con controles metabólicos aceptables.

Objeto del estudio. Analizar el crecimiento y desarrollo puberal en un grupo de pacientes con DM tipo 1 que han alcanzado talla final, o están próximos a hacerlo, y relacionar estos datos con el control metabólico de la DM, edad de debut, tiempo de evolución, y dosis de insulina requerida para su control.

Material y métodos. Hemos recogido talla, peso e índice de masa corporal (IMC), al debut y actuales, en un grupo de 32 pacientes con DM tipo 1 (15 mujeres y 17 varones) con una media de edad de 16 ± 1,6 años, así como, su edad al debut, años de evolución, edad de inicio de la pubertad en varones (testes > = 4 ml), edad de la menarquia, HbA1c media, dosis de insulina pre y postpuberal y % de talla diana logrado con la talla final. Se consideró talla final a la talla alcanzada cuando la velocidad de crecimiento fue igual o inferior a 1 cm/año (N = 14); en el resto de casos se obtuvo talla final estimada con el método de Bayley-Pinneau. Se analizaron los datos con el programa SPSS®, empleando las pruebas de Chi cuadrado, Kruskal Wallis y T para datos apareados.

Resultados. La edad de debut fue de 8,9 ± 2,9 años, con un tiempo de evolución de 7,6 ± 3,3 años. Al debut, los datos antropométricos medios fueron: talla +0,8DS; peso -0,09DS e IMC –0,7DS; sin observarse diferencias entre sexos. Las HbA1c medias fueron de 8 ± 1,1% en niñas y de 9 ± 0,9% en niños. Las dosis de insulina pre y postpuberales fueron de 0,7 ± 0,3 y 1 ± 0,2 U/Kg/día. El peso actual fue de +0,9DS en niñas y +0,03DS en niños, con un IMC de +0,5DS y +0,05DS respectivamente, siendo significativamente mayores que en el debut ($p < 0,01$), especialmente en las niñas. La talla final fue de +0,49DS en niñas y +0,17DS en niños, en ambos casos significativamente inferiores a las DS en el debut ($p < 0,02$), pero dentro de talla diana: 102,3 ± 4,1% de la talla diana en ambos sexos. No se observaron diferencias significativas en el % de talla diana alcanzado según HbA1c media, edad de debut, ni la dosis de insulina, aunque sí con los años de evolución ($p < 0,05$). No se obtuvo significación al relacionar el IMC con estos mismos parámetros, aunque se observó cierta correlación con la HbA1c ($p < 0,2$). La edad de la menarquia fue de 13,1 ± 1,3 años y la edad de inicio del desarrollo puberal en los varones fue de 12,1 ± 0,8 años, sin observarse diferencias de edad según la HbA1c media.

Conclusiones. *1)* La talla final disminuyó en percentiles con respecto a la talla al debut, y de forma más acusada en varones, pero alcanzándose siempre talla diana. *2)* Con un control metabólico aceptable, no se observó diferencia en la talla final en relación a HbA1c media, edad de debut, ni dosis de insulina. Se apreció ligera disminución a mayor tiempo de evolución de la DM. *3)* El IMC actual es significativamente mayor que al debut, y de forma más marcada en niñas. *4)* La dosis necesaria de insulina aumenta en la pubertad. *5)* Se observa ligero retraso en la edad de la menarquia, sin una relación significativa con la HbA1c media (dentro de un control metabólico aceptable).

CALIDAD DE VIDA EN NIÑOS PREESCOLARES CON DIABETES TIPO 1

E. Gastaldo Simeón, M.J. López García y R. Alpera La Cruz
Endocrinología Pediátrica Hospital de la Rivera; Alcira. Hospital Clínico; Valencia.

La diabetes es cada vez más frecuente en los niños más pequeños y es en éstos donde la dependencia familiar es mayor.

Objetivo. Valorar cual es su status con respecto a la calidad de vida familiar.

Pacientes. Todos los niños ≤ 5 años controlados en dos Unidades relacionadas de Endocrinología Pediátrica.

Método. Se valoran características clínicas, HbA1c, chequeo de otras enfermedades autoinmunes, incidencias de descompensaciones agudas. Se efectúa encuesta familiar directa a los padres sobre 10 ítems con relación al entorno del niño diabético y carga familiar.

Resultados. Colaboran todos los padres. 18 niños (10/F, 8/M) con una edad media actual de 3,8 ± 1,78 a y una edad al debut de 1,8 a ± 1,09. Fueron diagnosticados en fase de cetoacidósis 11 de los niños (61%). La HbA1c media del grupo es de 7,04%. (± 1,25 DS). Se realizan un número de glucemias capilares de 5-7/día. 5 niños tienen antecedente de hipoglucemia grave (27,7%) siendo el EEG normal. Después del debut, sólo dos niños han precisado de reingreso hospitalario (11,1%). La ganancia ponderal y la velocidad de crecimiento es adecuada. El chequeo de otras enfermedades autoinmunes ha sido negativo. *Encuesta familiar*: el total de los padres piensa que la diabetes encarece el presupuesto familiar. La mayoría son hijos únicos (66,66%) y en el resto de las familias se reconoce que la atención prestada es mayor para el hijo con diabetes. Únicamente en el 38,8% de niños el manejo de la diabetes es compartido por ambos padres, en el 61,11% es la madre quién lo asume. El resto de la familia prefiere no adquirir responsabilidades. Los mayores de 3 a. acuden a la escuela estando perfectamente integrados y son los padres los que se adelantan a dar información a los profesores. La complicación más temida es la hipoglucemia. Las inyecciones de insulina es el aspecto del tratamiento peor aceptado por los niños. De las atenciones prestadas por la Unidad de Diabetes lo más valorado ha sido el conocer a otros padres con niños diabéticos y disponer de un teléfono de contacto directo con el pediatra endocrinólogo.

Conclusiones. *1)* La CAD al debut y la hipoglucemia siguen siendo un problema importante que perjudica la calidad de vida a estas edades, por lo que se hace indispensable la educación dirigida a reconocer síntomas precoces. *2)* La soledad de los padres y aún mayor de muchas madres en la responsabilidad de atención a estos niños es evidente. *3)* Es indispensable la fácil accesibilidad al equipo de educación diabetológica.

TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA (TCA) Y SATISFACCIÓN CORPORAL EN PACIENTES AFECTOS DE DM1

S. Gussinyér*, N. García*, M. Gussinyér*, D. Yeste*, E. Vicens-Calvet*, M.A. Albisu*, M. Bargadá*, A. Bielsa*, J.T. Raich** y A. Carrascosa*

Servicio de Endocrinología y Medicina del Adolescente y Paidopsiquiatría. Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona.
**Facultad de Psicología UAB.

Objetivo. Observar la presencia de trastornos alimentarios y satisfacción corporal en un grupo de pacientes adolescentes afectos de Diabetes Mellitus Tipo I.

Sujetos y métodos. Estudio transversal en fase preliminar (constará de 2 fases) de una población de 50 pacientes adolescentes diabéticos con edades comprendidas entre los 12 y 19 años (30 varones y 20 mujeres), en esta primera fase se han aplicado los instrumentos autoadministrados: "Eating Attitudes Test" (EAT40) e "Instrumento de medición de índice de satisfacción corporal".

Resultados. El 10% de la población total supero el punto de corte del EAT40 (30), encontrándose la misma proporción tanto en chicos como en chicas. En las tabla se resumen los valores encontrados en las diferentes subescalas del EAT-40.

Población	Dieta	Control oral	Bulimia	EAT-40
Sexo				
Mujer n = 20	6,45 ± 5,25	2,30 ± 2,34	1,80 ± 2,17	19,80 ± 8,17
Varón n = 30	5,93 ± 4,22	3,40 ± 3,18	1,33 ± 1,49	18,20 ± 7,88
Total (n = 50)	6,14 ± 4,61	2,96 ± 2,90	1,52 ± 1,79	18,84 ± 7,95

En cuanto al Índice de Satisfacción Corporal, las chicas se puntuaron con una calificación promedio de 6,43 y los chicos con un 7,12. La mayor insatisfacción en las chicas se centró en abdomen, caderas, cintura, piernas. En cuanto a los chicos la mayor insatisfacción corporal fue en el cutis y en las manos, aunque sus resultados fueron mucho más homogéneos que en las chicas. En la tabla adjunta se resume los resultados obtenidos con respecto a la satisfacción corporal.

	Chicas	Chicos
Desean pesar mas (%)	10	16,1
Desean pesar menos (%)	45	12,9
Desean ser mas altos (%)	55	64,5
Desean ser mas bajos (%)	5	0
No conformidad peso (%)	40	19,4
No conformidad talla (%)	30	35,5

Conclusiones. En estos resultados preliminares no se observan diferencias entre sexos, en cuanto a porcentaje de población riesgo, es decir, pacientes que superaron el punto de corte del EAT-40 (30). A diferencia de otros estudios las chicas diabéticas presentan el mismo riesgo de padecer un TCA que la población no diabética y en los chicos diabéticos el riesgo de padecer un TCA es más del doble que en el resto de la población.

ESTUDIO DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1. ANÁLISIS POR DENSITOMETRÍA RADIOLÓGICA DE DOBLE ENERGÍA (DEXA)

N. García-Reyna, M. Gussinyé, D. Yeste, S. Gussinyé, E. Vicens-Calvet, M. Albisu y A. Carrascosa

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

Objetivo. Determinar el contenido graso y magro del organismo mediante densitometría radiológica de doble energía (DEXA), en grupo de pacientes adolescentes afectos de Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) y comparar los resultados obtenidos en una población sana.

Pacientes y métodos. Se ha evaluado la composición corporal en un grupo de 24 pacientes con DM1 (16 varones y 7 mujeres), de edades comprendidas entre los 12 y 19 años de edad (media: 14,9 ± 2,3), con un IMC normal para la edad y con un tiempo de evolución de la enfermedad mayor a 1,5 años (media de 6,77 ± 3,97); se ha comparado con un grupo de 54 sujetos sanos de nuestro entorno (39 varones y 19 mujeres), con un rango de edad igual al anterior (media: 14,2 ± 1,5) e IMC normal para la edad. Se analizaron los siguientes datos: Peso, talla, IMC, contenido graso y magro del organismo mediante DEXA (dispositivo Lunar DPX-L, versión software 1.3y). Se ha realizado análisis estadístico de comparación de medias.

Resultados. En la tabla a pie de página se presentan los resultados obtenidos en las dos poblaciones divididas por sexo.

Conclusiones. *1)* En el grupo de los chicos, los pacientes con DM1 muestra un contenido significativamente menor de grasa en los brazos con relación a la población sana, el resto de las regiones del cuerpo no presentan diferencias significativas del contenido de la masa grasa; la masa magra no es diferente entre las dos poblaciones de este sexo. *2)* En la población femenina, las pacientes con diabetes muestran una diferencia estadísticamente mayor del contenido de músculo en tronco y total; en cuanto al contenido graso del cuerpo, en las mujeres no se ha encontrado diferencia. El grupo de chicas con DM1 es pequeño, sería importante aumentar el tamaño de la muestra para observar si estas diferencias se siguen observando.

	Mujeres			Varones		
Variables	Pacientes DM1 n = 7	Sanas n = 19	DF	Pacientes DM1 n = 16	Sanos n = 36	DF
IMC	20,93 ± 3,09	20,01 ± 2,72	NS	20,23 ± 2,43	20,77 ± 3,8	NS
Músculo brazos (g)	3.463 ± 660	3.319 ± 607	NS	4.292 ± 1.289	3.978 ± 1.172	NS
Músculo piernas (g)	11.760 ± 2.060	11.439 ± 1.233	NS	14.900 ± 3.874	13.151 ± 2.895	NS
Músculotronco (g)	16.582 ± 3.602	15.676 ± 1.710	P < 0,01	17.616 ± 6.049	16.813 ± 3.771	NS
Músculo total (g)	34.606 ± 6.521	33.176 ± 2.958	P < 0,01	41.492 ± 10.042	36.917 ± 7.858	NS
% grasa brazos	29,97 ± 11,49	35,8 ± 9,79	NS	14,40 ± 9,4	28,64 ± 12,91	P = 0,05
% grasa piernas	36,86 ± 8,53	29,73 ± 6,86	NS	21,59 ± 9,57	26,40 ± 9,2	NS
% grasa tronco	28,07 ± 8,08	25,12 ± 9,17	NS	16,97 ± 8,6	23,21 ± 10,67	NS
% grasa corporal Total	31,27 ± 8,67	27,99 ± 8,35	NS	18,2 ± 8,6	25,12 ± 10,31	NS

INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN LA PROVINCIA DE SALAMANCA EN NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS

F. Manzano Recio, J. Prieto Veiga, J. Cedeño Montaño y M. Martín Martín
Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Servicio de Pediatría.

Introducción. La incidencia de diabetes tipo 1 (D1) en España está resultando ser más alta de lo esperado para ser un país del sur de Europa. Varía ampliamente y parece que intervienen las diferencias en la geografía y en el medio ambiente. Objetivos. Pretendemos siguiendo la metodología internacional recomendada, medir la incidencia de D1 en pacientes < 15 años en la provincia de Salamanca y así contribuir a extrae conclusiones sobre las posibles causas.

Pacientes y métodos. El estudio abarca un período de 12 años, que subdividimos en dos de 6 años cada uno (A y B). Los casos diagnosticados de D1 < 15 años. se recogen de forma retrospectiva durante los años 1989-1998 y de forma prospectiva durante los dos últimos años del estudio (1999-2000). Para la búsqueda de casos se utilizan dos fuentes independientes: *primera*: Archivos existentes en los hospitales públicos de Salamanca. *Segunda*: Los registros de las asociaciones de diabéticos existentes en Salamanca.

Resultados. Durante el período de estudio se han diagnosticado en Salamanca 90 casos de D1 en niños < 15 años (46 del sexo masculino y 44 del sexo femenino). *La edad media al diagnóstico* fue de 8,49 años (7,82 en niños y 8,43 en niñas), observándose un incremento de edad del período A al B del 53,7%. *El intervalo de edad* más frecuente en el inicio de D1 ha sido globalmente el de 10-14 años con 47,47%; en el período A, el intervalo de edad más frecuente es el de 5-9 años (44,5%); en el período B, el de 10-14 años (54,46%). *La incidencia* observada ha sido de 14,89 casos por lOs niños < 15 años, siendo en el período A de 10,62 y de 19,16 en el B, produciéndose un incremento del segundo período respecto del primero del 80,4%. *La incidencia en el sexo masculino* durante todo el tiempo de estudio fue 14,9 por 10^5 niños (10,6 en el período A y 19,2 en el período B). Se observa un incremento de un período a otro de 81,1%. En las niñas la media de todo el período fue de 14,7 por 10^5 niñas (10,5 en el período A, y 18,9 en el B); el incremento de la incidencia es similar al de los niños (80%). *La incidencia por intervalos de edad:* globalmente en el intervalo de edad de 0-4 años la incidencia es de 7,7 por 10^5 niños entre 0-4 años (11,75 en el período A y 3,7 en el B). En el intervalo de 5-9 años la incidencia media global para todo el período es de 17,7 (13,8 en el período A y 21,7 en el B). En el intervalo de 10-14 años, la incidencia media para todo el período fue de 17,4 (7,2 en el período A y 27,7 en el B). Al estudiar la aparición de casos con *respecto a la temperatura,* se observa que el 58,8% debutan en los meses más fríos y el 41,2% en los más cálidos. Al final del período los niños con D1 < 15 años son 45 en una población de 41.080 (21.180 niños y 19.900 niñas). *La prevalencia* queda establecida en 1,09 por 1.000 niños < 15 años.

Conclusiones. La provincia de Salamanca tiene una incidencia en D1 en niños < 15 años similar a la de otras poblaciones españolas. Llama la atención el incremento de la incidencia en el período B respecto de A. No guarda relación con el sexo. Moderada relación estacional.

DIABETES NEONATAL TRANSITORIA: A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Bonet Alcaina[1], O. García Algar[2], A. Mur Sierra[2], M. Viñolas Tolosa[3], S. Herrero Pérez[3] y L. Pérez Jurado[4]
[1]Sección de Endocrinología pediátrica, [2]Sección de Neonatología, [3]Servicio de Pediatría, [4]Unidad de Genética Pediátrica, Hospital del Mar, Barcelona.

La diabetes neonatal (DN) es un trastorno raro que afecta a 1 de cada 400.000-600.000 recién nacidos. Existen dos formas clínicas que se diferencian por su evolución: transitoria y permanente.

Caso clínico. Recién nacido mujer, de 37,4 semanas de edad de gestación, que ingresa por bajo peso. Padres naturales de Ecuador y antecedentes de diabetes tipo 2 en la familia paterna. Es fruto de una 1ª gestación controlada de una madre de 18 años. No ha presentado diabetes gestacional. Parto por cesárea por sufrimiento fetal agudo, con Apgar 9/10 y pH de vasos normales. Peso al nacimiento de 1.955 g y talla de 43 cm. En la exploración neonatal destaca edema palpebral bilateral, macroglosia y distensión abdominal, con hernia umbilical y sin visceromegalias. Se ausculta desde el nacimiento un soplo sistólico II/VI, en todos los focos. El resto de la exploración neonatal es normal. A las 29 horas de vida presenta cifras de glucemia elevadas, sin acidosis ni cetosis, por lo que se inicia bomba de insulina que se suspende al cabo de 12 horas. El 13º día de vida presenta valores de glucemia de hasta 400 mg/dl, por lo que se instaura de nuevo insulinoterapia en infusión endovenosa, pasándose posteriormente a pauta de insulina intermedia cada 12 horas. Se demuestra insulinopenia, con cifras de insulina < 5 mcU/ml (rango de normalidad 5-25 mcU/ml) y de péptido-C de 0,4 ng/ml (rango de normalidad 0,7-4,0 ng/ml). Anticuerpos anti-insulina, anti-GAD y anti-IA2 negativos. Hormonas tiroideas normales. Ecografía abdominal: páncreas en situación ortotópica. Ecocardiograma normal. A las 48 horas de vida se detecta anemia que requirió ferroterapia oral y transfusión de concentrado de hematíes al mes de vida. Cariotipo 46, XX. Estudio de genética molecular: isodisomía uniparental paterna del cromosoma 6. Los requerimientos de insulina fueron disminuyendo progresivamente, suspendiéndose el tratamiento a los 38 días de vida. A los 10 meses de vida se mantiene normoglucémica con niveles de insulina y péptido C normales.

Discusión. La isodisomía uniparenteral paterna del cromosoma 6 se ha descrito como mecanismo patogénico de la DN transitoria, lo que apoya la existencia en dicho cromosoma de un gen responsable sometido a *imprinting* y de expresión exclusivamente paterna. Ocasionalmente se observa asociación con macroglosia, hernia umbilical y anemia. La DN transitoria suele resolverse durante los primeros meses de vida pero se ha visto una mayor incidencia de diabetes mellitus posteriormente en la vida adulta.

AGENESIA PANCREÁTICA

M.A. Fuentes[1], L. Peñas[2], B. Polo[3], M. Hernández[2], A. Gutiérrez[3] y V. Albiach[1]
Hospital Infantil La Fe (Valencia); Unidades de [1]Endocrinología Pediátrica, [2]Anatomía Patológica y [3]Neonatología.

Caso Clínico. Recién nacido pretérmino (34 S.G.), fruto de la 1ª gestación de una madre sana de 29 años (G1A0C1). Parto por cesárea; Apgar 5/9/10. Peso al nacer: 1.270 g, longitud: 37,5 cm y P.C.: 28 cm (todos los parámetros inferiores a p- 3%). A la

hora de vida ingresa en U.C.I.N. por iniciar distress respiratorio. A la exploración se objetiva palidez, signos de desnutrición y distress respiratorio. Anemia severa (Hcto.: 28%) que precisa tratamiento transfusional. Previamente al mismo, ya a la hora de vida, hipoglucemia de 26 mg/dl, que al iniciar aporte de fluidos IV (6 mg/Kg/min de glucosa), tras 3 h, remonta a 156 mg/dl; a las 10 h de vida la glucemia es de 350 mg/dl y sigue en esa cifra 9 h después, pese a disminución del aporte-IV de glucosa a 2 mg/kg/min, por lo que se inicia insulinoterapia (perfusión IV a 0,05 UI/kg/h). La respuesta es buena (glucemia: 110 mg/dl), por lo que se suspende la infusión de insulina; 3 h después presenta de nuevo hipoglucemia (25 mg/dl). Al tercer día de vida se inician alimentación oral y vuelve a presentar glucemias superiores a 350 mg/dl, por lo que se prosiguió el tratamiento insulínico. El perfil glucémico posterior fue la mayor parte del tiempo irregular, con tendencia a la hipoglucemia que se manifestaba incluso varias horas tras el cese de la administración de Insulina IV. No presentó cetonuria. La Insulina y el péptido-C fueron indetectables. Cabe destacar que al 5º día de vida y ante aparición de soplo cardiaco se objetivó una cardiopatía congénita consistente en amplio Ductus Arterioso Persistente (DAP), con C.I.V. asociada. Con 40 días de vida, con un peso de 1.340 g, se pasa a usar Insulina vía s.c., con 2-3 dosis de NPH (0,02-0,025 U) al día, asociando suplementos de 0,01 U. de IR si Glucemia > 250 mg/dl. Pese a ello el control del perfil glucémico no mejoró. Tras 61 días, en los que asoció una sepsis por Klebsiella y una enterocolitis necrotizante como complicaciones intercurrentes; en el curso de ésta última se realizo ECO abdominal que no visualizo la vesícula biliar. El paciente falleció en el transcurso de un shock séptico; su peso era entonces de 1.600 g. El estudio necrópsico reveló una ausencia total de páncreas y de vesícula biliar.

Discusión. Se han comunicado 5 casos de agenesia pancreática con constatación anatomopatológica; dos de ellos con agenesia de la vesícula biliar y dos con DAP y defectos del tabique interventricular, así como anemia severa connatal, todo ello coincidente con nuestro paciente. Los cinco fallecieron antes de la segunda semana de vida. Ha sido descrito un sexto caso, sin estudio anatomopatológico, con una supervivencia superior a los veintiséis meses. El déficit de glucagón y la severa desnutrición podrían explicar la tendencia a presentar hipoglucemia. En esta entidad se pone de manifiesto la importancia de la insulina para el crecimiento fetal.

GENÉTICA Y MISCELÁNEAS

MUTACIÓN EN EL GEN WT1 EN UN CASO DE DISGENESIA GONADAL Y NEFRONOPTISIS

G. Pérez de Nanclares[1], L. Castaño[1,3], P. Martul[2,3], I. Rica[2] y A. Vela[2]

[1]Unidad de Investigación, [2]Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, [3]Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea.

El gen *WT1*, gen del tumor de Wilms, juega un importante papel en el desarrollo de las gónadas y el riñón. Este gen codifica para cuatro isoformas de la proteína, producidas por diferencias en el *splicing*, uno de los cuales involucra la región KTS (lisina, treonina y serina) entre el tercer y cuarto dominio de dedos de zinc. Se ha visto que alteraciones en esta región de unión intrón-exón están asociadas con cuadros de síndrome de Fraser.

Pacientes y métodos. Mujer que a los 12 años de edad es diagnosticada de insuficiencia renal terminal por una etiología no aclarada, posiblemente nefronoptisis. Sin antecedentes personales ni familiares destacables. Tratada con diálisis peritoneal y diversos fármacos incluyendo prednisona. Hacia los 14 años con talla de 139,9 cm. y edad ósea de 10-10,5 años se inicia tratamiento con GH que se suprime al realizar un trasplante renal. Dos años después por amenorrea primaria se encuentra: FSH: 103 U/L, LH: 145 U/L, estradiol: indetectable y cariotipo 46,XY. Estudios de imagen muestran cintillas ováricas bilaterales. Con el diagnóstico de disgenesia gonadal bilateral se extirpan los restos gonadales a los 24 años de edad encontrando un gonadoblastoma microscópico en el lado izquierdo. Actualmente en tratamiento con hormonas sexuales.

Analizamos en el caso índice y su madre los exones 6-9 y las correspondientes regiones de unión intrón-exón del gen *WT1,* situado en el cromosoma 11p13, mediante secuenciación con terminadores marcados.

Resultados. Encontramos un cambio de guanina por adenina en la posición + 5 del intrón 9 de la forma + KTS. Esta mutación se ha visto asociada a pérdidas de la forma + KTS en el alelo mutado. La pérdida en la cantidad de la forma + KTS sería la responsable de los defectos en el desarrollo urogenital de la paciente.

Conclusiones. La mutación encontrada en el gen *WT1* de la paciente parece ser la responsable de las alteraciones a nivel de gonadoblastoma, deficiencia renal y disgenesia gonadal (síndrome de Fraser).

ANÁLISIS GENÉTICO MOLECULAR DEL GEN AAAS CAUSANTE DEL SÍNDROME DE ALLGROVE (SÍNDROME TRIPLE A)

L. Loidi Trocóniz[2], L. Castro Feijóo[1], J. Barreiro Conde[1], C. Quinteiro García[2], A. Romay Ageitos[3], M. Fuente Martínez[2], A. Martínez Nogueira[1], A. Huebner[4] y M. Pombo Arias[1]

[1]U. Endocrinología Crecimiento y Adolescencia. Hosp. Clínico, Santiago. [2]U. Medicina Molecular, Santiago. [3]S. Pediatría Hosp. Montecelo, Pontevedra. [4]Dpto. Pediatría, Hosp. Univ. Dresden, Alemania.

El síndrome de Allgrove también conocido como síndrome Triple A es una enfermedad autosómica recesiva rara. Descrita por primera vez en 1978, hasta ahora se han comunicado en la literatura 92 casos. Se caracteriza por presentar la siguiente tríada clínica: insuficiencia adrenal congénita debida a resistencia a la ACTH, achalasia del cardias y alacrimia. El síndrome se manifiesta en la primera década de la vida con episodios de hipoglucemia severa y se asocia a anormalidades nueurológicas como neuropatía autonómica, sensitiva y motora, sordera y retraso mental. En 1996 Weber et al mediante análisis de ligamiento concluye que la enfermedad está ligada a la banda citogenética 12q13 y el gen es identificado en Noviembre de 2000 por Tulio-Pellet et al.

Presentamos el estudio genético molecular de tres pacientes con diagnóstico de síndrome de Allgrove y 8 de sus familiares. Los tres pacientes pertenecen a tres familias diferentes, que proceden de la misma zona geográfica aunque sin ningún parentesco conocido entre ellos. Se han analizado 6 marcadores microsatélites polimórficos localizados en la región 12q13 donde

se encuentra el gen AAAS causante del síndrome. Los microsatélites estudiados fueron: D12S96, D12S359, D12S1604, D12S1651, D12S1586 y D12S325. En una de las familias se analizó la secuencia del gen AAAS y se encontró una mutación en homocigosis: IVS14 + 1G→A. Esta mutación produce varios ARNm anómalos que resultan en la síntesis de una proteína truncada. Estamos realizando la búsqueda de mutaciones en las otras dos familias.

Hemos encontrado la mutación causante de la enfermedad en una de las familias con síndrome de Allgrove e identificamos los haplotipos de los afectos y el estado de portador de sus familiares. Las tres familias tienen haplotipos comunes para los marcadores más próximos al gen AAAS lo que nos hace pensar en un posible efecto fundador en la alteración molecular que sufren.

AUTOANTICUERPOS ANTICÉLULA β PANCREÁTICA EN UN NIÑO CON MODY TIPO 2

E. Ortega Rodríguez, C. Lévy-Marchal y M. Polak

Unidad de Endocrinología y Diabetología Pediátrica. Hospital Robert Debré. Paris.

Objetivo. Descripción de una familia afecta de MODY tipo 2, en la cual uno de los niños presenta autoinmunidad anticélula β pancreática y HLA DQB1 de riesgo para la diabetes tipo 1 autoinmune.

Caso clínico. Estudiamos dos niños cuya madre fue diagnosticada de diabetes a los 18 años. Esta paciente se controlaba únicamente con dieta, excepto durante las gestaciones, donde requirió insulina. El diagnostico de MODY de la madre, se sospechó por la historia clínica y familial de diabetes (abuelo y bisabuelo maternos con diabetes no insulinodependiente). Se detectó una mutación (G279A) en el exon 7 codón 249 del gen de la glucokinasa. En el hermano mayor, durante una intervención quirúrgica menor a los 4 años de edad, se detectó una glicemia en ayuno de 7,9 mmol/l, con una hemoglobina glicosilada (HbA1c) de 6,2% (normal < 5,7%). En la primera visita a los 6 años de edad, presentó una intolerancia a la glucosa, con una glicemia basal de 6,6 mmol/l y de 9,6 mmol/l a los 120 minutos de un test de sobrecarga oral de glucosa. No se detectaron autoanticuerpos anticélula β pancreática. El estudio del HLA DQB1 mostró un genotipo de baja susceptibilidad para la diabetes tipo 1 autoinmune (0201-0301). El estudio del gen de la glucokinasa reveló la misma mutación que su madre. Su hermano fue visitado a los 3 años. La glicemia durante la sobrecarga oral en glucosa fue 6,3 y de 8,8 mmol/l a los 0 y 120 minutos respectivamente, diagnosticándose una intolerancia a la glucosa. La HbA1c fue de 6,2%. Inesperadamente, el estudio de los ICA fue positivo (3 unidades JDF). El estudio del gen de la glucokinasa detectó la mutación. A los 4 años de edad, la valoración de la primera fase de secreción de la insulina, insulina en los tiempos 1 + 3 minutos de una sobrecarga intravenosa de glucosa, era de 16 µU/ml (dos veces inferior al percentil 5 de los valores de referencia). En el test de glucagón, la secreción de insulina fue normal. El paciente presenta el genotipo 0201-0302 del HLA DQB1, de alto riesgo para la diabetes tipo 1 autoinmune. En los siguientes 4 años de evolución, la HbA1c se ha mantenido entre 6,2 y 6,4%. Los ICA aumentaron a 63 unidades JDF y los anticuerpos contra GAD 65 e insulina son claramente positivos (108 U/ml y 35,5% respectivamente).

Discusión. Presentamos la asociación de una forma monogénica de diabetes mellitus con autoinmunidad contra la célula β. La diabetes MODY no se asocia clásicamente con fenómenos de autoinmunidad anticélula β. El alto nivel de varios autoanticuerpos y el genotipo del HLA DQB1 confieren a éste paciente una alta susceptibilidad de desarrollar una diabetes de tipo 1. El seguimiento de éste niño es importante debido al alto riesgo de desarrollar una diabetes de tipo 1. La búsqueda de autoanticuerpos anticélula β debería ser considerada en casos de diabetes genéticamente bien definidas para excluir la posibilidad de un riesgo concomitante de diabetes de tipo 1 autoinmune.

UTILIDAD DE LOS ANTICUERPOS ANTI-TRANSGLUTAMINASA IgA EN EL DESPISTAJE DE ENFERMEDAD CELIACA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

M.B. Roldán*, F. León**, C. Camarero*, M. Alonso*, F. García*, G. Roy** y R. Barrio*

*Unidad de Diabetes Pediátrica y **Servicio de Inmunología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Los niños y adolescentes con diabetes mellitus (DM) tipo 1 tienen una alta prevalencia de enfermedad celiaca (EC), así como de EC silente y latente. El diagnóstico de la EC se basa en hallazgos clínicos, serológicos e histológicos. Desde que se conoce que la transglutaminasa es el antígeno de los anticuerpos antiendomisio (EMA), la determinación de los anticuerpos anti-transglutaminasa (tTG) es utilizada cada vez con mayor frecuencia en el despistaje de EC.

Objetivo. Evaluar la eficacia de distintos tests para la detección de anticuerpos anti-tTG IgA en el despistaje de EC en los pacientes con DM tipo 1, y compararla con la de los EMA.

Material y métodos. Estudio retrospectivo del suero de 72 pacientes con DM tipo 1 (siete con EC de nuevo diagnóstico) y de 187 sujetos controles no diabéticos (79 celiacos de nuevo diagnóstico, 21 celiacos en dieta sin gluten y 87 sujetos no celiacos). En todas las muestras se hizo la detección de anticuerpos anti-tTG IgA utilizando tres tests de ELISA diferentes, dos de ellos basados en tTG de hígado de cobaya [uno de ellos utilizando un extracto crudo (gp-tTG) preparado en nuestro laboratorio y el otro un ELISA comercial con el antígeno gp-tTG purificado y el tercero basado en tTG IgA recombinante humana (rh-tTG). La eficacia de estos tests fue comparada con la de la detección de EMAs (inmunofluorescencia, IFI).

Resultados. La comparación de los resultados de los ELISAs de gp-tTG purificado y rh-tTG con los resultados de los EMAs mostró una excelente correlación, no así con el del extracto gp-tTG sin purificar.

	ELISA del extracto gp-tTG	ELISA de gp-tTG purificado	ELISA de rh-tTG	EMA (IFI)
Sensibilidad	95,3%	97,7%	98,8%	98,8%
Especificidad	92,3%	98,8%	99,4%	98,8%

Los pacientes con DM no presentaron resultados falsos negativos con ninguno de los métodos pero tuvieron una mayor incidencia de falsos positivos con el extracto no purificado gp-tTG (que representó el 40% de los anti-tTG +), lo que refleja la presencia de autoanticuerpos en estos pacientes que reaccionan con proteínas contaminantes del hígado de cobaya, tal y como fue demostrado por western blot.

Conclusiones. No resulta adecuado el uso de un extracto no purificado de gp-tTG como antígeno para el ELISA en el despistaje de EC en los pacientes con DM tipo 1. El uso de un antígeno purificado gp-tTG constituye una alternativa adecuada a la detección de EMAs en el despistaje de la población diabética, en términos de sensibilidad, especificidad, objetividad y estandarización. El ELISA de rh-tTG ofrece unos resultados ligeramente mejores que el ELISA de gp-tTG purificado pero con un mayor coste económico.

DÉFICIT COMBINADO DE HORMONAS HIPOFISARIAS POR MUTACIÓN HOMOCIGOTA (301-302 DEL AG) DEL GEN PROP 1

E. Mayayo*, J.I. Labarta*, P. Gimeno*, P. Pérez Martín*, M.T. Calvo**, J.A. Phillips*** y A. Ferrández Longás*

*Unidad de Endocrinología y ***Sección de Genética. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ***Vanderbilt Univ. Nashville, USA.

El Prophet de Pit 1 (PROP 1) es un factor de transcripción hipofisario involucrado en la diferenciación y función de la hipófisis anterior. Se han descrito 7 mutaciones diferentes (cromosoma 5) siendo la mas frecuente la 301-302 del AG. El déficit hormonal incluye GH TSH, PRL, LH y FSH; existe variabilidad clínica y secuencial entre los pacientes afectos y 1 herencia es autosómica recesiva. Se presenta la evolución del primer paciente español detectado.

Varón de 29 años de edad, controlado desde los 4 años por baja talla.

Antecedentes familiares. Talla madre 149 cm. Talla padre 158 cm. Talla genética 160 cm. Tía materna 137 cm. Abuelo maternos primos hermanos.

Antecedentes personales. Parto y período neonatal normal. Peso 3400 gr. Exploración física (4 años): aspecto hipofisario, hipospadias, talla 87,6 cm (SDS: 4,07), desarrollo psicomotor normal. A los 5 años se diagnostica de déficit idiopático de GH y TSH; a los 6,2 años inicia tratamiento con tiroxina y hGH (talla SDS: -5,19). Ante la ausencia de desarrollo puberal a los 13,5 años se inicia tratamiento con testosterona. Se suspendió hGH a los 20,2 años (talla adulta SDS: -2,66). La función suprarrenal ha sido normal.

Evolución hormonal a lo largo de los años:

Niveles hormonales	5 años	10 años	14 años	Edad adulta
GH tras estímulo (ng/ml)	0,6	0,6	-	0,4
	1,3	-	-	-
Test GHRH	-	-	1,5	0,7
TSH (mU/ml)				
Basal	7	-	nd	-
tras TRH	9,5	-	nd	-
T4 total (mcg%)	2,9	-	1,6	-
PRL (ng/ml)	-	4,1	-	1,91-0,3
LH (Ul/ml)				
Basal	1,4	4,4	2,2	0,03*
tras LHRH	1,4	4,5	2,5	0,07*
FSH (Ul/ml)				
Basal	0,65	nd	1,0	0,25*
tras LHRH	0,75	nd	1,1	0,26*
IGFI (ng/ml)	-	-	-	35,6
IGFBP3 (mcg/ml)	-	-	-	1,3
Cortisol (mcg%)	-	23,5	16,6	12,2
ACTH (pg/ml)	-	-	28,6	33

*En tratamiento con testosterona; nd: no detectable.

RMN (realizada en edad adulta): Hipoplasia hipofisaria (adenohipófisis 0,17 cm), tallo hipofisario intacto. Neurohipófisis normal.

Estudio genético molecular: gen GH normal; gen Pit 1 normal, gen PROP 1 (PCR y secuenciación) deleción homocigota para 301-302 del AG.

Diagnóstico. Déficit hormonal múltiple (GH, TSH, PRL, LH y FSH) por mutación del gen PROP 1.

Comentarios. La mutación del gen PROP 1 conlleva un déficit hormonal múltiple de aparición progresiva y variable. La biología molecular ha permitido establecer el diagnóstico definitivo y el consejo genético.

INSULINEMIAS PRECOCES TRAS ESTÍMULO CON GLUCOSA INTRAVENOSA EN JÓVENES Y NIÑOS NORMALES

J. Núñez, E. Blarduni, A. Cadenas, A. Rodríguez, I. Rica, A. Vela, P. Jiménez, M.A. Aniel-Quiroga, L. Castaño y P. Martul

Hormonas, Investigación y Pediatría Hosp. Cruces, Mendaro, Zumárraga, Txagorritxu.

Introducción. Pueden detectarse las primeras fases de una insuficiente función de la célula β al encontrar una disminución de la secreción de insulina tras el estímulo intravenoso con glucosa (IVGTT). Dadas las variaciones que pueden encontrarse resulta fundamental disponer de respuestas en sujetos normales de la población propia.

Material y métodos. Tras consentimiento informado de los padres y previa aprobación del Comité de Ética de los hospitales implicados se estudiaron 10 sujetos normales de ambos sexos con edades entre 14 y 17 años en estadio V de Tanner. Con índice de masa corporal normal. En condiciones basales se realizó el IVGTT siguiendo rigurosamente las indicaciones incluyendo la infusión de glucosa a razón de 0,5 g/kg de peso. Asimismo se evaluó en otros 11 sujetos en diferentes períodos de desarrollo puberal y en 12 niños prepuberales con edades entre 3,5 y 10 años. En todos se obtuvieron muestras de sangre en los minutos: -10', 0', 1',3', 5', 10' y 15' para glucemia e insulinemia. Insulinemia analizada por RIA (DiaSorin) en mU/L.

Se determinaron anticuerpos antipáncreas por técnica de RIA estandarizada. El área bajo la curva (ABC) se realizó por el método trapezoidal de 0' a 10'.

Resultados. Las glucemias basales fueron normales. No se encontraron anticuerpos antipáncreas positivos.

Estadio Tanner	n	Edad x años	Insulina 1' + 3'	Valor máximo	Valor mínimo	Área bajo la curva
V	10	15,7	235 ± 80	386	135	982 ± 278
III + IV	5	13,5	171 ± 58	259	97	694 ± 238
II	5	11,1	172 ± 37	216	124	703 ± 107
Prepúberes	12	6,9	108 ± 46	187	44	423 ± 187

Conclusiones. Debe destacarse la importancia de conocer el aumento progresivo de la respuesta precoz de insulina al IVGTT a lo largo de la infancia y adolescencia ya que cifras normales a ciertas edades pueden resultar bajas a mayor edad. Tanto al tomar 2 insulinemias (1' + 3') como el ABC da lugar a una discriminación similar. Durante la pubertad no se encuentran diferencias entre el estadio II (inicio) con III + IV (medio). Para tener más seguridad sobre los niveles inferiores de la normalidad parece apropiado aumentar el número de sujetos estudiados a lo largo de la infancia.

RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO: PATRÓN DE CRECIMIENTO EN ETAPA PREESCOLAR

I. Corral Carabias, G. Carlone Martín, R. García Sánchez, J.A. Martín García, E. Álvarez, J. Prieto y J. Cedeño

Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Departamento de Pediatría (Prof. D.V. Salazar). Unidad de Endocrinología Pediátrica.

Introducción. El retraso de crecimiento intrauterino (RCRI) afecta al 3% de los nacidos vivos. Se admite que la mayor parte de los casos tiene recuperación espontánea de la velocidad de crecimiento (VC) en los primeros años de vida postnatal, pero aun así en torno al 20-30% quedarán con talla final baja.
Objetivo. Valorar cómo se produce el crecimiento entre los 2 y 6 años de vida en un grupo de niños de nuestro Hospital, que presentaron RCIU: peso al nacimiento inferior al P3 del que correspondía para la edad gestacional (EG) calculada por la fecha de la última regla.
Muestra. 15 niñas y 6 niños que a los 2 años no se habían situado en percentiles normales. La EG osciló entre 33 y 42 semanas (X 36,3 semanas), el peso entre 860 y 2.440 gramos (X 1.600 g), y talla entre 34 y 48 cm (X 41 cm). Se excluyeron los pacientes con dismorfias que pudieran corresponder a cuadros sindrómicos.
Parámetros. Peso (gramos), talla (DS) y velocidad de crecimiento (DS).
Metodología. Se evaluó a los pacientes cada año desde los 3 a los 6 años. Si a los 5 años la talla y VC eran inferiores a -2DS, se hizo estudio dinámico hormonal.
Resultados. La prevalencia de RCIU en nuestra zona no difiere de la media de nuestro entorno: el 2,7% de los nacidos vivos. De los 21 pacientes objeto de seguimiento, 8 (38%) hicieron catch-up de la siguiente manera: 1 (4,7%) en el tercer año, 3 (14,2%) en el cuarto año y 4 (19%) en el quinto. La recuperación del peso fue más lenta ya los 6 años solo 6 de los pacientes (28,5%) habían superado las -2 DS. El patrón secretar de GH se encuentra alterado (disfunción neurosecretora) en 7 de los pacientes (33%). Estos tuvieron un retraso de crecimiento más intenso, si bien son los que incrementaron más la VC, aunque todavía están por debajo de -2DS. La VC de los 8 pacientes que entraron en percentiles pasó de –2,05 DS a los 4 años a +2,5 DS a los 6 años.
Conclusiones. Aunque la mayoría de los RCIU considerados "asimétricos" tienen recuperación precoz de la VC, tal recuperación puede ser más tardía. Las alteraciones de la secreción de GH no son raras en pacientes que tuvieron RCIU y debe pensarse en ellas cuando no hay catch-up en la etapa preescolar de la vida. De todas formas se trata de un estudio preliminar que se pretende ampliar a la edad escolar y entorno puberal.

SÍNDROME DE DUMPING TARDÍO

R. Márquez Moreno, I. González Casado, M. Hawkins Solís, J. Galán de Dios, M.A. Molina Rodríguez, A. Oliver Iguacel, L. Espinoza Colindres y R. Gracia Bouthelier

Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital La Paz. Universidad Autónoma de Madrid.

Introducción. El síndrome de vaciamiento rápido o dumping tardío consiste en una hipoglucemia reactiva por hiperinsulinismo que aparece a las 2-3 horas después de las comidas, debido a la hiperglucemia postpandrial producida por la rápida absorción de los hidratos de carbono de la comida. El tratamiento es conservador basado en cambios dietéticos con aumento del número de comidas, disminución del volumen de la ingesta, dieta pobre en hidratos de carbono y evitar la ingesta de líquidos durante las comidas. Análogos de la somatostatina como el octeótrido es una alternativa en los casos de mal control con el tratamiento dietético, ya que mejoran los síntomas al enlentecer el vaciamiento gástrico e inhibir la secreción de insulina.
Caso clínico. Paciente con diagnóstico de Síndrome de VACTER (atresia anal con malformación cloaca, vena cava superior izquierda drenando en seno coronario, atresia esofágica con fístula traqueo-esofágica tipo III e ureterohidronefrosis bilateral) que se realizó en los primeros días de vida una esofagostomía, ligadura de la fístula traqueo-esofágica, gastrostomía, sigmoidostomía y cistostomía; posteriormente a los 8 meses de vida se hizo una anorrectoplastia y uretroplastia, y a los 13 meses una esofagocoloplastia, pilorotomía extramucosa, anastomosis colocólica y plastia anal. A los 19 meses se inicia estudio endocrinológico por presentar episodios de decaimiento, palidez y sudoración a las 2-3 horas postingesta coincidiendo con hipoglucemias, que ceden espontáneamente a los 20 minutos y de forma inmediata con comida. A esta edad presenta un retraso ponderoestatural.
Exploraciones complementarias: Sobrecarga oral de glucosa (0,5 g/kg, máximo 75 g):

Glucemia basal: 50 mg/dl, Insulinemia basal: 2 mcU/ml, Índice glucemia/insulinemia: 2

Glucemia 60 min: 314 mg/dl, Insulinemia 60 min: 770 mcU/ml, Índice glucemia/insulinemia: 0,4

Glucemia 90 min: 157 mg/dl, Insulinemia 90 min: 155 mcU/ml, Índice glucemia/insulinemia: 1

Glucemia 120 min: 104 mg/dl, Insulinemia 120 min: 92 mcU/ml, Índice glucemia/insulinemia: 1,13

Glucemia 180 min: < 40 mg/dl. HbA1c: 5,5% (4,5-6,5); Péptido C: 1,2 ng/ml (0,9-4).

Ante el hiperinsulinismo (índice glucemia/insulinemia < 3) detectado en respuesta a un nivel elevado de glucemia y posterior hipoglucemia a las 3 horas postingesta se diagnostica de síndrome de dumping tardío, por lo que se inicia tratamiento dietético con 6-7 comidas al día y NEDC nocturna controlado por el Servicio de Gastroenterología con aceptable control de las glucemias. Se realiza una nueva sobrecarga oral de glucosa con desaparición del hiperinsulinismo. Se comprueba la existencia de un vaciamiento gástrico rápido con la realización de un tránsito digestivo superior y con Tc^{99m}.
Conclusiones. *1)* El síndrome de dumping tardío es infrecuente como complicación de la cirugía gastrointestinal, en este caso realizada por las malformaciones gastrointestinales asociadas al Síndrome de VACTER que presentaba la paciente. *2)* El diagnóstico se realiza con un test de tolerancia a la glucosa encontrándose un hiperinsulinismo en respuesta a una cifra elevada de glucemia y con posterior hipoglucemia. En esta paciente se ha demostrado además un vaciamiento gástrico acelerado. *3)* El tratamiento ha consistido en comidas frecuentes sin ser necesaria la utilización de tratamiento médico con buen control posterior.

METABOLISMO Y NUTRICIÓN

INGESTA DE ENERGÍA Y NUTRIENTES EN ADOLESCENTES

T. Durá y N. Gúrpide
Centro de Salud de Estella. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea.

Objetivo. Estudiar los hábitos alimentarios de una población adolescente y determinar si el consumo energético y de nutrientes es adecuado en relación con los requerimientos nutricionales establecidos (RDA).
Material y métodos. Distribución aleatoria y estratificada por cursos de un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos a 406 alumnos de Educación Secundaria Obligatoria (ESO) de la merindad de Estella (Navarra): 194 varones (47,8%) y 212 mujeres (52,2%), con edades comprendidas entre 13 y 16 años.
Resultados. La ingesta energética (varones: 2.823,1 ± 674,4; mujeres: 2.439,1 ± 571,7 kcal/d) y de la mayoría de nutrientes era superiores (p < 0,05) en los varones. El consumo de carnes suponía el 20,1% del valor calórico total (VCT), lácteos 17,7%, cereales 15,4%, dulces 14,6%, verduras 12,9%, aceites 7,2%, frutas 5% y pescados 0,7%, sin diferencias entre ambos sexos. Las proteínas aportaban el 14,8% del VCT; los hidratos de carbono, el 41,7% y los lípidos el 43,5%, sin diferencias entre ambos sexos. La ingesta de grasa saturada (varones: 16,5%; mujeres: 16,4% VCT, NS) y colesterol (varones: 572,2 ± 184,2; mujeres: 463,0 ± 158,3 mg, p < 0,05) eran excesivas, y más de 2/3 de la ingesta diaria de proteínas eran de origen animal. La ingesta de calcio (1.134,8 ± 389,7 mg) y magnesio (244,3 ± 68,4 mg), vitaminas C (49,6 ± 26,1 mg) y D (6,6 ± 3,1 µg) y folatos (126,1 ± 49,4 µg) en los varones; así como la de calcio (1.058,7 ± 352,4 mg), magnesio (224,2 ± 64,6 mg) y hierro (14,9 ± 4,6 mg), vitaminas C (45,9 ± 22,8 mg) y D (5,9 ± 2,4 µg), riboflavina (1,8 ± 0,7 mg), niacina (17,2 ± 6,2 mg), vitamina 86 (1,9 ± 0,5 mg) y folatos (121,7 ± 47,6 µg) en las mujeres estaban por debajo de las ingestas recomendadas.
Conclusiones. El modelo dietético de los alumnos de ESO de nuestro entorno asistencial se caracteriza por un consumo excesivo de carnes y azúcares refinados, y un deficiente consumo de cereales, legumbres, frutas y pescados; dando lugar a un incremento del aporte de proteínas y grasa animal en detrimento de los hidratos de carbono complejos, así como un aporte deficiente de minerales y vitaminas. Sería preceptivo fomentar el consejo dietético en los programas de Atención Primaria, así como desarrollar programas de alimentación y nutrición en la enseñanza obligatoria.

DIFERENCIAS SECULARES EN LA TALLA, PESO E ÍNDICE DE MASA CORPORAL

B. Sobradillo[1,2], A. Bilbao[3], C. Fernández[1,2], A. Aguirre[1], I. Ruiz[4], E. Sánchez[1] y H. Lorenzo[1]
[1]Servicio de Pediatría, [2]Sección de Endocrinología Infantil. Hospital de Basurto. Bilbao. [3]Unidad de Investigación. Hospital de Galdakao. [4]Instituto de Crecimiento y Desarrollo Fundación F. Orbegozo

Introducción. Es conocida la tendencia secular existente en la talla, asimismo, en los países desarrollados se ha encontrado un aumento del sobrepeso y obesidad en la infancia que podría justificar un hipercrecimiento transitorio. Queremos evaluar si en los años prepuberales se han producido estos cambios en una muestra de nuestra población.
Material y métodos. Grupo A: Estudio transversal realizado entre octubre 1999 y noviembre 2000 de 6.374 niños (H) y niñas (M) de edades comprendidas entre 0 y 18 años. Procedencia de la muestra: *1)* recién nacidos: Maternidad del Hospital; *2)* hasta los 3 años: Centros de Salud, consultas de pediatría privadas y guarderías, y *3)* el resto en centros escolares públicos, privados, concertados, institutos y centros de formación profesional. Todos han sido medidos por personal entrenado con controles periódicos del error intra e interobservador. Grupo B: estudio longitudinal de 0 a 18 años de niños nacidos en 1978-80 y finalizado en Diciembre 1998. Hemos comparado los datos muestrales de la talla, peso e índice de masa corporal (IMC) de H y M hasta los 8 años de edad en ambos grupos. Hemos empleado la t student para las tallas y tests no paramétricos para el peso e IMC.
Resultados. *1)* Talla: en la tabla 1 reflejamos las tallas (media ± DT) en las edades más representativas así como a los 18 años. No encontramos diferencias estadísticamente significativas hasta los 18 meses en los H y los 6 meses en las M. *2)* Peso: los nacidos 1999-2000 de ambos sexos tienen un peso significativamente menor que los nacidos en 1978-80 (H: A = 3.250 gr ± 0,38; B = 3.500 gr. ± 0,44; p < 0-001; M: A = 3.126 gr. ± 0,42; B = 3.357 gr. ± 0,43; p < 0,001). Posteriormente Los H tienen pesos superiores en el A pero solamente son estadísticamente significativos en alguna edad aislada y en las M son muy parecidos en ambos grupos. 3. El IMC es inferior al nacimiento en el grupo A (H: p = 0,008; M: p = 0,031). Posteriormente es inferior en las M aunque estas diferencias solo son estadísticamente significativas de forma aislada y en los H no encontramos apenas diferencias.

TABLA 1. **Datos muestrales de las tallas (cm.) en niños y niñas de ambos grupos**

	Niñas			Niños		
	Transversal	Longitudinal		Transversal	Longitudinal	
RN	49,26 ± 1,75	49,26 ± 1,76	N.S	49,87 ± 1,60	50,09 ± 1,87	N.S
2 años	86,36 ± 3,14	85,37 ± 2,80	p = 0,023	87,92 ± 3,58	86,69 ± 2,94	p = 0,003
4 años	103,93 ± 3,65	101,52 ± 3,79	p < 0,001	105,29 ± 4,39	102,35 ± 3,92	p < 0,001
6 años	116,99 ± 4,56	115,01 ± 4,42	p < 0,001	117,06 ± 4,88	115,47 ± 4,36	p = 0,013
8 años	129,21 ± 5,65	126,90 ± 4,94	p < 0,001	128,84 ± 6,31	126,96 ± 4,91	p = 0,027
18 años	163,83 ± 6,17	161,09 ± 5,83	p = 0,009	176,27 ± 5,69	173,56 ± 5,73	p = 0,002

Discusión. No hemos comparado edades superiores para no incluir las variaciones propias de la pubertad. El aumento de la talla que encontramos en el estudio realizado en el 2000 no se explica por un aumento de la obesidad en la infancia y tampoco por el avance de los procesos madurativos, ya que también encontramos estas diferencias a los 18 años.

ÍNDICE DE CENTRALIDAD EN LA POBLACIÓN INFANTIL

I. Rica*, B. Sobradillo** y E. Sánchez**
Endocrinología Pediátrica. Hospitales de *Cruces y **Basurto. Bizkaia.

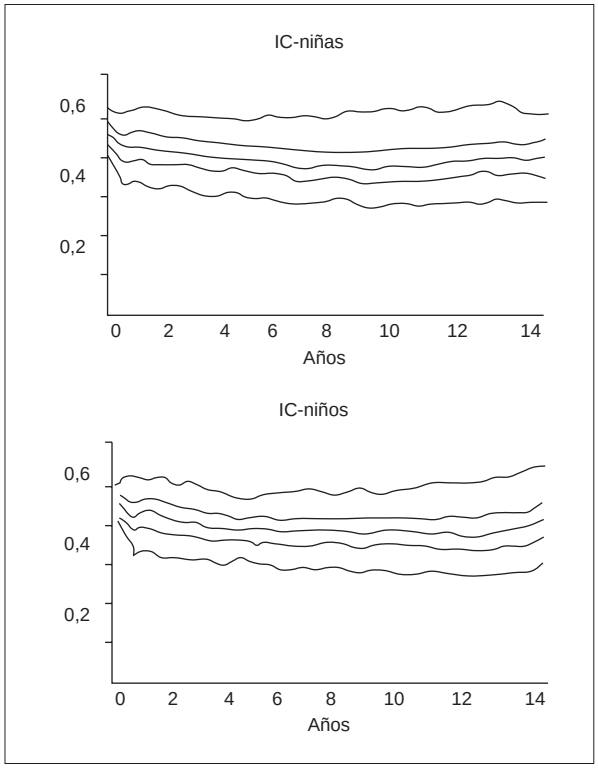
La obesidad exógena es el trastorno nutricional más frecuente de los países desarrollados. Su prevalencia está aumentando en las últimas décadas. La obesidad infantil conlleva un mayor riesgo de obesidad en la edad adulta. La morbimortalidad asociada a esta patología es mayor en individuos que muestran un predominio troncular de la grasa corporal. No disponemos de indi-

cadores que reflejen el patrón normal de distribución del tejido adiposo en la población infantil de nuestro país. El denominado "índice de centralidad" es el indicador que estima con mayor fiabilidad la disposición de la grasa corporal en los niños.

Objetivos. Conocer la distribución del tejido adiposo en la población de 0 a 14 años de Bilbao, mediante el "índice de centralidad". Comparar nuestros resultados con los datos publicados en otras poblaciones infantiles.

Sujetos y metodología. Hemos calculado el "índice de centralidad" (IC) según la fórmula: "Pliegue subescapular / (pliegue subescapular + pliegue tricipital)", con los datos del estudio de crecimiento longitudinal-mixto de Bilbao. Tras el cálculo de la variable hemos hallado los estadísticos: media y desviación estándar estratificados por edad y sexo. Posteriormente hemos obtenido los percentiles, previa normalización de la variable con una transformación logarítmica de los datos muestrales. Las curvas representan los percentiles 3, 25, 50, 75 y 97. Hemos comparado el IC entre sexos y con datos de referencia de población infantil americana.

Resultados. *1)*- Estandarización de la variable IC.



El IC muestra escasas oscilaciones durante toda la infancia. Su valor cercano a 0,5 refleja una distribución generalizada de la grasa corporal en nuestra población infantil normal.

2) No existen diferencias en el comportamiento de esta variable entre sexos. Los valores del IC de este estudio son superiores a los publicados en población americana.

Conclusiones. El índice de centralidad en la infancia refleja una disposición generalizada de la grasa corporal sin que existan diferencias entre sexos. Los resultados de este estudio difieren del que existe en la literatura, siendo por lo tanto los adecuados para valorar el patrón de distribución de la grasa corporal en población infantil obesa de nuestro entorno.

RELACIÓN ENTRE LA GRASA CORPORAL TOTAL, LEPTINA Y ESTADO NUTRICIONAL EN PACIENTES CON ANOREXIA NERVIOSA EN DISTINTAS ETAPAS DE LA ENFERMEDAD

M.T. García[1], M.T. Muñón[1], V. Barrios[1], G. Martínez[2], F. Hawkins[2] y J. Argente[1]

[1]Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. [2]Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Introducción. Las pacientes con anorexia nerviosa (AN) presentan una pérdida de depósitos grasos, como consecuencia de la malnutrición, niveles séricos disminuidos de leptina y trastornos de la reproducción.

Objetivos. *1)* Estudiar los cambios en la grasa corporal total en diferentes etapas de la enfermedad. *2)* Analizar los niveles séricos de leptina en ese mismo grupo de pacientes, correlacionándolos con el porcentaje de grasa corporal y el índice de masa corporal (IMC).

Sujetos y métodos. Se estudiaron 49 pacientes con AN (DSM-IV), con edades comprendidas entre 14 y 18 años de edad, en distintas etapas de la enfermedad. El grupo I (n = 8) estaba compuesto por pacientes en el momento del diagnóstico. El grupo II (n = 17), está constituido por pacientes con un período de más de seis meses de evolución de la enfermedad, con recuperación de la menstruación. El grupo III (n = ll) estaba formado por pacientes con más de un año de evolución de la enfermedad, amenorrea y malnutrición. Finalmente, el grupo IV (n = 13) incluyó pacientes con amenorrea primaria. El grupo control (n = 23) quedó constituido con 23 mujeres de la misma edad, con IMC normal y ciclos menstruales regulares. A todas ellas se les realizó una densitometría para determinar el porcentaje de grasa corporal total mediante aparato Hologic 4500. Asimismo, se valoraron los niveles séricos de leptina (RIA, Linco®) y el estado nutricional mediante el IMC, expresado en DE para la edad y el sexo.

Resultados. El porcentaje de grasa corporal total fue significativamente menor ($p < 0,001$) en los grupos III y IV respecto al control, encontrándose normal en los grupos I y II. Los niveles de leptina estaban disminuidos en todos los grupos excepto en el II, respecto al control ($p < 0,001$). Se evidenció una correlación significativa ($p < 0,001$) entre los niveles de leptina y el porcentaje de grasa corporal en todos los grupos estudiados. Por el contrario, no se apreció dicha correlación cuando se comparó el TMC con los niveles séricos de leptina. Por el contrario, en el grupo control, se observó una mayor correlación entre los niveles de leptina y el IMC, que entre aquellos y el porcentaje de grasa corporal total.

Conclusión. En pacientes con anorexia nerviosa y moderado grado de malnutrición, el porcentaje de grasa corporal total se muestra como un mejor marcador del estado nutricional que el índice de masa corporal.

RELACIÓN ENTRE LA GRASA CORPORAL TOTAL, EL EJERCICIO Y EL ESTADO NUTRICIONAL EN DEPORTISTAS DE GIMNASIA RÍTMICA

M.T. Muñoz[1], M. Chamorro[2], G. Garrido[2], V. Barrios[1], G. Martínez[3], F. Hawkins[3] y J. Argente[1]

[1]Hosp. Infantil Niño Jesús. [2]Instituto de educación Física, [3]Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Introducción. En las deportistas de gimnasia rítmica existe un estricto control del peso con restricciones de las calorías ingeridas, además de un entrenamiento perfeccionista exagerado,

dependencia de cierta imagen pública y la creencia de que una reducción de peso les proporciona ventajas en su práctica deportiva.

Objetivos. *1)* Estudiar la grasa corporal total en gimnastas de rítmica. *2)* Investigar los niveles de leptina en este grupo de deportistas. *3)* Analizar si el porcentaje de grasa corporal total es mejor predictor del estado nutricional que el índice de masa corporal (IMC) o los niveles de leptina.

Sujetos y métodos. Se estudiaron 12 gimnastas de rítmica (IMC: -0,5 ± 0,9 DE), con edades comprendidas entre 14 y 18 años de edad (estadios IV-V de Tanner), que realizaban ejercicio físico de más de 18 horas a la semana. El grupo control estaba formado por 27 mujeres del mismo estadio puberal con un IMC normal. A todas ellas se les realizó una densitometría ósea (lumbar y caderas) y de grasa corporal total mediante aparato DEXA (Hologic 4500). Así mismo, se valoraron los niveles séricos de leptina (RIA, Linco®) y el estado nutricional mediante el IMC, expresado en DE para la edad y el sexo.

Resultados. El porcentaje de grasa corporal total fue significativamente menor en gimnastas de rítmica respecto a los controles ($p < 0,001$). Así mismo, los niveles de leptina estaban disminuidos respecto a los controles ($p < 0,001$). Se evidenció una correlación significativa mayor entre leptina y el porcentaje de grasa corporal ($r = 0,85$, $p < 0,001$), que con el IMC y niveles de leptina ($r = 0,69$, $p < 0,05$).

Conclusión. En gimnastas de rítmica el porcentaje de grasa corporal total podría ser un mejor marcador del estado nutricional que el índice de masa corporal.

EFECTO DEL EJERCICIO Y LA NUTRICIÓN SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN VARONES ADOLESCENTES DEPORTISTAS

M.T. Muñoz[1], M. Chamorro[2], G. Garrido[2], V. Barrios[1], G. Martínez[3], F. Hawkins[3] y J. Argente[1]

[1]Hosp. Infantil Niño Jesús. [2]Instituto de educación Física, [3]Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Introducción. La nutrición, el ejercicio y el desarrollo puberal tienen efectos diferenciados, aunque sinérgicos, sobre la adquisición de masa ósea. Los estudios de densidad mineral ósea (DMO) realizados en deportistas muestran resultados heterogéneos, posiblemente en relación con el tipo de ejercicio, intensidad y duración del entrenamiento, estado nutricional y situación hormonal de los mismos.

Objetivos. *1)* Estudiar la DMO y la grasa corporal total (GCT) en varones adolescentes deportistas. *2)* Analizar su estado nutricional mediante una encuesta dietética y valoración de su índice de masa corporal (IMC). *3)* Investigar sus niveles séricos de leptina y esteroides sexuales.

Sujetos y métodos. Se estudiaron 34 varones jugadores de fútbol (categoría: cadetes y juveniles), con edades comprendidas entre 14 y 18 años de edad (estadio IV y V de Tanner), que realizaban ejercicio físico entre 10-12 horas a la semana. El grupo control estaba conformado por varones con un IMC normal y actividad sedentaria. A todos ellos se les efectuó una densitometria ósea (lumbar y caderas) y de grasa corporal total mediante aparato DEXA (Hologic 4500). Asimismo, se determinaron los niveles séricos de leptina (RIA, Linco®), testosterona total, testosterona libre y SHBG (RIA). El aporte nutricional se estableció a partir del análisis de una encuesta de 5 días (Nutrionist IV®, San Bruno, CA). El IMC se expresó en DE para la edad y el sexo.

Resultados. La DMO en el columna lumbar y cadera se encontraba significativamente elevada con respecto a los controles ($p < 0,001$). El porcentaje de grasa corporal total fue significativamente menor en los deportistas respecto a los controles ($p < 0,001$). Los niveles de leptina, testosterona total y libre y de SHBG estaban dentro de los límites de la normalidad para su estado puberal. El IMC fue de 0,3 ± 0,5 DE y el aporte calórico fue adecuado para la edad y sexo, pero probablemente inadecuado para el ejercicio físico que realizan. El 70% de los deportistas tenían una dieta deficitaria en calcio. No encontramos correlación entre leptina con DMO o grasa corporal total.

Conclusión. Los adolescentes varones jugadores de fútbol presentan un incremento significativo de la masa ósea, preferentemente a expensas de las caderas. Estos cambios podrían estar relacionados con la intensidad y duración del ejercicio, a pesar de tener una dieta pobre en calcio.

RAQUITISMO EN INMIGRANTES ASIÁTICOS EN PERÍODO PUBERAL

M. Bonet Alcaina*, N. López Segura*, R. Besora Anglerill**, E. Esteban Torné* y O. Vall Combelles*

*Servicio de Pediatría, Hospital del Mar, Barcelona. **ABS Gòtic, Barcelona.

Introducción. La deficiencia de vitamina D entre los inmigrantes asiáticos ha sido reconocido como un problema sanitario en Gran Bretaña desde los años 60. Dado que en los últimos años en nuestro país se ha producido un incremento de la inmigración, es posible que volvamos a observar una enfermedad prácticamente erradicada en nuestra población. Presentamos 3 casos clínicos de raquitismo en adolescentes procedentes de Pakistán.

Observación clínica. Dos niñas de 12 y 13 años fueron remitidas por su pediatra para valoración de hipocalcemia detectada de forma casual en el análisis de estudio de episodios de dolor en extremidades inferiores que les dificultaban la marcha. El tercer paciente, de 14 años de edad, fue diagnosticado en nuestro hospital, a raíz de un cuadro convulsivo. En todos ellos existía una dieta escasa en productos lácteos y rica en chapati (pan típico del Pakistán que se elabora con harina de trigo integral no fermentada) y las niñas vestían la indumentaria tradicional de su país, que limita las zonas expuestas a la radiación solar. No existía clínica de malabsorción intestinal. La exploración física fue normal, a excepción de signos clínicos de tetania en el varón. El análisis mostró hipocalcemia con valores que oscilaban entre 4,7 y 7,8 (valor de normalidad 8,5-10 mg/dL), aumento de fosfatasa alcalina entre 1.090 y 2.172 (valor de normalidad 60-640 UI/L) e incremento de parathormona entre 156 y 585 (valor de normalidad 12-72 pg/mL), coincidiendo con niveles de 25 (OH)-D < 5 (valor de normalidad 8-80 ng/mL). La función renal fue normal. Se practicó densitometría ósea, encontrando valores de osteopenia. La administración de vitamina D consiguió normalizar todos los parámetros.

Comentarios. El raquitismo en los adolescentes suele ser subclínico, aunque la hipocalcemia puede manifestarse como dolor en extremidades y de forma excepcional, si ésta es importante, puede llegar a provocar una crisis convulsiva. Dado que la pubertad es un momento crucial para la mineralización

ósea, creemos que en adolescentes que pertenecen a familias inmigrantes de piel pigmentada, debería evaluarse el aporte nutritivo de calcio y la posibilidad de deficiencia de vitamina D. Se necesitan estudios poblacionales para plantear la recomendación de dosis preventivas de vitamina D en este grupo de riesgo.

TRATAMIENTO CON ZN EN NIÑOS PREPUBERALES CON RETRASO DEL CRECIMIENTO

C. Fernández[1], G. Grau[2], I. Rica[2], M. Rueda[3], A. Vela[2], B. Sobradillo[1] y P. Martul[2]

Endocrinología Pediátrica. Servicio de Bioquímica[3]. Hospitales de Basurto[1] y Cruces[2]. Bizkaia.

El zinc es un elemento esencial que juega un papel importante en la síntesis de enzimas y hormonas. Los fitatos presentes en granos de cereales y legumbres alteran la absorción de zinc. El estacionamiento en el crecimiento es el trastorno más importante secundario al déficit de zinc. Aunque la determinación sérica de Zn no refleja los depósitos corporales de este oligoelemento (Zn sérico < 0,2% del total), en un meta-análisis publicado en 1998 por Brown y cols. uno de los factores predictivos sobre la respuesta de crecimiento al suplemento de Zn era su concentración sérica basal. Lifshitz en 1980 demostró la mejoría del crecimiento en niños con talla baja tras ser tratados con Zn.

Objetivos. Valorar la eficacia del tratamiento con Zn sobre el crecimiento en niños prepuberales con talla baja idiopática.

Pacientes y metodología. Hemos realizado un ensayo terapéutico randomizado, caso/control de tratamiento con Zn en niños con talla baja controlados en 2 unidades de Endocrinología Pediátrica de hospitales terciarios de Bizkaia. Un total de 24 pacientes (48% niñas y 52% niños) de 8,9 ± 2,2 años, con talla < percentil 3 (Talla SDS: -2,4 ± 0,4) y velocidad de crecimiento (VC) inferior al percentil 25 (VC SDS: -1,5 ± 0,7) han sido aleatoriamente randomizados para recibir tratamiento con Zn (n = 14) o como grupo control (n = 10). Previamente se habían descartado otras causas de hipocrecimiento incluyendo el déficit de GH. El 44% asociaban una talla baja familiar. El preparado de Zn que recibieron el grupo tratado fue "Labcatal 18 Zn", 1 ampolla diaria durante 28 días. Hemos valorado en el inicio del estudio y 6 meses después las siguientes variables: talla, VC de los 6 meses previos, IMC, Edad ósea (EO) y determinación sérica de Zn. La EO fue valorada por el mismo explorador según el método de Greulich-Pyle. La medición de Zn se realizó en el mismo laboratorio mediante espectrofotometría de absorción atómica por llama (Perkin Elmer 5010; rango de normalidad comprendido entre 750-1500 µg/l).

Resultados. La VC (SDS) tras los 6 meses de seguimiento fue mejor que la inicial en el conjunto de la muestra (-0,3 ± 0,3 vs -1,6 ± 0,1; t-Student, p = 0,02), no existiendo diferencias en la talla (SDS). La mejoría de la VC (SDS) no ha sido superior en el subgrupo de niños que han recibido tratamiento con Zn. La EO en el grupo de tratamiento ha avanzado a un ritmo normal. Las determinaciones de Zn no han variado significativamente en el grupo que ha recibido la terapia. La ingesta de Zn no ha conllevado la aparición de ningún efecto adverso. El subgrupo que asociaba una talla baja familiar no se diferencia del restante en ninguna de las variables estudiadas.

Conclusiones. El tratamiento con Zn durante 1 mes no ha sido eficaz en mejorar la talla a los 6 meses en estos pacientes. La mejoría en la VC del total de la muestra puede atribuirse a la variabilidad individual del crecimiento a lo largo del año o ser resultado del efecto placebo inherente a la inclusión en un ensayo clínico.

HIPÓFISIS

DEFICIENCIA COMBINADA DE HORMONAS HIPOFISARIAS

M. Hawkins Solís, R. Márquez Moreno, J. Galán de Dios, I. González Casado, A. Oliver Iguacel y R. Gracia-Bouthelier

Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Caso clínico. Paciente varón de 16 años, con retraso ponderoestatural e hipogonadismo, que acude a Urgencias del Hospital General por vómitos, fiebre y dolor abdominal con hipotensión, disminución del nivel de conciencia y dudosos signos de irritación meníngea. Punción lumbar normal. Ante la sospecha de abdomen agudo por dolor abdominal se realiza TAC abdominal y laparotomía exploradora con apendicectomía reglada, evidenciándose apendicitis aguda. Se sospechó sepsis de origen abdominal, por lo que se traslada a UCI de adultos, donde se instaura terapia antibiótica y ventilación mecánica durante unas horas. Cuando se estabiliza se traslada al Hospital Infantil. A su ingreso en el Hospital Infantil persisten vómitos, decaimiento, dolor abdominal, tensión arterial y glucemias en el límite bajo (68 mg/dl) y comienza con diarrea. Afebril. Presenta hiponatremia mantenida (125 mM/l) a pesar de la reposición intravenosa, sin hiperpotasemia. Ante la existencia de este cuadro en un paciente con retraso pondero-estatural e hipogonadismo se sospecha crisis adrenal por deficiencia combinada de hormonas hipofisarias, y tras extraer analítica hormonal se inicia tratamiento con hidrocortisona intravenosa (100 mg/6 horas) y fluorhidrocortisona oral, evidenciándose mejoría llamativa, tanto clínica como analíticamente (controles de sodio posteriores normales). A las 48 horas se pauta hidrocortisona oral a dosis de mantenimiento y posteriormente se retira la fluorhidrocortisona. Se confirma la sospecha de déficit de ACTH (ACTH = 1ng/ml). Osmolaridad en orina normal. Se evidencia hipotiroidismo hipofisario (se instaura tratamiento con L-tiroxina), así como hipogonadismo hipogonadotropo. Se realiza posteriormente test múltiple hipotálamo-hipofisario, que confirma la Deficiencia Combinada de Hormonas Hipofisarias. La edad ósea del paciente era de 12 años y medio, y la densitometría revela grave osteopenia. En la RMN se observa ausencia de tallo hipofisario, así como una pequeña hiperintensidad que podría corresponder a neurohipófisis. El peso y la talla se encuentran por debajo de los límites normales: peso 42 kg (P < 3). Talla 152 cm (-2,5DS). En los antecedentes personales figura un accidente de tráfico a los 25 días de vida con traumatismo craneo-encefálico importante, que precisó tratamiento anticomicial durante 4 años. Diagnosticado de leve retraso psicomotor postraumático, con hipotrofia muscular. Refiere intolerancia al frío, piel fría y seca, y apetito escaso, palidez habitual, incluso tras exposición al sol. No signos de adrenarquia ni desarrollo puberal. Se mantiene el tratamiento con tiroxina e hidrocortisona a las dosis habituales, con clara mejoría clínica y analítica del paciente. Se

propone tratamiento con Hormona del Crecimiento y posteriormente con gonadotropinas para iniciar la pubertad.
Discusión. La Deficiencia Combinada de Hormonas Hipofisarias como consecuencia de la sección del tallo hipofisario postraumática es una situación clínica poco frecuente. En este paciente tanto la edad de presentación, como su evolución señalan la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces, así como del seguimiento endocrinológico en el caso de traumatismos craneales severos.

HIPOPLASIA HIPOFISARIA CON PANHIPOPITUITARISMO ASOCIADA A AGENESIA DE CARÓTIDA INTERNA DERECHA Y DE RIÑÓN IZQUIERDO

A. Pérez Legorburu*, A. Aguirre*, B. Sobradillo**, J. Rementería*, I. Echaniz* y J.K. Arrate*

*Sección de Neonatología y **Endocrinología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital de Basurto. Bilbao

Presentamos una recién nacida, afecta de Panhipopituitarismo congénito con aplasia/hipoplasia de tallo hipofisario y adenohipófisis, asociado a agenesia de arteria carótida interna derecha y de riñón izquierdo.
Caso clínico. *Antecedentes*: madre 21 años, segunda gestación, un hijo sano. Embarazo controlado. Serologías maternas sin hallazgos de interés. Parto a término, vaginal, cefálico, instrumentado con ventosa y fórceps. Amniorrexis de 13 horas. Apgar 4/7/7/8. pH arterial cordón 7,12. Reanimación superficial. Ingresa en Neonatología por depresión neonatal. *Exploración:* Peso: 2.820 g. Longitud 48 cm. Perímetro cefálico 36,5 cm. Tª 36,5 ºC. TA 30/15 mmHg. FC 138 lpm. FR 75 rpm. SpO_2 95 % (FiO_2 0,5). Coloración pálida. Mala perfusión periférica. Dificultad respiratoria, Silverman 3. Importante hematoma subgaleal. Raíz nasal hundida, frente prominente, pabellones auditivos de implantación baja, mamilas separadas, genitales externos femeninos poco desarrollados. Resto normal.
Exámenes complementarios. Glucemia: valores límites con normalización en la 3ª semana. GPT: valor máximo 3º día 123 UI/l, normalización 7º día. Bb I (3º día) 19,5 mg/dl. Bb D 0,57 mg/dl. Bb I entre 12-20 mg/dl hasta el 20º día. Determinaciones hormonales: T_4 libre (9º día) 0,2 ng/dl, TSH (9º día) 0,03 µU/ml, Tras hipoglucemia por ayuno: insulina 7 µU/ml, cortisol < 1 µg/dl, HGH < 0,13 mU/l, IGF1 < 15 ng/ml, prolactina < 0,5 ng/ml.
Edad ósea: núcleo distal del fémur pequeño con ausencia del proximal de la tibia. Serie ósea: sin hallazgos.
Ecografía de cuello: Hipoplasia tiroidea (tejido tiroideo homogéneo de 8 x 9 x 10 mm) Ecografía cardíaca: CIA FO. No se objetiva la salida de tronco braquiocefálico derecho.
Ecografía abdominal: agenesia renal izquierda, pielectasia derecha de 6 mm. No se visualizan las glándulas suprarrenales. CUMS: reflujo vesicoureteral derecho que llega a pelvis renal. DMSA-Tc 99: agenesia renal izquierda; riñón derecho normal. RNM de cráneo y silla turca: agenesia de tallo hipofisario con hipoplasia de la adenohipófisis y neuro-hipófisis ectópica. Agenesia de la porción intracraneal de la carótida interna derecha. La arteria cerebral media del lado derecho tiene su origen en la arteria carótida interna izquierda. Retraso de la percularización de la cisura de Silvio izquierda.
EEG, PEA y PEV: normales.
Evolución: shock en las primeras horas de vida. Hipotonía y poca reactividad con tendencia a la hipoglucemia y a la apnea respiratoria. Tratamiento hormonal sustitutivo con Levo-tiroxina e hidroaltesona. Infección urinaria.
Comentario. La ausencia unilateral de carótida interna unida a hipoplasia hipofisaria es muy infrecuente en la literatura, pudiéndose atribuir en estos casos el escaso o nulo desarrollo de hipófisis a la falta de riego sanguíneo en fases precoces del desarrollo embrionario, y/o un escaso desarrollo de circulación colateral. Ninguna de estas teorías explicaría la asociación de agenesia renal tal como presenta nuestra paciente.

ADENOMA HIPOFISARIO EN UNA ADOLESCENTE CON GALACTORREA

C. Torrijos Román*, M. Alonso Cristobo*, P. Sevilla Ramos*, J. Ramírez Fernández*, M.A. García Herrero*, J. Álvarez** y E. García Frías*

*Servicios de Pediatría y **Endocrinología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid.

Introducción. Los adenomas hipofisarios suponen menos del 2% del total de tumores intracraneales en la edad pediátrica. Aproximadamente el 50% son prolactinomas y suelen encontrarse en mujeres adolescentes.
Caso clínico. Mujer de 15 años sin antecedentes personales ni familiares de interés, con galactorrea bilateral de ocho meses de evolución sin otra sintomatología (menstruaciones regulares, no cefaleas ni alteraciones visuales). No refería medicación. En la exploración se evidenciaba un desarrollo puberal completo y mamas normales con secreción láctea espontánea que aumentaba de forma importante con la presión. Exploración neurológica normal. Talla: 153,9 cm. Peso: 51.600 g. Pruebas complementarias: Hemograma y bioquímica sanguínea con iones y transaminasas: normales. Prolactina (PRL) en sangre: 75, 86 y 94 ng/ml (normal < 25 ng/ml). PRL tras TRH: basal de 98,9 ng/ml ya los 20' de 88,2 ng/ml. ACTH y cortisol basales normales. Test de GH tras insulina, test de LHRH y test de TRH para TSH, normales. Rx silla turca normal. Resonancia magnética nuclear craneal (RMNC): aumento del tamaño de la silla turca sin erosiones óseas con aumento de la glándula pituitaria a expensas de la adenohipófisis, y lesión hipointensa bien definida de 10 x 8 mm de diámetros transversal y sagital con contenido discretamente hiperintenso respecto al líquido cefalorraquídeo, que no experimenta realce tras gadolinio. Estructuras centradas salvo leve desplazamiento del tallo hipofisario hacia la derecha. Campimetría normal.
Evolución. Se inició tratamiento con Bromocriptina a una dosis inicial de 2,5 mg/día evidenciándose en los controles periódicos una caída de los niveles de PRL así como una disminución del tamaño del tumor en la RMNC. La galactorrea disminuyó hasta desaparecer al 4º mes de tratamiento no apareciendo ningún otro síntoma durante el seguimiento. La dosis máxima de bromocriptina fue de 10 mg/día con buena tolerancia. En la actualidad la paciente está con una dosis diaria de 7,5 mg/día encontrándose totalmente asintomática. La última RMNC muestra una masa hipofisaria micronodular de 3 mm en posición paramedial anterior izquierda y los últimos niveles de prolactinemia son de 4,4 ng/ml.
Comentarios. La galactorrea más cefalea e hipogonadismo o alteraciones menstruales son las manifestación más frecuentes del prolactinoma en las mujeres adolescentes. El diagnóstico se establece por los niveles repetidamente elevados de PRL en sangre

junto a una imagen tumoral en la hipófisis anterior en la RMNC, debiendo efectuar un estudio hipofisario completo para descartar otras alteraciones hormonales. El tratamiento de elección es el tratamiento con agonistas dopaminérgicos reservando la cirugía para aquellos casos sin respuesta al tratamiento médico o cuando éste no es bien tolerado. No se ha descrito la desaparición total del tumor con el tratamiento médico, y aunque en algunos casos los niveles de prolactina no aumentan tras suspensión de la medicación, no se ha establecido la duración del tratamiento, por lo que éste debe mantenerse, en principio, de por vida.

UTILIDAD DIAGNOSTICA DEL TEST DE CRH CON CATETERIZACIÓN DE LOS SENOS PETROSOS INFERIORES

M. Gallego Gómez, M.J. Ballester Herrera, J. Sánchez del Pozo, F. Fernández Carrión, J.M. Sánchez Granados, C. Sarrión Catalá, A.I. Grau García y G. Lledó Valera G

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno Infantil 12 de 0ctubre. Madrid.

Objeto. Localización de un microadenoma hipofisiario productor de ACTH en un caso de hipercortisolismo secundario.
Material y métodos. Se trata de un niño de 10 años en estudio por pubarquia precoz, en el que se observa un incremento progresivo en el peso corporal, así como un estancamiento en la velocidad de crecimiento y en la edad ósea. En primer lugar se llegó al diagnostico de hipercortisolismo, mediante la determinación de cortisol libre urinario y estudio del ritmo de secreción nictameral. Se determinó si se trataba de un hipercortisolismo ACTH dependiente o de origen suprarrenal autónomo, estudiando los niveles de ACTH basal y mediante el test de supresión con altas dosis de dexametasona. Se trató de localizar mediante técnicas de imagen, ecografía y TAC abdominal, así como RNM del área hipofisiaria. Finalmente se utilizó el test de CRH con cateterización de los senos petrosos inferiores para comprobar el origen hipofisario y la lateralización del mismo.
Resultados. El valor aislado del cortisol basal resultó normal, pero se comprobó pérdida del ritmo de secreción circadiano, con cifras de cortisol a las 8:00 h: 17,3 mcg% y a las 23:00 h: 21 mcg%. Se obtuvieron niveles de cortisol en orina de 24 h aumentados, en tres determinaciones valores por encima de 300 mcg% (VN: 26-135 mcg%) y ausencia de frenación con el test de supresión, tras administrar 1 mg de dexametasona a las 23:00 h del día anterior, el cortisol a las 8:00 h fue de 15,4 mcg%. El origen hipofisiario se diagnosticó mediante la determinación de niveles elevados de ACTH basal: 98 pg/ml (VN: 9-52 pg/ml) y la positividad en el test de frenación con dosis altas de dexametasona en dosis única, en el que se comprueba un descenso de mas del 50% en los niveles de ACTH respecto a los basales, tras administrar 8 mg de dexametasona a las 23:00 h del día previo, ACTH a las 8:00 h 36 pg/ml. Se descartó también, el origen suprarrenal, mediante técnicas de imagen, no encontrándose masas en la ecografía ni en la tomografía axial computadorizada en el área abdominal. En la RNM centrada en el área hipotálamo-hipofisiaria no se observaron anomalías en la morfología de la glándula pituitaria, pero con contraste paramagnético, se observo una pequeña zona de hipercaptación en la región lateral derecha de la adenohipófisis de unos 4 x 2 milímetros. Para confirmar él diagnostico de microadenoma hipofisiario productor de ACTH, se realizó el test de CRH con cateterización de los senos petrosos inferiores con resultado positivo, la relación en la secreción de ACTH entre seno petroso y periferia resultó mayor de 2: 1 (728/87) lo que confirma el origen a este nivel, y el gradiente interpetroso derecho/izquierdo superior a 1,4 (1.980/390) con lo que queda determinado el emplazamiento a nivel de la hemihipófisis derecha.
Conclusión. En la enfermedad de Cushing, cuando el estudio de imagen es dudoso, resulta de gran utilidad la realización del test de CRH asociado a la cateterización de los senos petrosos inferiores para comprobar el origen y la lateralización del microadenoma productor de ACTH.

ALTERACIONES DEL EJE GH-IGFI EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON TALLA BAJA PERSISTENTE Y RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU)

S. Rite, J.A. Ruiz, I. Molina, E. Mayayo, J.I. Labarta y A. Ferrández

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

El RCIU asocia en un porcentaje destacable de pacientes una talla final baja. La causa de este retraso de crecimiento es multifactorial involucrándose factores nutricionales y hormonales.
Objetivo. Estudiar la presencia de alteraciones en la secreción y/o acción del eje GB-IGF en pacientes con RCIU y baja talla persistente.
Material y métodos. Se estudia el eje GB-IGFI mediante la medida de GB sérica tras estímulos farmacológicos convencionales y secreción espontánea nocturna (media de 19 determinaciones) y niveles séricos de IGFI e IGFBP3 en 64 niños (45 mujeres y 19 varones) con talla baja persistente (< -2 DE) en edades prepuberal y puberal y RCIU. Edad 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). Los resultados de IGF e IGFBP3 se expresan en DE con respecto a los controles.
Resultados. Se obtienen los siguientes perfiles sugestivos de:

	Prepuberales (%)	Puberales (%)
a) Déficit de GB		
(GB tras estímulo < 10 y/o		
S. espontánea < 3 ng/ml)		
IGFI < 2 DE	3,8 (1/26)	3,3 (1/30)
IGFI < 2 DE + IGFBP3 < 2 DE	5,2 (1/19)	0,0 (0/28)
IGFI < 1 DE	15,3 (4/26)	13,3 (4/30)
IGFI < 1 DE + IGFBP3 < 1 DE	10,5 (2/19)	10,7 (3/28)
b) Resistencia a GB		
(GB tras estímulo > 10 y/o		
S. espontánea > 3 ng/ml)		
IGFI < 1 DE	7,6 (2/26)	3,3 (I/30)
IGFI + IGFBP3 < 1 DE	10,5 (2/19)	3,5 (1/28)
c) Resistencia a IGFI		
IGFI > 2 DE	16,2 (6/37)	11,5 (6/52)
IGFI > 2 DE + IGFBP3 < 2 DE	7,4 (2/27)	4,0 (2/49)
IGFI > 1 DE	32,4 (12/37)	25,0 (13/52)
IGFI > 1 DE + IGFBP3 < 1 DE	18,4 (4/27)	6,1 (3/49)

Conclusión. Las alteraciones que presentan algunos niños con RCIU en el eje GB-IGFI son heterogéneas. Un porcentaje variable de pacientes puede presentar déficit de GB o estado de resistencia parcial al eje GB-IGF.
Estudio realizado con la colaboración de Lilly S.A.

DIABETES INSÍPIDA CENTRAL ASOCIADA A FORMA PULMONAR GRAVE DE HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

M.V. Borrás Pérez*,**, S. Corral Arboleda*, M. Piquer Gibert*, J. Bosch Marcet* y V. Yetano Laguna**

*Servicio Pediatría. **UDEN (Unidad Diabetes Endocrinología y Nutrición). Hospital General de Granollers. Barcelona.

Introducción. La Diabetes Insípida Central (DIC) es una condición heterogénea causada por la destrucción o degeneración de las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Una de las causas conocidas es la Histiocitosis de células de Langerhans (HCL). Esta rara entidad causa depósitos granulomatosos en varios lugares del organismo, que pueden afectar al eje hipotálamo-hipofisario. La afectación pulmonar en la HCL es una entidad poco frecuente en adultos y muy rara en población pediátrica, que condiciona el pronóstico de la enfermedad. Se presenta un caso de DIC con posterior desarrollo de una forma pulmonar grave de HCL y afectación ósea.
Caso Clínico. FJR diagnosticado de DIC a los 15 años de edad, con un cuadro clínico característico. En los antecedentes personales resalta como fumador de moderada intensidad (10/día) y una epifisiolisis distal de la tibia (seis meses antes). RM HH: pérdida de la señal hiperdensa de neurohipófisis. A los 5 meses el paciente presenta un neumotórax espontáneo y radiología torácica con patrón micronodular. Se realizan las siguientes exploraciones: *1)* TAC pulmonar: lesiones quísticas de pared fina difusas y bilaterales con atelectasias laminares y subsegmentarias. *2)* Gammagrafía ósea: aumento de captación en mastoides y metáfisis proximales de húmero, tibias y distal del fémur. *3)* Aspirado broncoalveolar con presencia numerosa de células de Langerhans.
Auxología: Talla: 175 cm, Peso: 50 kg, Estadío V de Tanner volumen testicular 20 cc. Evolución: Se ha tratado con prednisona, vinblastina y VP 16. Ha presentado neumotórax espontáneos de repetición (15) con deterioro de la función pulmonar precisando tratamiento quirúrgico (pleurodesis) La función de la hipófisis anterior no está afectada. Recibe tratamiento con DDAVP intranasal (20 mcg/12 horas) con buen control de los síntomas de DIC.
Comentarios. *1)* La HCL con afectación multisistémica y predominio pulmonar se puede desarrollar tras un corto período libre después del diagnóstico de DIC. La exploración pulmonar (con TAC) de los pacientes afectos de DIC puede predecir la aparición de neumotórax espontáneos y se debe incluir en el rastreo de HCL sistémica de estos pacientes. *2)* El hábito tabáquico es el principal factor asociado a la forma pulmonar de la HCL sin relación con la intensidad del consumo, y pudiera haber influido en nuestro caso al desarrollo de esta entidad. *3)* Se debe estudiar la función adenohipofisaria de forma sistemática, ya que se ha descrito afectada en un 70% de los pacientes hasta 20 años tras la DIC.

SEGUIMIENTO DE 13 PACIENTES CON DIABETES INSÍPIDA

H. Pallarés, A. Durán, M. Gussinyé, D. Yeste, E. Vázquez*, E. Vicens-Calvet y A. Carrascosa

Servicio de Endocrinología Pediátrica. *Servicio de Radiología. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona.

Introducción. En la mayoría de estudios de seguimiento de pacientes con diabetes insípida central (DI), el 50% de los casos se catalogan de idiopáticos.

Objetivo. Evaluar la etiología y evolución de los casos de DI diagnosticados en los últimos 20 años y cuya primera manifestación fue poliuria-polidipsia. Se ha obviado aquellos pacientes que presentaron diabetes insípida en el contexto de una enfermedad diagnosticada previamente.
Métodos. Se ha revisado la evolución de 13 pacientes (2 niñas y 11 niños) que iniciaron clínica de poliuria-polidipsia entre los 3 meses y los 16 años de edad. El diagnóstico de DI se realizó mediante la determinación de la osmolaridad urinaria en el test de deprivación acuosa y tras la administración de vasopresina intranasal y fue confirmada mediante RM (resonancia magnética) hipofisaria que en la secuencia T1 mostró invariablemente (excepto en un caso que resultó ser una potomanía) ausencia de la señal brillante característica de la secreción de ADH en la neurohipófisis.
Etiología. Al diagnóstico etiológico se llegó mediante la práctica de una serie esquelética y de varias RNM cerebrales realizadas en el momento del diagnóstico de la DI, a los 3-6 meses de iniciada la clínica y posteriormente, cada año. Dos pacientes se diagnosticaron de disgerminoma a los 12 y 13 meses de evolución de la DI, dos pacientes de histiocitosis de células de Langerhans y de síndrome de la línea media al inicio de la clínica de DI. En dos pacientes se llegó al diagnóstico de hipofisitis a los 2 y 4 años de evolución al normalizarse la imagen de engrosamiento del tallo hipofisario que mostraba la RM inicial. En la RM de otro paciente afecto de linfoma mediastínico se encontró la imagen de la silla turca vacía llegándose a la conclusión de que se trataba de un infarto metastásico. En otro paciente con test de deprivación acuosa diagnóstica de DI, pudo comprobarse posteriormente la presencia de la señal hiperintensa de la ADH en la RNM hipofisaria, por lo que se diagnosticó de potomanía. En otros cinco pacientes no se ha podido llegar al diagnóstico etiológico tras entre 7 y 15 años de seguimiento con RNM bianuales, aunque dos de ellos han presentado déficit de GH. Durante su evolución 7 de los 13 pacientes han presentado déficit de hormonas adenohipofisarias. Los 7 pacientes han presentado déficit de GH, 4 déficit de ACTH, uno déficit de TSH y uno déficit de LH/FSH.
Comentario. La RM en secuencia T1 de los pacientes con diabetes insípida central muestra invariablemente, ya sea al diagnóstico o durante su evolución, ausencia de la señal hiperintensa característica de la secreción de los gránulos de ADH de la neurohipófisis. Es imprescindible el seguimiento evolutivo de los pacientes con diabetes insípida confirmada con RM y para la cual no se ha encontrado etiología, especialmente si se añaden otros déficits de hormonas hipofisarias, ya que inicialmente ésta puede ser normal y aparecer las alteraciones con posterioridad.

ANÁLISIS TRICOMTAMENTAL DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN PACIENTES PREPUBERALES DEFICITARIOS DE HORMONA DE CRECIMIENTO. EFECTO DE 6 MESES DE TRATAMIENTO. ANÁLISIS POR DEXA

D. Yeste*, N. García-Reyna*, G. Encabo**, M. Gussinyé, M.A. Albisu*, E. Vicens-Calvet* y A. Carrascosa*

*S. Endocrinología Pediátrica. **S. Medicina Nuclear. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona.

La actividad fisiológica de la hormona de crecimiento (GH) se extiende más allá de la estimulación del crecimiento linear durante la infancia y la adolescencia y ejerce un rol destacado en

la regulación de la composición corporal del organismo. Con objeto de evaluar esta actividad biológica se han evaluado los cambios observados en la composición corporal (modelo tricompartimetal) en una población de niños prepuberales afectos de déficit de hormona de crecimiento mediante DEXA al inicio y después de 6 meses de tratamiento sustitutivo.

Pacientes y métodos. La composición corporal (masa magra, masa grasa y el contenido mineral óseo total (CMOt) expresado como gramos) se ha evaluado en 20 niños prepuberales afectos de déficit aislado de hormona de crecimiento en el momento del diagnóstico ya los 6 meses del inicio del tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento (0,2 mg/kg/día) por DEXA. Todos los pacientes permanecieron prepuberales durante el tiempo de seguimiento.

Resultados.

	Niños (n = 12)		Niñas (n = 8)	
	Inicio tto.	6 meses GH	Inicio tto.	6 meses GH
Edad inicio GH	9,5 ± 3,0		9,1 ± 2,4	
Peso (kg)	22,9 ± 8,1	25,1 ± 8,4*	23,7 ± 9,5	25,3 ± 10,5*
Talla (cm)	119,1 ± 16,3	123,8 ± 15,4*	117,3 ± 13,2	121,8 ± 14,3*
% Masa magra	75,3 ± 4,9	80,7 ± 7,4*	71,2 ± 9,9	75,3 ± 10,4*
% Masa grasa	20,4 ± 5,1	15,0 ± 7,6*	25,1 ± 10,3	20,5 ± 10,7*
CMOt (g)	1.087 ± 323	1.014 ± 336 (ns)	922 ± 311	982 ± 336 (ns)

*p < 0,0001.

Conclusiones. Nuestros datos muestran que el tratamiento con hormona de crecimiento en niños prepuberales afectos de déficit de GH produce cambios significativos en la composición corporal con un incremento estadísticamente significativo de la masa magra y una disminución significativa concomitante de la masa grasa a los 6 meses de tratamiento con hormona de crecimiento en ambos sexos. No se han observado cambios significativos en el contenido mineral óseo total del esqueleto.

DISMORFISMO

GEN SHOX. ESTUDIO EN SEIS CASOS DE SÍNDROME DE LERI-WEILL

J.A. Nieto Cuartero, B. Ezquieta, C. Mias y S. Vila
Hospital "Niño Jesús" y Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

Objetivo. Testar la mutaciones del gen SHOX en 6 niñas con síndrome de Leri-Weill.

Material y métodos. Usamos un FISH SOUTHERN BLOT y análisis SSCP y PCR "Long range" y secuenciación, con el fin de detectar las mutaciones puntuales o delecciones completas en la región pseudoautosómica de Xp22 y del Yp11-13.

Se aportan igualmente los datos clínicos radiológicos y evolutivos en las 6 niñas afectas de discontrosteosis de Leri-Weill, que es un síndrome con talla baja caracterizado por acortamiento mesomiélico de los antebrazos con incurbación del radio y subluxación distal del cúbito (deformidad de MADELUNG).

Resultados. Mostramos los estudios en madres y niñas afectas del Síndrome de Leri-Weill del gen SHOX y la mutación puntual que provoca un stop prematuro en el exón 4 del SHOX en el 60% de las familias.

MUTACIÓN DEL GEN SHOX EN LA DISCONDROSTEOSIS (SÍNDROME DE LERI-WEILL)

M. Urán Moreno, A. Ruiz Conde, A. Rodríguez Sánchez, J. Delgado Carrasco*, M.D. Rodríguez Arnao y F. Marín Díez**
Unidad Metabolismo y Desarrollo. *Servicio Radiología. H.G.U. Gregorio Marañón. **Departamento de Investigación Médica, Lilly S.A. Madrid.

Introducción. El gen SHOX (short stature homeobox-containing gene) se localiza en la región pseudoautosómica del brazo corto de ambos cromosomas sexuales (PAR1). La haploinsuficiencia del gen SHOX aparece en un elevado porcentaje de pacientes con displasias óseas, como discondrosteosis de Leri-Weill, displasia mesomiélica de Langer y síndrome de Turner, siendo responsable de la talla baja así como de las deformidades esqueléticas. Mutaciones del gen SHOX se hallan de forma mucho menos frecuente en pacientes con talla baja idiopática. La discondrosteosis de Leri-Weill es una displasia ósea de herencia autosómica dominante caracterizada por talla baja y deformidad típica en antebrazo: acortamiento y arqueamiento del radio con subluxación dorsal del cúbito a nivel distal (deformidad de Madelung). La expresión es variable y más frecuente en mujeres.

Pacientes y métodos. Familia compuesta por: un paciente varón de edad 8 años y 1 mes con talla 122 cm (p25), peso 34 kg (p97), acortamiento de extremidades y megalocórnea bilateral con edema de papila en ojo derecho. Serie ósea: imágenes compatibles con discondrosteosis. TAC craneal normal. Padre de 33 años, talla 164 cm (p3); serie ósea compatible con discondrosteosis. Madre talla normal (165 cm) sin deformidades esqueléticas. Se realizó estudio genético en linfocitos de sangre periférica del paciente y de sus padres, con técnica FISH usando un cósmido para el gen SHOX (34F5) y un plásmido para el gen SRY (pHu14) sobre los cromosomas X e Y. Se detectó tanto en el paciente como en el padre deleción completa del gen SHOX en el cromosoma Y, siendo el estudio materno normal.

Comentarios. Las diferentes anomalías estructurales en el gen SHOX son responsables de las distintas expresiones fenotípicas de la discondrosteosis de Leri-Weill. Su estudio permite diagnosticar las formas incompletas del síndrome de Leri-Weill, haciendo posible el consejo genético, así como la posibilidad de una futura terapia génica.

DISCONDROSTEOSIS DE LERI-WEILL EN DOS HERMANOS: RAZONES MÉDICAS Y ÉTICAS PARA EL TRATAMIENTO CON GH

J. Ferragut Martí, M. Caimari Jaume, J. Pérez Ferrón, M. Herrera Savall y F. Marín Diez
Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca.

Introducción. Presentamos dos hermanos (F-J.P.L., varón de 19 años, y J.P.L., mujer de 6 años), diagnosticados de discondrosteosis de Leri-Weill. J.P.L. es, en nuestro conocimiento, la primera aportación española al diagnóstico molecular de esta enfermedad.

Caso 1. F-J.P.L. fue estudiado en 1990 por talla baja. En 1993, con 12 años de edad, peso = 25,4 Kg (-1,43 SDS), talla = 123,1 cm (-3,86 SDS) y velocidad de crecimiento de 2,6 cm/año, fue propuesto al Insalud para tratamiento con GH. Pese a cumplir criterios biológicos de déficit de GH (pico de GH a clonidina e insulina de 4,9 y 5,9 ng/ml e IGF-I = 112 ng/ml), fue desestimado porque "la normalidad de las pruebas indican retraso

constitucional". Pese al recurso presentado al Insalud y a solicitar tratamiento compasivo al Ministerio de Sanidad, la propuesta no fue aceptada. En 1995 se comprobó una secreción integrada nocturna normal de GH (media de 4,63 ng/ml) y el paciente fue diagnosticado de enfermedad de Leri-Weill, al detectarse una deformidad de Madelung y acortamiento tibial. La talla final fue de 142 cm. Sometido a doble osteotomía tibioperoneal y femoral la talla definitiva es de 158,7 cm.

Caso 2. J.P.L. tiene 6 años y 8 meses. Pesa 19 kg (-0,65 SDS) y la talla es de 99,7 cm (-3,38 SDS). La velocidad de crecimiento es de 4,1 cm/año, y la edad ósea de 5 años. Por presentar acortamiento cubital y con el antecedente del hermano, se efectúa análisis molecular, que revela delección del gen SHOX en la región pseudoautosómica.

Discusión. Anomalías del gen SHOX contribuyen significativamente a la talla baja del síndrome de Turner y de la enfermedad de Leri-Weill. La respuesta del síndrome de Turner a la administración de GH es positiva, tanto más cuanto más precozmente se inicie. Aunque en general las displasias óseas no constituyan una indicación formal para tratamiento con GH, creemos que en pacientes con Leri-Weill, en los que parece que puede obtenerse una respuesta favorable, es razonable y éticamente correcto efectuar de entrada tratamiento con GH, reservando la cirugía alargadora de extremidades sólo en caso de una respuesta negativa y una vez finalizado el crecimiento. Así podrían evitarse o atenuarse, si el paciente responde a GH, las repercusiones y riesgos de una cirugía tan agresiva, y los efectos psicológicos de una talla baja severa en etapas críticas del crecimiento.

Conclusión. Nuestro caso 1 puede servir de ejemplo para discutir la decisión del Comité del Insalud para la GH y aportar argumentos para contribuir a que pueda ser aprobado el tratamiento de su hermana. Creemos que los Comités de los que depende la financiación del tratamiento con hormona de crecimiento con cargo a fondos públicos deberían individualizar siempre sus decisiones, razonar correctamente los motivos de denegación y evitar que el criterio de contención del gasto prevalezca sobre el beneficio potencial para el paciente.

SÍNDROME DE TURNER ASOCIADO A ENFERMEDAD DE CROHN

A. Martínez-Carrascal, M.J. Rodríguez García, P. Ferrer González y S. Rometsch
Servicio de Pediatría. Hospital de Requena, Valencia.

Introducción. Se ha descrito una mayor incidencia de patología autoinmune como enfermedad asociada en el síndrome de Turner –tiroiditis de Hashimoto, hipertiroidismo, diabetes mellitus, enf. de Addison, alopecia, vitíligo y enfermedad inflamatoria intestinal (EII)-. La patogenia de esta relación es debida -en parte- a la presencia de ciertos locus de susceptibilidad, uno de ellos en el cromosoma X; como se demuestra por estudios genéticos realizados en amplias cohortes de pacientes con EII. A pesar de esta base genética no hay muchos casos descritos con Turner y EII, por lo que pensamos de interés presentar nuestra paciente.

Caso clínico. Paciente en la actualidad de 16 años, remitida a los 11 años por baja talla muy por debajo del P-3 "sin estigmas de Turner". No antecedentes familiares de interés, talla padre 165 cm talla madre 160 cm. Antecedentes personales normales salvo intolerancia a proteínas de vacuno desde el mes de vida hasta los dos años que se le dio el alta de Nutrición Infantil. Desde entonces no síntomas salvo acomplejada por su talla y ligeros dolores abdominales achacados a estreñimiento o trasgresiones dietéticas. A la exploración presenta una talla de 123 cm (SDS = -6,3) Peso de 23,4 kg (SDS = -1,8) y fenotipo Turneriano evidente. Se confirma el trastorno cromosómico tratándose de Monosomía X - técnica en bandas GTG (550-850 bandas); estudio hormonal: test de GH con pico máximo de 3 ng/mL, hormonas tiroideas normales y FSH: 143 mUI/mL y LH: 49,8 mUI/mL. Se inicia a los 11 años y medio tratamiento con GH estándar para Turner con buena respuesta, al año presenta un episodio de dolor abdominal agudo, indagando su historial se reconoce un dolor crónico leve en FID; se realiza ecografía donde se aprecia imagen de asa intestinal inflamatoria, que se confirma tránsito intestinal donde se aprecia estenosis amplia de ileon terminal de tipo tubular y aspecto rígido compatible con ileitis terminal; se realiza enema sin apreciar afectación por lo que se diagnostica de enfermedad de Crohn e inicia tratamiento con 5-ASA; a los pocos meses tiene un brote inflamatorio agudo coincidiendo con diarrea que precisa asociar corticoide sistémico un mes, posteriormente ha presentado buena evolución con normalización clínica y ecográfica en un año. Su evolución somatométrica es buena pasa de SDS = -6,3 al inicio del tratamiento a SDS = -2 en la actualidad con 16 años; se asoció estrógenos orales a los 13 año y medio; se mantiene la salazopirina 5 ASA a dosis de 1 g al día.

Comentario. La buena evolución de su EII con mejoría en el nivel de nutrición y desarrollo apoya –en parte- la idea de utilizar la GH en el tratamiento coadyuvante de la EII como se esta haciendo en el proyecto del Genentech National Coopertive Growth Study que incluye la EII como una de las patologías a tratar.

SÍNDROME DE PRADER-WILLI POR DISOMIA UNIPARENTAL ASOCIADO A LIPOMA HIPOTALÁMICO

J. Sánchez del Pozo, M.J. Ballester Herrero, M.E. Gallego Gómez, L. Casanueva Mateos, J. Sánchez Granados, F. Fernández Carrión y G. Lledó Valera
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital M.I. 12 de Octubre. Madrid.

Introducción. El síndrome de Prader-Willie (SPW) es un trastorno genético caracterizado por hipotonía, hipogonadismo, obesidad, talla baja, retraso psicomotor y rasgos dismórficos; en general estas manifestaciones son atribuibles a disfunción hipotalámica, sin lesiones estructurales. Presentamos un SPW que asocia una lesión hipotalámica compatible con lipoma, sin manifestaciones neurológicas, no precisando tratamiento quirúrgico.

Caso clínico. JAPA. varón de 13 años, nacido por cesárea, por CIR y SFA que presentó hipotonía severa, con estudios de biopsia muscular y analítica sugerentes de hipotonía central, acompañado de hipogenitalismo con criptorquidia bilateral y micropene y otros rasgos dismórficos compatibles con SPW. En primer año de vida, diagnosticado de bronconeumopatía crónica asociada a reflujo gastroesofágico; presentó hipertensión pulmonar e insuficiencia cardiaca congestiva que se controló con tratamiento diurético y curación posterior. Presenta retraso psicomotor moderado. Desde el año de vida inicia ganancia

marcada de peso. A pesar de dietas hipocalóricas el índice de masa corporal (IMC) ha pasado de 18,85 (P75) al año de edad, a 24,4 (> P97) a los 12,7 años. La talla al nacimiento fue de 47 cm (P25) pasó al P3-10 desde el año hasta los 9,5 años; lentificándose posteriormente la curva estatural por debajo del P3; siendo talla a los 12,8 años de 136,9 cms. Se realizó estudio de GH con estímulos (clonidina e hipoglucemia insulínica) primados con Piridostigmina; con picos máximos de GH inferiores a 1 ng/ml y Somatomedina C de 70,5 ng/ml. Función tiroidea normal RMN craneal con lesión hipotalámica de línea media de 1,5 x 1 cm detrás de quiasma y tallo hipofisario, comportamiento en señal es igual al de grasa, compatible con lipoma. Se solicitó tratamiento con GH, pendiente de respuesta. Al nacimiento presenta criptorquidia bilateral con teste derecho no palpable, teste izquierdo menor de 1c.c. inguinal bajo y micropene de 2,5 cm. Se realizó test de HCG con 3.000 U.I. ascendiendo testosterona a 332 ng/ml. Intervenido a los 3 años, se extirpan restos atróficos de canal inguinal derecho, se coloca prótesis. Se realizó test de HCG con 9.000 UI, a los 7 años, ascendiendo testosterona a 195 ng/ml, desciende testículo izquierdo a bolsas. En exploración a la edad de 12,8 años inicia pubarquia, micropene de 3,5 cm y volumen testicular izquierdo de 1,5 c.c. de FSH: 4,5 mU/ml; LH < 0,1 mU/ml; Testosterona: 8 ng% (basales). Se realizó estudio genético de SPW descartándose microdelección en región 15q11-13 y confirmándose posteriormente, a los 10,7 años, por genética molecular mediante metilación, la existencia de heterodisomía de origen materno.

Evaluación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal en mujeres con síndrome de Prader-Willi

O. Pérez Rodríguez, G. Bueno Lozano, C. Martínez Hernández, J.L. Ruibal Francisco y M.L. Jiménez Álamo

Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

Introducción. El síndrome de Prader-Willi (SPW) involucra a múltiples sistemas y muchas de sus manifestaciones se han relacionado con alteraciones de la función hipotalámica. La existencia de hipoplasia genital, retraso o desarrollo puberal incompleto en estos pacientes sugiere disfunción del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal en forma de hipogonadismo hipogonadotropo. Algunos autores han descrito hipogonadismo hipergonadotropo y otros refieren función gonadal normal.

Objetivo. Evaluar la función del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal en una muestra de cuatro mujeres afectas de SPW diagnosticado por criterios clínicos y corroborado genéticamente (tres disomías y una deleción) y correlacionarlo con aspectos de su desarrollo genital.

Método. Se han analizado las determinaciones basales de estradiol (pg/ml), LH y FSH (mUI /ml), así como el pico máximo de LH y FSH tras un estímulo con LHRH (dosis única intravenosa de 100 µg/m^2 de Luforan®). Todo ello se ha correlacionado con el estadio puberal de Tanner y con aspectos ecográficos de sus genitales internos.

Resultados. Se expresan en la tabla a pie de página.

Conclusiones. *1)* Se ha constatado la existencia de respuesta de las gonadotrofinas al estímulo exógeno con LHRH. *2)* Hay ausencia de funcionalidad de los genitales internos corroborada analítica y ecográficamente a pesar de la respuesta a LHRH, probablemente porque dicha respuesta sea insuficiente. *3)* Existe gran variabilidad en los valores de las gonadotrofinas, objetivándose incluso cifras basales de FSH mayores de lo que cabría esperar para un hipogonadismo hipogonadotropo.

Estudio del sistema IGF en la enfermedad de Gaucher de inicio en la edad pediátrica

S. Rite[1], J.I. Labarta[1], P. Giraldo[2], M. Giralt[2], D. Rubio-Felix[2], E. Mayayo[1], A. Ferrández[1], A. Guallar[3], J.I. Pérez Calvo[4], M. Pocovi[5] y A. Baldellou[1]

[1]Unidad de Metabolismo y Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. [2]Servicio de Hematología. [3]Laboratorio de Medicina Nuclear. Hospital Miguel Servet. Zaragoza. [4]Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. [5]Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Facultad de Ciencias. Zaragoza.

Introducción. La enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad por depósito lisosomal de herencia autosómica recesiva que en la mayoría de los casos es consecuencia de una mutación en el gen que codifica la producción de betaglucosidasa ácida localizado en el cromosoma 1. Es un hecho reconocido la alta prevalencia de retraso de crecimiento en niños con enfermedad de Gaucher (EG) tipo I y la aceleración del crecimiento con el tratamiento enzimático sustitutivo (TES); sin embargo la fisiopatología de este retraso 4e crecimiento no ha sido suficientemente aclarada.

Objetivo. Analizar el sistema IGF en pacientes con EG tipo I de inicio en edad pediátrica, su asociación con otros parámetros clínicos y analíticos, y los cambios en el eje IGF durante el TES.

Métodos. Se incluyeron 22 pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I. El diagnóstico se estableció antes de los 14 años en todos los pacientes. En 19 pacientes sin TES se determinó en plasma IGFI total, IGFI libre e IGFBP3 (edad: 13,8 ± 11,2 años) y se analizó la asociación con otras variables clínicas y analíticas mediante test de Spearman. En un grupo de 13 pacientes que fueron tratados, se evaluó los cambios en los IGFs antes y durante dos años de tratamiento utilizando el test de Wilcoxon en el análisis estadístico. Los factores de crecimiento fueron expresados en SDS utilizando valores de normalidad estandariza-

Edad	Tanner	FSH basal	FSH pico	LH basal	LH pico	Estradiol	Ecografía ovárica (nº de folículos > 9 mm)	Ecografía uterina*
15	IV Amenorrea	4,6	14,4	1,6	17,5	21,5	Ninguno	5,7 x 1,6
14	III Amenorrea	6,8	12,6	0,1	10,6	3	Ninguno	4,4 x 1,6
14,7	III Amenorrea	4,7	16	2	4,6	11,5	Ninguno	6,4 x 1
26	IV Oligoamenorrea	7,7	22,3	2,2	13	31,6	Ninguno	5,7 x 1,5

*Dimensión del útero en cm en sus diámetros longitudinal x transverso

dos de DSL para IGFI total e IGFBP3. IGFI libre se expresó en SDS utilizando valores de normalidad de J. Argente, V. Barrios (Hospital Niño Jesús, Madrid).

Resultados. Los niveles de IGFI total, IGFI libre e IGFBP3 se encontraban disminuidos antes del inicio del TES, existiendo una correlación positiva entre los niveles de IGFI total y el score de severidad de Zimran ajustado por edad (SSIA) (r = -0,62); p < 0,05). Los niveles de IGFI total e IGFBP3 se correlacionaban de forma negativa con la presencia de la mutación L444P (r = -0,53 y -0,5; respectivamente, p < 0,05). La talla expresada en SDS mostró una alta correlación con IGFI total e IGFBP3 (r = 0,84 y 0,78; respectivamente, p < 0,05). IGFI total aumentó de -1,8 ± 0,8 a -0,8 ± 1,4 (p = 0,005) y el IGF libre de -1,2 ± 1 a - 1,1 ± 2,1 (p = 0,011) a los 12 ± 6,8 meses de TES. IGFBP3 incrementó de -1,3 ± 0,6 a -0,2 ± 1,2 (p = 0,012) a los 12 ± 4,5 meses de TES.

Conclusiones. La EG tipo I presenta niveles disminuidos de IGFI total, IGFI libre e IGFBP3 pudiendo ser consecuencia de un estado de resistencia a la GH por la afectación hepática. El déficit de IGFI se asocia con la gravedad de la enfermedad. El retraso de crecimiento en los pacientes se relaciona con las alteraciones en el eje IGF. El TES resulta en un incremento significativo de IGFI total, IGFI libre e IGFBP3 durante el primer año de tratamiento paralelamente a la normalización del crecimiento.

FORMA ANÓMALA DE PRESENTACIÓN DE UNA GLUCOGENOSIS TIPO III

V. Campos, M. Gussinyé, D. Yeste, E. Ruidor, M. Clemente y A. Carrascosa

Servicio de Endocrinología y Medicina del Adolescente. Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona.

Caso clínico. Lactante de diez meses de edad (peso: 8.700 g. Talla: 69 cm), sin antecedentes familiares ni personales de interés, que ingresa para estudio de hepatomegalia e hipoglucemia. Presenta en la exploración física hepatomegalia lisa, firme y no dolorosa que llega hasta fosa iliaca derecha sin esplenomegalia. El resto de exploración por aparatos es normal. Analíticamente destacan: Glucemia: 27 mg/dL. AST: 2.555 UI/L. ALT: 1.160 UI/L. Bilirrubina total: 1,9 mg/dL. Bilirrubina directa: 0,10 mg/dL. Beta-hidroxibutirato: 15 micromoles/L. Triglicéridos: 1.223 mg/dL. Colesterol: 771 mg/dL. Ácidos grasos libres totales: 1.800 micromoles/L. Creatín-fosfokinasa: 585 UI/L. Ante estos hallazgos se sospecha una alteración en el transporte de ácidos grasos o en la síntesis de cuerpos cetónicos. Se inicia tratamiento con alimentación fraccionada continua nocturna y discontinua diurna (aporte de hidratos de carbono: 6,5 mg/Kg/min) con la que el paciente mantiene glucemias entre 36-52 mg/dL. Se realiza prueba de tolerancia con triglicéridos de cadena media que se acompaña de aumento en los niveles de beta-hidroxibutirato (7.233 micromoles/L) y se inicia dieta con fórmula rica en triglicéridos de cadena media discontinua diurna y continua nocturna con un aporte de hidratos de carbono de 3 mg/Kg/min manteniendo a partir de entonces glucemias entre 85-105 mg/dL y valores de beta-hidroxibutirato entre 70-170 micromoles/L. Se observan también disminución en los niveles de transaminasas, ácidos grasos libres y en el tamaño del hígado. La presencia en el electromiograma de mínimos cambios miópaticos en miembros inferiores junto a aumento en los niveles de creatín-fosfokinasa lleva a la realización de una biopsia muscular en la que se observa depósito de gran cantidad de glucógeno. Ante la sospecha de glucogenosis tipo III se determina la actividad en fibroblastos del enzima alfa 1-6 amilo glucosidasa que confirma el diagnóstico.

Conclusión. Se trata de una forma de presentación anómala de una glucogenosis tipo III ya que ésta suele cursar con hepatomegalia, hipoglucernia, miopatía y cetosis. No obstante se están realizando estudios in vitro de la unión de la carnitina a los ácidos grasos, transtorno que sí puede observarse en la glucogenosis tipo I.

SUPRARRENAL

ESTUDIO TRANSVERSAL Y LONGITUDINAL DE LA MASA ÓSEA EN PACIENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA (HSC)

J.I. Labarta*, M. Ruiz Echarri**, E. Bello*, C. Rueda**, J. Remirez*, E. Mayayo* y A. Ferrández Longás*

*Unidad de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. **Fundación Andrea Prader. Zaragoza.

El presente estudio tiene como objetivo estudiar la densidad mineral ósea (DMO) en la HSC por déficit de 21 hidroxilasa.

Pacientes. 37 casos diagnosticados de HSC en tratamiento con glucocorticoides: clásica (CL) pérdida salina (PS) (n = 18, 11 varones (v) y 7 mujeres (m)]; CL-virilizante simple (VS) (n = 5, 2v y 3m); no clásica (NC) (n = 14, 4v y 10m).

Métodos. Estudio transversal (n = 37) por tres métodos: a) absorciometría dual de rayos-X (DEXA) lumbar, b) ultrasonidos (US) de la primera falange de los cuatro últimos dedos de la mano no dominante, y c) medición de la cortical (CT) y diámetro (D) diafisario del 2°, 3° y 4° metacarpiano de la Rx mano izquierda. Estudio longitudinal de la CT y D (n = 18). Los resultados se expresan en SDS en relación a los estándares (DEXA y US) ya controles propios (CT y D). Comparación de medias y correlaciones (*p < 0,05).

Resultados. *1)* Estudio transversal (media ± DE):

	Edad (años)	*CT*	*D*	*US*	*DEXA*
CL					
(PS + VS)	18,0 ± 7,4	-0,42 ± 2,1	-0,65 ± 1,4	-0,62 ± 0,8	-1,1 ± 1,5
PS	16,6 ± 5,8	-0,7 ± 2,3	-0,9 ± 1,5	-0,7 ± 0,7	-1,6 ± 0,9
PSv	16,5 ± 5,8	-0,4 ± 2,9	-1,1 ± 1,8	-0,4 ± 0,7	-2,1 ± 0,9
PSm	16,6 ± 6,4	-1,1 ± 0,8	-0,6 ± 0,9	-1,2 ± 0,4	-1,03 ± 0,6
VS	20,6 ± 11,4	0,5 ± 0,6	0,3 ± 0,5	0,6 ± 0,4	0,2 ± 2,0
VSv	21,0 ± 9,8	0,2 ± 0,3	0,2 ± 1,0	0,9	-1,6 ± 1,1
VSm	20,4 ± 14,5	0,7 ± 0,6	0,4 ± 0,1	0,3	1,3 ± 1,6
NC	11,7 ± 4,5	-0,1 ± 1,0	0,04 ± 0,7	0,6 ± 0,8	-0,7 ± 0,3
NCv	9,4 ± 6,9	-0,8 ± 0,8	-0,1 ± 0,5	-1,0 ± 0,8	-0,7 ± 0,4
NCm	11,1 ± 3,6	0,2 ± 1,0	0,1 ± 0,8	0,5 ± 0,8	-0,7 ± 0,3

Estudio de correlaciones (P < 0,05): 1. CT vs: D (r0,5), DEXA (r0,56), edad (r-0,6), IMC (r-0,6), peso (r-0,6), talla (r0,7), edad ósea (r0,9), 17hidroxiesteroides en pubertad (r-0,7). 2. D vs: DEXA (r0,5), IMC (r-0,4), peso (r-0,4), talla (r0,5), edad ósea (r0,7), índice de cortisol (-0,,). 3. US vs: IMC (r-0,6), peso (r-0,4), leptina (-0,6). 4. DEXA vs: talla (r0,5), edad ósea (r0,9), índice de cortisol (r-0,6), cortisol orina (r-0,5).

2) Estudio longitudinal (n = 18, media ± DE): grupo total y por formas clínicas:

Grupo total (PS + vs + NC)	1º control	2º control	Diferencia
Edad (años)	8,2 ± 4,1	14,4 ± 4,7	6,1 ± 2,3
Cortical SDS	-0,4 ± 1,3	-0,9 ± 1,3	-0,55 ± 1,1*
Diámetro SDS	0,003 ± 1,1	-0,6 ± 1,2	-0,57 ± 0,9*

	1º control			2ºcontrol		
	Edad	CT	D	Edad	CT	D
PS (n = 11)	9,1 ± 4,1	-1,1 ± 1,1	-0,4 ± 1,2	16,2 ± 4,3	-1,5 ± 1,2	-1,2 ± 1,1*
VS (n = 2)	5,4 ± 2,6	1,4 ± 0,7	0,6 ± 0,6	12,1 ± 2,8	0,7 ± 1,0	0,7 ± 0,3
NC (n = 5)	7,4 ± 4,5	0,4 ± 0,2	0,7 ± 0,7	11,2 ± 4,8	-0,3 ± 0,7	0,3 ± 0,6

Conclusiones. Los pacientes con HSC PS presentan DMO por DEXA en rango de osteopenia, especialmente los varones, no así las formas VS y NC. La DMO se correlaciona negativamente con el tratamiento con glucocorticoides. Existe una buena correlación entre la DMO medida por DEXA lumbar y la DMO medida por radiogrametría metacarpiana (CT y D). El estudio longitudinal demuestra una significativa pérdida de masa ósea, más llamativa para las formas PS. El manejo terapéutico de los pacientes con HSC debe incluir el estudio de la DMO.

CRECIMIENTO, MADURACIÓN ÓSEA Y TALLA ADULTA EN LA HIPERPLASIA SUPRARENAL CONGÉNITA FORMA CLÁSICA (HSC) POR DÉFICIT DE 21 HIDROXILASA

E. Bello, J.I. Labarta, E. Mayayo y A. Ferrández Longás

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

Este estudio pretende estudiar el crecimiento hasta talla final en pacientes con HSC forma clásica.

Pacientes. HSC pérdida salina grupo total (PS-t) n = 21; PS diagnóstico precoz varones (PS-v) n = 9, PS mujeres (PS-m) n = 7; HSC virilizante simple (VS) n = 5. Dosis hidrocortisona: 20-25 mg/m^2/día.

Métodos. Estudio longitudinal: talla (T), edad ósea (EO), T para EO (T-EO), peso (P), T adulta (TA), T genética (TH), T para TH (T-TH). Pub: inicio pubertad. Comparación de medias: *p < 0,05.

Resultados. (SDS: media ± DE) véase tabla 1.

Correlaciones significativas con la talla adulta (SDS): pronóstico de crecimiento (PC) inicial, , PC inicio de pubertad, T 3 años, T -EO inicio pubertad; con TH (sólo grupo PS).

Comparación HSC-CL evolución: favorable-diagnóstico y tratamiento precoz (Fav,n = 14) v s desfavorable-diagnóstico tardío y/o mal cumplimiento del tratamiento (Dfav,n = 8) (tabla 2).

Conclusiones. El patrón de crecimiento en la HSC-CL muestra una progresiva pérdida de talla ya desde la primera infancia. En los varones con PS la pérdida de talla para la EO es mayor que en las mujeres, tanto en prepubertad como en pubertad. La talla adulta se sitúa dentro del rango genético, mejor en las VS que en las PS y en PS-mujeres que en PS-varones. El diagnóstico tardío y el mal cumplimiento del tratamiento conllevan una significativa pérdida de talla.

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA DEL CORTISOL Y 11-DEOXICORTISOL TRAS ESTÍMULO CON ACTH EN HSC NC (NO CLÁSICA) POR DÉFICIT DE 21-OH

A. Oliver, J. Galán, B. Ezquieta, J.M. Varela, P. Lapunzina, F. Rubio, C.I. González, M.A. Molina, M. Hawkins, R. Márquez y R. Gracia

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

En la HSC (hiperplasia suprarrenal congénita) NC (no clásica) por déficit de 21-OH, el bloqueo enzimático, puede variar de intensidad, aunque la fisiopatología es similar a la forma clásica, una insuficiente producción de cortisol con aumento 2º de

Tabla 1

Edades		*RN*	*1 año*	*3 años*	*7 años*	*Pubertad*	*Adulto (cm)*	
T	PS-t	0,2 ± 1,4	-0,5 ± 1,0	-0,6 ± 1,4	0,1 ± 1,6	-0,7 ± 2,1	-1,7 ± 1,3	
	PS-v	0,2 ± 1,1	-0,6 ± 0,7	-0,9 ± 1,6	-0,5 ± 1,1	-1,5 ± 1,1	-1,6 ± 0,8*	(164,7 ± 5,5)
	PS-m	-0,02 ± 2,0	0,2 ± 1,1	-0,3 ± 1,2	-0,3 ± 1,2	-1,5 ± 1,6	-1,0 ± 1,6	(158,1 ± 8,0)
	VS	1,9 ± 0,9	1,6 ± 1,5	1,1 ± 1,2	1,1 ± 1,5	1,1 ± 1,5	-0,4 ± 1,5	
EO	PS-t	-	-0,4 ± 1,1	0,9 ± 2,9	1,9 ± 3,3	0,9 ± 3,7	-0,9 ± 1,3	
	PS-v		-0,3 ± 1,0*	1,2 ± 2,4*	1,4 ± 2,1*	-0,8 ± 1,6*	-1,3 ± 1,0*	
	PS-m		-0,6 ± 1,2	-0,3 ± 2,3	0,1 ± 2,6	-0,9 ± 2,0	-1,2 ± 1,9	
	VS	-	1,0 ± 0,3	4,2 ± 4,2	2,8 ± 4,4	3,0 ± 3,1	1,4 ± 2,4	
T-EO	PS-t		-0,1 ± 1,9	-1,3 ± 2,1	-1,3 ± 1,6	-1,5 ± 1,4	-1,6 ± 1,1	
	PS-v		0,03 ± 1,4*	-1,8 ± 1,6*	-1,5 ± 1,2	-1,1 ± 1,0	-1,5 ± 1,1	
	PS-m		0,6 ± 2,2	0,0 ± 1,8	-0,3 ± 1,9	-1,0 ± 1,8	-1,2 ± 1,2	
	VS		-1,3 ± 0,3	-2,2 ± 2,1	-0,8 ± 2,1	-0,9 ± 0,9	0,4 ± 1,1	
T-TH	PS-t	1,4 ± 1,6	0,9 ± 1,1	0,6 ± 1,4	1,1 ± 1,1	0,3 ± 1,3	-0,1 ± 1,4	
	PS-v	1,5 ± 1,7	0,5 ± 0,6	0,3 ± 1,6	0,7 ± 0,8	-0,1 ± 0,8	-0,2 ± 0,8	
	PS-m	1,4 ± 2,0	1,6 ± 1,1	1,1 ± 1,3	1,1 ± 1,1	-0,2 ± 1,3	0,7 ± 1,4	
	VS	2,6 ± 1,4$^{0,2\ años}$	2,3 ± 1,9	1,6 ± 1,2	1,7 ± 1,6	2,0 ± 1,7	0,5 ± 1,4	
P	PS-t	1,2 ± 1,2	-0,4 ± 1,5	0,2 ± 2,0	1,0 ± 1,3	0,5 ± 1,06	-0,1 ± 0,9	
	PS-v	0,9 ± 1,3*	-0,7 ± 0,9	-0,2 ± 2,4	0,6 ± 1,3	0,2 ± 1,0	-0,8 ± 0,4*	
	PS-m	1,4 ± 1,4	0,4 ± 1,9	0,5 ± 1,6	1,1 ± 1,6	0,4 ± 1,0	0,3 ± 0,9	
	VS	2,3 ± 2,2	2,3 ± 0,9	1,5 ± 1,0	1,3 ± 1,1	1,1 ± 0,5	0,4 ± 0,3	

TH: PS-t: -1,4 ± 0,8, PS-v: -1,4 ± 0,7, PS-m: -1,7 ± 0,6, VS: -0,9 ± 0,6,

Tabla 2

	*Edad Diag(a)**	*T-EO3a**	*T-Pub**	*T-EO Pub*	*TA*	*TH*	*TA-TH*	*TA-THcm**
Fav	0,07 ± 0,1	-1,1 ± 2-0	-1,4 ± 1,3	-1,0 ± 1,4	-1,2 ± 1,3	-1,5 ± 0,6	0,4 ± 1,3	1,7 ± 6,9
Dfav	4,1 ± 4,2	-4,8 ± 0,2	1,3 ± 2,1	-2,2 ± 0,8	-2,2 ± 1,2	-0,8 ± 0,8	-0,9 ± 1,4	-6,4 ± 8,9

ACTH que desencadena la hiperplasia. Pacientes con formas NC de HSC por déficit de 21-OH sin tratamiento, muestran un cortisol y un ACTH basales normales, y tras estímulo con ACTH presentan respuestas normales e incluso elevadas. Estos resultados, en diversos autores, justifican nuestro estudio.

Objeto del trabajo. Demostrar que pacientes con formas NC de HSC por déficit de 21-OH sin recibir tratamiento de hidrocortisona, pueden mostrar una respuesta exagerada del cortisol tras estímulo con ACTH, para favorecer la normal producción de cortisol.

Material y métodos. En 36 casos (26 mujeres y 10 varones) en período prepuberal y postpuberal, de edades comprendidas entre 7 y 16 años, diagnósticadas de HSC forma NC por déficit de 21-OH, y sin recibir tratamiento de hidrocortisona, se les realiza: *1)* Genética M. del gen CYP21-B, *2)* ACTH basal en pg/ml, *3)* Test de estímulo con ACTH (1-24 Synacthen) iv., valorando a los 30 y 60 minutos, la 17-OH-P en ng/ml, 11-deoxicortisol en ng/ml y cortisol en µg%). Se realiza un grupo control en 30 casos (15 prepuberales y 15 en pubertad o postpubertad), valorando igualmente el cortisol, ACTH, 17-OH-P y 11-deoxicortisol.

Resultados. *1)* Genética M. del CYP21B. En 14 casos (39%) presentaban 2 mutaciones leves. En 6 casos (17%) portaban una mutación severa en un alelo y una mutación leve en el otro alelo. En 10 casos (28%), una mutación leve en un alelo y el otro sin caracterizar. En 2 casos (5%) una mutación severa en un alelo y ninguna en el otro, y los 4 casos restantes (11%) no se detectó ninguna mutación. *2)* El ACTH basal comparado con el grupo control estaba elevado en 20 casos(55,5%) y similar a los controles en 16 casos (44,4%). Respuesta media de los 36 casos: 139 ± 2DS (329) ng/ml. Grupo control: 26 ± 2DS (30,2) ng/ml. *3)* La 17-OH-P tras estímulo de ACTH presentó una respuesta de 47,5 ± 2DS (107,2) ng/ml. El grupo control dió un valor de 2,31 ± 2DS (2,03) ng/ml. El cortisol tras estímulo con ACTH tuvo una respuesta similar al grupo control en 22 casos (61%), superior al control en 11 casos(30%). Media de la respuesta de los 11 casos 45,2 µg% (2DS = 9,8). El cortisol tuvo una respuesta inferior al control en 3 casos (8,3%). Respuesta del grupo control 29 µg% y (2DS = 11,2). El 11-deoxicortisol presentó una respuesta superior a los controles en 17 casos (47%). Media de estos 17 casos: 18,9 ng/ml ± (2DS = 42) y similar a los controles en 19 casos (53%). El grupo control dio valores de 3,75 ng/ml ± (2DS = 3,2).

Conclusiones. *1)* En las formas NC de HSC por déficit de 21-OH, que no reciben tratamiento sustitutivo de hidrocortisona, el test de estímulo con ACTH, presenta una hiperrespuesta del cortisol (30%) y del 11-deoxicortisol (47%). *2)* La normal secreción del cortisol encontrada en estas formas NC de déficit de 21-OH (61%), refleja, en parte, la incrementada secreción de 11-deoxicortisol. *3)* El aumento del ACTH (55,5%) en estas formas NC de HSC por déficit de 21-OH, determina una hiperreatividad, que favorece la normal producción de cortisol.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA POR DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA NO CLÁSICA SINTOMÁTICA EN DOS HERMANOS

R. Ruiz Cano*, P. Calero Navarro**, C. Escudero Cantó**, A. Vidal Company** y C. Gutiérrez Junquera**

*Endocrinología Pediátrica. **Servicio de Pediatría. Hospital General de Albacete.

Introducción. La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) más frecuente es la producida por el déficit de 21- hidroxilasa (21-OH). Si las mutaciones del gen de la 21OH CYP21B son severas en los 2 alelos se trataría de la forma clásica, mientras que si las mutaciones son severa en un alelo y leve en el otro, o las dos son leves estaríamos en presencia de una HSC no clásica o tardía. Finalmente, si sólo hay un alelo afectado sería portador asintomático de la enfermedad. Presentamos una familia en la que los padres y una hija eran portadores y los otros dos hijos varones tenían una HSC tardía sintomática (mutaciones severa-leve).

Casos clínicos. *Caso nº 1*: varón de 12 años y 8 meses que nos es remitido a la consulta a los 7 a y 11 m para descartar alteración tiroidea por trastornos del comportamiento (labialidad emocional, ansiedad por ingesta de dulce) sin otra sintomatología. Antecedentes personales (AP): pubarquia a los 7,5 años, resto sin interés. A. Familiares (AF): dos tías maternas con hirsutismo y un hermano con 9 años con pubarquia precoz no estudiados. Exploración física (EF) a los 7,9 años: P grado 2, testes prepuberales. Resto normal. Edad ósea adelantada en 3 años. E. Complementarias en tabla 1. Evolución y tratamiento: se indica hidrocortisona a 16 mg/m^2/día que se disminuye hasta 10 mg/m^2/día en la actualidad. En 3 años de tratamiento la EO sólo ha avanzado 1 a y 7 m; inicia pubertad a los 11,5 años siendo la predicción de talla adulta (PTA) 1 cm > talla diana (TD). *Caso 2*: varón de 14 años que fue citado en consulta a los 9,5 años por pubarquia a los 8 años y hermano diagnosticado de HSC tardía. AP: sin interés. AF: igual que su hermano. EF a los 9,5 años: P grado 4, testes de 6ml/6ml, resto normal. EO adelantada 2,7 años. E. Complementarias en tabla 1. Evolución y tratamiento: se indica hidrocortisona a 15 mg/m^2/día que toma irregularmente y se disminuye hasta 11 mg/m^2/día en la actualidad. También se administraron análogos de GnRH a dosis habituales durante 2,5 años apreciándose, con ambos tratamientos, una frenación de la maduración ósea pero con un enlentecimiento mayor de la velocidad de crecimiento por lo que la PTA fue empeorando progresivamente hasta ser 7 cm < TD en la actualidad.

Conclusiones. *1)* La frecuencia de la HSC en los varones puede estar infravalorada, siendo a veces, como en nuestro caso, diagnosticada por otro motivo. Por la escasa sintomatología, que ellos presentan, suelen ser rebeldes a seguir correctamente el tratamiento. *2)* En nuestro caso y en otros publicados por diferentes autores, el tratamiento con análogos de GnRH ha frenado bien la pubertad pero no ha mejorado la talla final. *3)* Creemos que son importantes el tratamiento con hidrocortisona para evitar el desarrollo de pubertad precoz mixta y la confirmación genética para consejo genético.

Tabla 1. **Pruebas funcionales al inicio y mutaciones encontradas**

	17OHP basal	17OHP 30' ng/ml	LH basal	LH máx mUI/ml	FSH basal	FSH máx mUI/ml	Val281Leu Exón 7	Gln318Stop Arg356Trp
Caso 1	48,8	72,2	< 0,1	0,89	1,38	5,18	Sí	Sí
Caso 2	6,86	92,5	3,77	22,8	5,1	8	Sí	Sí

TUMOR SUPRARRENAL EN EL LACTANTE: ESTUDIO DE DOS CASOS

P. Terradez, F. Moreno, C. Carles, R. Verdeguer, I. La Torre y A.G. Sala
Hospital Infantil La Fe. Valencia.

Caso 1. Lactante, mujer de 6 meses de vida que consulta por presentar signos de hiperandrogenismo de dos meses de evolución. A la exploración clínica se aprecia obesidad, peso y talla en P > 90, facies redondeada pletórica, vello fino oscuro en labio superior y preauricular, 7 dientes, no desarrollo mamario, vello en pubis estadio II–III de Tanner con labios mayores hiperpigmentados y rugosos e hipertrofia de clítoris. EO correspondiente a 1 año de EC. Se practica analítica basal que muestra: ACTH: 5 pg/ml; cortisol: 12,6 µg/dl; s-DHEA: 614 ng/ml; 17-OH Progesterona: 2,3 ng/ml; 11- desoxicortisol: 9,1 ng/ml; Estradiol: 29 pg/ml; Testosterona: 5,5 ng/ml; Testosterona libre: 23,2 pg/ml; Androstendiona: 5,7 ng/ml; SHBG: 38 nM/l; IAL: 50,3; Cortisol 8 h: 7,4 µg/ml; Cortisol 20 h: 8,8 µg/ml. En la RNM se objetiva tumoración homogénea bien delimitada localizada en el área de la suprarrenal izquierda por delante del riñón, de 27,9 x 25,6 x 27,4. Volumen de 10,2 cc. Imágenes compatibles con tumor suprarrenal. Se realiza intervención quirúrgica viéndose una masa bien encapsulada y practicándose suprarrenalectomia ipsilateral. Postoperatorio sin incidencias. La anatomía patológica confirmó un adenoma de corteza suprarrenal. Los controles posteriores muestran regresión del hiperandrogenismo y parámetros bioquímicos normales.

Caso 2. Lactante de 3 meses de vida remitida con sospecha de tumor suprarrenal. Prematura de 35 sem. EG con PN: 1.760 g. T: 40 cm (P < 10), ingresó al nacimiento en su hospital de origen por distress respiratorio presentando a las 33 h de vida shock hemorrágico secundario a hemorragia SR der. con hemoperitoneo precisando suprarrenalectomia der al 2ª día de vida. AP: hiperplasia SR sin poder descartar tumor. En el control a los 2 m y 15 días se aprecia un grave sdr de Cushing con peso de 5.550 g, TA: 160/130, masa abdominal que ocupa fosa renal der. La analítica basal muestra: ACTH < 5 pg/ml; cortisol: 208 µg/dl; DHEAs: 503 ng/ml; aldosterona: 1.511 pg/ml; testosterona: 2,3 ng/ml; androstendiona: 32,1 ng/ml; Cortisol urinario: 1.104 µg/24 h; CEA: 5,5 ng/ml; α-FP: 11,41 ng/ml; β-HCG < 0,5 mU/ml. En el TAC se objetiva una masa multinodular heterogénea de 5,5 x 3,5 cm, con áreas de sangrado peri e intratumoral que desplaza riñón der., cruza línea media y comprime aorta y vena cava inf. Con la sospecha de carcinoma SR der. se interviene no pudiéndose realizar exéresis completa dada la friabilidad de la masa. El postoperatorio en la UCIP fue tormentoso con HTA resistente al tratamiento, neumonía, sepsis por cándida con deterioro clínico progresivo que imposibilitó nueva intervención quirúrgica. Se inició tratamiento con mitotane (opp-d). La progresión del tumor y los procesos infecciosos conduce a un fallo multiorgánico y éxitus.

RESPUESTAS DE CORTISOL PLASMÁTICO A DOSIS DE 1,0 Y 250 MICROGRAMOS DE ACTH EN NIÑOS Y JÓVENES OBESOS

G. Grau, A. Vela, I. Rica, P. Martul y M.A Busturia
Sección de Endocrinología Pediátrica y Laboratorio de Hormonas. Hospital de Cruces. Universidad del País Vasco/EHU.

Introducción. Durante años se ha empleado ACTH a una dosis de 250 µg. como estímulo de la secreción de cortisol para detectar situaciones de insuficiencia suprarrenal (IS). Recientemente varios autores han señalado que al tratarse de una dosis elevada podría dar lugar a respuestas aparentemente normales en casos de IS leve o moderada por lo que propugnan el empleo de dosis de 1,0 µg logrando detectar deficiencias medias en adultos. En estudios previos en niños asmáticos recibiendo corticoides inhalados encontramos en un 8% una respuesta insuficiente a 1,0 µg de ACTH. Sin embargo dado el frecuente exceso de peso en pacientes con Cushing yatrógeno parece adecuado poder comparar también los resultados con un grupo de obesos sin procesos intercurrentes.

Material y métodos. Se han estudiado 18 pacientes obesos sin otras enfermedades ni tratamientos farmacológicos. Con edades entre 9,0 y 14,3 años (10 varones y 8 mujeres). En todos el índice de masa corporal era > + 2,5 SD de la media para su edad y sexo. De forma aleatoria y en condiciones basales se comenzó con una u otra dosis (ACTH: 250 µg vs 1,0 µg/ 1,7 m^2 de superficie corporal) con 2 días de diferencia entre una y otra. Se tomaron muestras de sangre en los tiempos 0', 30' y 60' inyectando el ACTH tras obtener la muestra sanguínea inicial.

Resultados. Todos los pacientes estudiados respondieron adecuadamente a ambos estímulos siguiendo los criterios habituales de respuesta normal (cortisolemia > 18 µg ó elevación > 7 µg respecto al valor basal). Aunque la respuesta máxima fue significativamente más alta con la dosis de 250 µg (24,0 ± 3,5) que con la de 1,0 µg (19,1 ± 3,5).

La respuesta máxima se obtuvo a los 60' en 17 de los 18 pacientes cuando se emplean 250 µg y a los 30' en 16 de los 18 con 1,0 µg.

Conclusiones. *1)* La población obesa responde de forma similar que la normal: la respuesta máxima alcanzó niveles normales tanto con la dosis baja como con la alta.

2) La magnitud de la respuesta es mayor con la dosis de 250 µg de ACTH. *3)* Puede reducirse a la mitad el tiempo del test (sólo 0' y 30') y evitar una determinación analítica.

4) La posibilidad de detectar insuficiencias leves o moderadas con la dosis baja de ACTH, junto con los otros beneficios antes indicados, permiten sugerir que debe utilizarse esta dosis de forma habitual.

DÉFICIT DE 11-βHIDROXILASA CON HIPOALDOSTERONISMO AISLADO COMO FORMA DE PRESENTACIÓN POR CONVERSIÓN GÉNICA DE 11-OH/18-OH

C. Luzuriaga*, P. Cantero* y B. Ezquieta**
*Unidad de Endocrinología Infantil, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. **Servicio Bioquímica. Hospital Gregorio Marañón, Madrid.

Exponemos la peculiaridad en la forma de presentación clínica en un paciente con déficit de 11-OH, el difícil manejo en el tratamiento; la confirmación diagnóstica por el estudio genético esclareció las dudas diagnósticas y le proporcionará un adecuado consejo genético. Niño con antecedentes personales y perinatales normales. A los 37 días presenta deshidratación severa con Na^+ 118 meq/l y K^+ 7,6 meq/l, e infección urinaria por Klebsiella; descartadas causas renales se diagnostica de Hipoaldosteronismo, por posible déficit aislado de 18-OH.

Analítica. Aldosterona en orina 0,2 µg/24 h (normal 5-20), Renina > 50 ng/ml (normal hasta 5), 17 OH Progesterona 0,8 ng/ml, 11 Desoxicortisol 8 ng/ml, Cortisol 13,5 mcg/dl, ACTH < 30 pg/ml, DHEA-S < 125 ng/ml, Testosterona 2,54 ng/ml. Se

trata con "DOCA" y posteriormente "9-α Fluorhidrocortisona"; por niveles de Na^+ elevados se disminuye la medicación hasta suspenderla a los 6 meses de vida, observando periódicamente Na^+ normal en sangre y orina. A los 21 meses se aprecia crecimiento acelerado y un incremento importante de la maduración ósea, edad 5,6 años. *Analítica:* 11 Desoxicortisol 297 ng/ml, 17 OH Progesterona 7,5 ng/ml, Cortisol 7,5 mcg/100 ml, Testosterona 1,5 ng/ml, Renina > 16,2 y Na^+ 140 y K^+ 4,1 meq/l. Se diagnostica de déficit de 11-OH, recibió Hidrocortisona 30 mg/m^2 SC, posteriormente de 14-18 mg/m^2 SC. Mantenía niveles elevados de actividad de Renina plasmática asociándose dosis bajas de 9-α Fluorhidrocortisona 1/4/48 h. El paciente evoluciona con tendencia a niveles de 11Desoxicortisol elevados y en ocasiones Renina y/o Na^+ elevados, con niveles de aldosterona siempre normales, quizá por incumplimiento de la medicación preferentemente en la pubertad. A los 8 años es intervenido quirúrgicamente de criptorquidia derecha. Crecimiento: SDS talla +1,7; EO 12,6 a los 9,8 de EC. Tendencia a la obesidad desde los 10 años. A los 8,8 años inicia pubarquia y a los 13,1 años la gonadarquia coincidiendo con aparición de ginecomastia y lipomastia bilateral. Creció hasta los 16 años; en el momento actual, con 16,8 años la talla es 172,7 cm, SDS –0,2, IMC 26,3; SDS 2,5, pubarquia P5, genitales G4, presenta lipomastia y ginecomastia importante, con trastornos del comportamiento por ello. Desde los 15,3 años recibe solo tratamiento con "Hidrocortisona" a dosis de 20,8 mg/m^2 SC, así lo aconsejan sus controles analíticos y TA, (última 140/80 mmHg), coincidiendo con Na^+ 142 y K^+ 4,5 meq/l, Renina activa 10,8 pg/ml (normal < 22). *Los estudios genéticos* descartan la existencia de alteración en el gen de la 21-OH (CYP21B) y son compatibles con la existencia de conversión génica de la región 5' y exones 1 y 2 del gen 11-OH (CYP11B1) a secuencias de la 18-hidroxilasa (CYP11B2). Ambos genes CYP11B2 y CYP11B1 presentan una homología importante y se sitúan en "tandem" en el cromosoma 8q. Han sido descritos eventos de recombinación entre ambos genes similares a los existentes entre gen y pseudogén de CYP21B, como los híbridos por deleción que ocasionan el Hiperaldosteronismo suprimible por Corticosteroides. Este paciente podría representar un ejemplo nuevo de conversión génica entre CYP11B1 y CYP11B2 que involucraría a la región promotora. Las implicaciones de esta alteración molecular en la regulación de la expresión de dichos genes en distintas etapas del desarrollo podría estar en relación con el peculiar comportamiento evolutivo clínico y bioquímico de este paciente.

DEFICIENCIA AISLADA DE ACTH

M. Gussinyé*, M.A. Fuentes*, C. Vila**, E. Heras***, D. Yeste*, N. Potau*, E. Ruidor* y A. Carrascosa*

*Hospital Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona. **CAP Ciutat Badia, ***Hospital Sant Jaume. Olot.

El déficit aislado y adquirido de ACTH, descrito por primera vez en 1954 es una entidad raramente diagnosticada en el adulto y excepcional en la edad pediátrica. Su etiología es desconocida aunque se presupone una base autoinmune.

Presentamos ocho pacientes, tres mujeres y cinco varones (3-14 años de edad) con probable défict de ACTH. Todos presentaban clínica de astenia y lipotimias (en dos de ellos tras el ejercicio o en el curso de infecciones banales). Seis presentaron pérdida de conciencia con hipoglucemia. Uno presentó tres episodios de schock en procesos virales banales. En todos se descartó problema cardiológico y neurológico. En todos los pacientes se realizaron las siguientes evaluaciones: Test de ayuno (24 horas): glucemia 40-58 mg/dl, ácidos grasos libres plasmáticos > 1.400 umol/L, beta OH butírico > 1.500 umol/L, alfa alanina < 300 umol/l, cortisol < 20 ug/dl y ACTH < 30 pg/ml. Prueba de esfuerzo (30 minutos de ejercicio intenso): cortisol < 20 ug/dl (3,7-19) y ACTH < 30 pg/ml. Hipoglucemia insulínica: glucemia 20-35 mg/dl, cortisol < 20 ug/dl y ACTH < 35 pg/ml. En resumen estos datos muestran una respuesta insuficiente del eje ACTH/cortisol en todos los estudios, así como buena lipolisis y déficit de neoglucogénesis (alfa alanina < 300 umol/L) en el test de ayuno. En seis pacientes se realiza tratamiento con hidrocortisona 10 mg/m^2 sc/día repartido en 3-4 dosis. En los otros dos se pautó 5 mg de hidrocortisona antes del ejercicio físico. En todos 20 mg/m^2 sc/día en caso de infección. En todos ha remitido la sintomatología clínica.

Comentario. Nuestros resultados sugieren que el déficit aislado de ACTH puede ser parcial y ponerse de manifiesto ante un estrés. La presentación clínica va desde el shock multiorgánico hasta una discreta astenia, intolerancia al ejercicio, cuadros sincopales recurrentes y crisis de diaforésis. El test de ayuno evidencia un déficit de movilización de alfa alanina como signo de una neoglucogenesis insuficiente con respuesta aplanada del cortisol y la ACTH. La buena respuesta clínica, con completa desaparición de los síntomas tras tratamiento con hidrocortisona confirma el diagnóstico.

Nuestro agradecimiento al Servei de documentació clínica i arxiu. Hospital Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.