Aspectos actuales de la obesidad

E. Borrajo

Catedrático de Pediatría. Jefe del Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia.

(An Esp Pediatr 2002; 56 [Supl 4]: 1-11)

INTRODUCCIÓN

De manera simplista puede definirse la obesidad como un incremento significativo del peso ideal, entendiendo como tal el que maximiza la expectativa de vida (Metropolitan Life Insurance)[1]. Las modificaciones del peso significan, en última instancia, modificaciones del depósito graso, que fisiológicamente representa el 15-25% del peso corporal.

Aunque el papel de la herencia, en la génesis de la obesidad había sido enfatizado por muchos autores, es a partir de los trabajos sucesivos de grupos investigadores daneses, estudiando gemelos univitelinos viviendo en ambientes separados[2], o gemelos idénticos sobrealimentados experimentalmente[3], los que han comprobado su importancia. La herencia determinaría el *set point* individual del contenido graso, el cual supondría del 65 al 75% de la tendencia heredada hacia la obesidad. Todo ello tendería a mantener la estabilidad en el peso de cada individuo, evitando fluctuaciones y explicaría los dudosos resultados del tratamiento dietético. De ahí el cínico comentario de Stunkard, "la mayor parte de las personas obesas no se tratan su obesidad. De aquellos que se tratan, la mayor parte no perderá peso, y de los que pierden peso la mayor parte volverá a recuperarlo"[4]. Un estudio retrospectivo de las publicaciones en los últimos 70 años, llega a la conclusión de que a los 5 años el 90-95% de los individuos ha recuperado el peso inicial[5].

Sin embargo, mientras el déficit de un solo elemento en el circuito catabólico conduce a una acusada obesidad, en el circuito anabólico existen varios sistemas redundantes, lo cual supone mecanismos defensivos ancestrales para luchar contra la escasez de alimentos, cuya expresión práctica es el denominado "genotipo ahorrador" de energía. Pero si esta herencia tiene un papel decisivo, son los factores ambientales los que la actualizan. El ejemplo más notable, es lo ocurrido con los indios Pima, debido a cambios bruscos, alimentarios y culturales –el estilo de vida–, la prevalencia de la obesidad se ha incrementado de forma "epidémica". Incluso las preferencias alimentarias, tendrían una cierta base genética[6]. Finalmente, el estilo de vida de los padres también determina el mayor o menor ejercicio de los hijos, de forma que la inactividad de uno de ellos es un fuerte predictor del sedentarismo de los hijos[7].

Con fines puramente expositivos, pues los diferentes mecanismos patogénicos se interrelacionan y superponen, su estudio se divide en tres apartados:

1. Mecanismos homeostáticos que tienden a mantener las reservas energéticas estables: a) a largo plazo (peso estable), señales biológicas de adiposidad, y que relacionan el adipocito con los núcleos hipotalámicos, y *b)* a corto plazo (regulación del principio y fin de una ingesta individual), señales procedentes de estímulos mecánicos y químicos del aparato digestivo, actuando, básicamente sobre el núcleo del tracto solitario.

2. Mecanismos que regulan el paso de energía química a física, metabolismo energético. La fosforilización oxidativa, y recarga del ATP.

3. Finalmente, *mecanismos celulares que regulan la propia creación de los depósitos grasos.* La adipocitogénesis, control del número y tamaño de los adipocitos, y la lipogénesis/lipólisis, recambio de sus depósitos de triacilglicerol.

El conocimiento de las moléculas implicadas en todos estos circuitos de regulación se incrementa constantemente, de forma que en la base de datos de Medline se recogen, desde el pasado año 4.181 artículos relacionados con la patogenia de la obesidad.

MECANISMOS HOMEOSTÁTICOS QUE TIENDEN A MANTENER LAS RESERVAS ENERGÉTICAS ESTABLES. SEÑALES DE ADIPOSIDAD

Estas señales parten del propio tejido adiposo. El modelo de regulación energética ya fue propuesto por Kennedy en 1953[8], con su teoría "lipostática". La masa grasa regularía, mediante señales aferentes al hipotálamo, la cuantía de este depósito para mantenerlo estable (adipostato) a través de vías efectoras. Añadiendo los nombres de los distintos componentes, ahora conocidos, a este esquema, resulta plenamente actual: señales aferentes, leptina e insulina, centro controlador el hipotálamo (núcleos *arcuatus* y paraventricular, y áreas lateral y perifornical), y señales eferentes, anabólicas (*neuropéptido Y*, NPY, y *Agouty related-protein*, AGRP), y catabólicas (*proopiomelanocortina*,

POMC, y el *Cocain and Amphetamine Related Transcript*, CART).

Señales aferentes de "adiposidad": insulina y leptina

La insulina, fue la primera señal implicada en la regulación del peso. Cuando se describió la leptina o proteína ob ("leptos" = delgado), fue reconocida como candidato a la segunda señal de adiposidad, aunque por su importancia es actualmente la primera. Su carencia en el ratón leptin-deficiente *(ob/ob)* conduce a hiperfagia, obesidad, diabetes e infertilidad. Ambas hormonas circulan en plasma en cantidades proporcionales a la masa grasa (correlación de 0,9 para la leptina), y tienen receptores en SNC, sintetizados por neuronas que regulan el balance energético.

La leptina se sintetiza por el gen *ob* o gen *lep* que se expresa fundamentalmente en grasa blanca. Actúa como una señal "adipostática" negativa, es decir, frena el apetito. La hiperfagia diabética puede ser debida al déficit de insulina, leptina o ambos, pero en el ratón con diabetes incontrolada la perfusión de leptina frena la hiperfagia, lo que parece demostrar que para la regulación del apetito la leptina es más crucial.

En el año 1997 Montagne et al[9], describieron un déficit congénito de leptina en dos niños consanguíneos, y Farooqi et al[10], comprobaron la buena respuesta al tratamiento con leptina. También se ha mostrado efectiva en individuos delgados u obesos, con fenotipo de leptina normal, y con pérdida de peso dosis-dependiente[11]. En la especie humana es una forma de obesidad monogénica muy poco frecuente, habiéndose descrito pocos casos más[12].

La leptina ejerce su acción, fundamentalmente, a nivel central, como se demuestra por el hecho de que el tratamiento a dosis bajas, con leptina pegilada (PEG-OB), modifica selectivamente el apetito sin producir cambios en el gasto energético[13]. No obstante, el fenómeno habitual en la obesidad humana y murina no es el déficit, sino la hiperleptinemia, lo que parece traducir leptin-resistencia. Se ha demostrado que el IMC y el sexo predicen el 63% de la varianza de leptina plasmática. Los individuos extremadamente obesos tienen una fuerte asociación con la leptin-resistencia, rasgo que es heredable[14].

Centros hipotalámicos reguladores

Las señales periféricas de saciedad, deben llegar a las neuronas hipotalámicas para ejercer su acción.

Barrera hematoencefálica

Existen modelos animales con alteraciones en el transporte de la leptina (ratón NZO o ratón obeso de Nueva Zelanda). En la especie humana esta posibilidad viene sugerida por el hecho de que sus niveles en LCR, en el obeso, son inferiores a los plasmáticos. La inyección intracerebral en rata obesa y diabética de un adenovirus vector del gen *ob*, baja drásticamente los niveles de leptina plasmática, lo que apoya la idea de una dificultad para el paso de la leptina al cerebro[15].

Receptor de la leptina

El gen *db* sintetiza dos tipos de receptores el OB-Rb isoforma larga, variante activa que se expresa ampliamente en el hipotálamo, y una subforma corta el OB-Ra, que se expresa en plexos coroideos, y que pudiera intervenir en el transporte de la leptina al fluido intersticial. El ratón *db/db*, y la rata *fa/fa* (rata Zucker) con una alteración en el gen *db* son hiperleptinémicos por leptin-resistencia y fenotípicamente similares a los leptin-deficientes. Clement et al describieron en 1998 una familia de obesos por anomalías en este receptor[16], pero, realmente, las obesidades humanas por anomalía monogénica (salvo, quizá, las mutaciones del MC-4 R, relativamente frecuentes), son excepcionales.

Neuropéptidos efectores de las señales de adiposidad

La leptina interactúa con vías neuronales hipotalámicas que tienen efectos antagónicos sobre la homeostasis energética: La "vía anabólica", promueve el ingreso alimentario y disminuye el gasto energético, mientras que la activación de la "vía catabólica" produce exactamente los efectos opuestos. El resultado neto de la acción mantenida de la leptina sobre el cerebro es la anorexia y la pérdida de peso, solamente en situaciones de ayuno o pérdida de peso ocurre lo contrario. En el hipotálamo, existen una variedad de neuronas que expresan neuropéptidos que afectan a la regulación de la ingesta alimentaria y el gasto energético.

Neuronas de primer orden, leptin-sensibles. Núcleo arcuatus

El punto donde se inicia la transducción de la señal de leptina y que posee, al menos, dos clases de poblaciones neuronales: *a)* una co-expresa el *NPY* y el *AGRP*, potentes orexiantes, inhibidos por la leptina, *b)* y otra, adyacente, que co-expresan *POMC*, [prohormona del "α-melanocite-stimulating-hormone" (α-MSH)] y *CART*, anorexiantes, estimuladas por la leptina. Este mecanismo regulador actúa sobre la ingesta alimentaria y el gasto energético, en orden a mantener la masa adiposa estable.

Vía anabólica, orexígena. El neuropéptido *Y*, promueve hiperfagia y disminuye el gasto energético. La leptina y la insulina inhiben la expresión del neuropéptido Y, con lo cual cesa su acción, disminuyendo el apetito y aumentando el gasto energético. Aunque se han descrito diferentes receptores del NPY su efecto se debe, principalmente al estímulo de receptores Y-1. Inyectado, antagonista selectivo del receptor Y-1, el *J-115814*, se suprime apetito, solamente, en ratones con este receptor normal (Y1-[+/+]), y en los Y-5(–/–), mientras no lo hace en los Y-1(–/–)[17].

La proteína *AGRP (Agouti Related Peptide)*. Hay diferentes mutaciones dominantes en ratones que producen la so-

breexpresión ectópica de la proteína Agouti (AGP), y, como antagonista endógeno de los receptores de melanocortinas, compite con de *α-MSH* (melanocyte-stimulating-hormone), lo que produce un fenotipo con pelo amarillo, obesidad y diabetes de comienzo adulto, aumento del crecimiento lineal e incremento de la susceptibilidad a tumores. La despigmentación se produce al ligarse a los receptores MC1 cutáneos, y la obesidad por competir con los receptores hipotalámicos MC4, inhibiendo la acción anorexiante de las melanocortinas, lo que conduce a la hiperfagia. Mientras el péptido agouti, fisiológicamente, no se expresa en el cerebro, el AGRP, se expresa con altos niveles en el núcleo *arcuatus* del ratón y del hombre, y en la mismas neuronas que expresan NPY (neuronas AGRP/NPY). Esta co-expresión en la misma neurona supone un incremento del *feed-back* de la leptina: Disminuye la señal orexigénica del NPY, y aumenta la acción anorexiante del péptido AGRP, al competir a nivel de receptor con la *α-MSH*. Aunque el neuropéptido Y, es la molécula orexígena más potente, el AGRP tiene una duración mucho más persistente. El gen de la hAGRP (humana), se ha clonado recientemente[18]. La proteína agouti (AGP), en el hombre está limitada al tejido adiposo. Estudios en ratones transgénicos agouti *(aP2-agouti)*, diabéticos y ligeramente obesos, hacen suponer que su acción se efectúa en el mismo adipocito activando directamente la vía del PPAR-γ[19]. Los niveles circulantes de AGRP se hallan incrementados en los obesos por lo que puede jugar un papel en su patogenia.

Vía catabólica. Anorexígena: Está representada por el grupo de neuronas que en el núcleo *arcuatus* coexpresan *POMC/CART*, moléculas catabólicas. Responden a la leptina, incrementando su expresión a la par que disminuye la de NPY/AGRP.

La proopiomelanocortina (POMC) es un propéptido precursor, que en su procesado postraslacional da origen a múltiples hormonas y neurotransmisores (ACTH, proinsulina, etc.). En el hipotálamo, tras la acción de la proconvertasa *(PC-1 y PC-2)* liberan α-MSH y β-endorfina. La hiperfagia del déficit de leptina se debe en parte a la ausencia de inducción de α-MSH, inhibidor del apetito, mientras su acción sobre el MB es menos clara.

Receptores de melanocortina MCR-3 y MCR-4. Pertenecen a la superfamilia de receptores con 7 dominios transmembrana ligados a una proteína G. La *α-MSH*, es el principal agonista de dos isoformas de receptores, *MC3R* y *MC4R*. La complejidad se incrementa con el *AGRP*, antagonista fisiológico de los mismos receptores.

Las mutaciones del gen de la *POMC* o de la proconvertasa C-1, junto a la obesidad, presentan un cuadro más complejo (insuficiencia suprarrenal, pelo rojo, hiper-proinsulinemia, alteraciones gonadales, etc.), mientras que en el déficit de lo MC4R, la obesidad es "pura", sin otros síntomas[20]. Por otra parte, es quizá la única forma obesidad monogénica relativamente frecuente (4% de las obesidades mórbidas)[21], habiéndose identificado, también, diferentes mutaciones en niños obesos[22].

El papel de los *MC3R* está mucho menos estudiado que los MC4R, pero su acción parece más periférica que central[23], por ello en los ratones dobles mutantes *(MC3R –/–) + (MC3R –/–)*, la obesidad es mayor, uniéndose a la excesiva ingesta, una mayor eficacia metabólica. En el hombre, parece necesario la presencia de otros alelos (herencia poligénica), para que las mutaciones de estos receptores promuevan obesidad.

CART. Es la otra molécula ligada a la vía catabólica, que se coexpresa con la POMC (neuronas POMC/CART), y que, como ella, inhibe el apetito, induciendo la expresión de *c-fos* en el núcleo *arcuatus*. Es igualmente la leptina quien estimula su expresión. Se ha descrito una mutación en un niño obeso perteneciente a una familia con obesidades importantes en 3 generaciones[24], así como polimorfismos relacionados con la obesidad[25].

Otras moléculas relacionadas con la regulación de la ingesta alimentaria que actúan a nivel del núcleo arcuatus. Se van conociendo otras sustancias que se expresan en el núcleo *arcuatus* que interrelacionan y modifican las repuestas a la leptina que hemos comentado, entre ellas tenemos:

– *GALP* (galanin-like peptide). Una nueva molécula que también se expresa en el núcleo *arcuatus*, guarda correlación positiva con la leptina y parece responder directamente a su acción[26]. por lo cual está reducida en el ayuno y en el ratón *ob/ob*. Este grupo de moléculas estarían relacionadas con la acción inmediata de la leptina, a corto plazo mediante su acción tónica integradora sobre los circuitos de interacción de una variedad de hormonas y nutrientes[27].

– *Galanina*. La galanina péptido orexigénico relacionado con otros dos moduladores de la ingesta: el NPY y la CRH. La exposición a la leptina y galanina decrece la secreción de NPY un 33% si las vías CRH están intactas. Esto demuestra que CRH y NPY participan en la regulación vía galanina y explica la baja potencia de la galanina en estimular el apetito *in vivo* comparado con el NPY[28].

– *Ghrelin*. Único ejemplo en la biología de péptido de 28 aa. unido a un ácido graso, el ácido N-octanoico, indispensable para su acción biológica. Se sintetiza en las células X/A de la submucosa gástrica, y su tasa plasmática está alrededor de 100-120 fmol. El *ghrelin* es un posible candidato como señal de una *feed-back* entre función motora gástrica, ingreso de nutrientes y SNC. Sus tasas plasmáticas guardan correlación con el estado de vaciamiento gástrico medido con técnicas no invasivas[29]. Sería una señal apetito-estimulatoria que parte desde el estómago, parecida a la motilina. Su expresión se incrementa por el ayuno y el ba-

lance energético negativo, y se regula a la baja tras la ingesta, o el balance energético positivo por ello muestra un patrón diurno con incremento preprandial y disminución posprandial[30]. Negativamente regulado por la leptina y la IL-1β, su inyección anula la anorexia inducida por este último. Posee potente actividad orexigénica, aumentando la expresión de NPY en el núcleo *arcuatus*, incrementando la ingesta alimentaria y disminuyendo el gasto energético. Por ello, el *ghrelin* forma parte de la cascada orexigénica desencadenada a partir de la leptina. A pesar de todo, los estudios en gemelos tras intervenciones alimentarias, no proporcionan evidencias de que el *Ghrelin* plasmático esté incriminado en la patogenia de la obesidad en humanos[31].

Neuronas de segundo orden. Núcleo paraventricular. Región lateral del hipotálamo y área perifornical

Existe suficiente evidencia de que las neuronas citadas del núcleo *arcuatus* se proyectan en otras regiones del hipotálamo, particularmente el núcleo paraventricular (NPV), el área lateral del hipotálamo (ALH) y el área perifornical (APF). La acción de estas moléculas afecta a su unión a receptores de alta afinidad, receptores *Y1 eY5*, para el *NPY*, y *MC4R* para el *αMSH* y el *AGRP*, que actúa como antagonista. Sus característica las hemos comentado previamente. Este grupo de neuronas, las sustancias que expresan y determinados neurotransmisores son los intermediarios que conectan la señal de la leptina con las neuronas caudales del tronco cerebral, el núcleo del tracto solitario, donde tienen lugar mecanismos autonómicos y neuroendocrinos. Allí se integran las señales mecánicas y químicas que proceden del aparato gastrointestinal que regulan el comienzo y fin de una comida, el hambre y la saciedad.

Núcleo paraventricular (NPV). Posee neuronas que expresan CRH y oxitocina *(OX)*, con efectos anorexiantes, puestos de manifiesto cuando se inyectan intraventricularmente. Estas neuronas se proyectan, sobre el tronco cerebral, sobre todo el núcleo del tracto solitario, a donde llegan, entre otras, las señales de la distensión gástrica y la CCK, la cual atenúa su capacidad para limitar el tamaño de la comida, por antagonismo con los receptores de OX[32]. Es una región crítica donde se modulan la señales relacionadas con la comida, junto a aquellas de adiposidad que proceden del tejido adiposo (fundamentalmente leptina).

Área lateral del hipotálamo y perifornical. Posee neuronas que expresan "melanin-concentrating hormone" *(MCH)* y orexinas/hipocretinas, péptidos que estimulan el ingreso alimentario, se proyectan, igualmente, sobre el núcleo del tracto solitario. El MCH es un neuropéptido, que desempeña un papel importante en el control de la conducta alimentaria y el metabolismo energético. Recientemente un receptor huérfano acoplado a la proteína G, el SLC-1/GPR24, se ha identificado como un receptor para la MCH (MCHR-1), También se ha identificado el receptor para MCH subtipo 2, también acoplado a la proteína G[33].

Señales aferentes generadas con la ingesta. Regulación inmediata de la comida

La ingesta alimentaria es intermitente, y el volumen y la composición de la comida variable. Entre sus componentes intervienen aspectos sociales, psicológicos, disponibilidad de los alimentos y estacionalidad de los mismos. Las señales de saciedad y de hambre regulan cada comida y a la larga el *set point* del peso de cada individuo, tiende a ser estable. Por su parte, 20 años después, de que Kennedy formulara su teoría del "adipostato"[8], Gibbs et al[34], proponían una teoría para explicar la regulación de la cuantía de cada comida individual, mediante la emisión de "señales de saciedad", que procedentes del tracto gastrointestinal controlaban la ingesta. Propusieron la CCK, pero hoy sabemos que son múltiples. Este esquema completa perfectamente el anterior.

Señales de saciedad

En la determinación del comienzo de la comida, influyen probablemente más los factores psicológicos, la palatalidad del alimento, etc., mientras el fin se regula por factores más fisiológicos. Quimioceptores y mecanoceptores captan señales inducidas por la presencia y la densidad energética de los alimentos en el tracto GI, que se proyectan en el núcleo del *tractus solitarius*, vía humoral y vía vago, induciendo la saciedad posprandial inmediata.

Entre las señales humorales tenemos los distintos niveles de nutrientes (glucosa, AGL, etc.) y péptidos como la enterostatina derivada de la pro-colipasa que reduce el ingreso alimentario, sobre todo de grasa, la bombesina, etc., pero sin duda la más importante y más estudiada es la colecistocinina (CCK). Sin embargo, ni la densidad energética del alimento, ni las señales hormonales a corto plazo son suficientes por sí solas para producir cambios sustanciales en el balance energético y la adiposidad corporal. Sus relaciones con el sistema de control a largo plazo leptin-dependiente, a través de la interacción con receptores de OX ya han sido comentados más arriba. Por ejemplo, los animales tratados con leptina, consumen el mismo número de comidas, pero estas son más pequeñas. A este circuito hay que añadir el péptido orexigénico gástrico, el *ghrelin*, del que ya nos hemos ocupado. La grasa y la fructosa no inducen la secreción de insulina y leptina, por ello su débil producción puede conducir a obesidad a largo plazo ante dietas ricas en estos nutrientes.

El *receptor de la CCK (CCK1R)* tiene un papel en la regulación de la ingesta calórica, se han descrito mutaciones en pacientes obesos, que disminuyen la expresión y la eficacia para estimular la vía del inositol-fosfato. Polimorfismos o mutaciones del CCK1R pueden afectar regulación de la saciedad CCK-inducida, aunque son necesarios más estudios para evaluar la importancia de este factor[35]. Las ratas OLEFT

(Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty), se han utilizado como modelo para alguno de estos estudios. Carecen de receptores CCK-A, y son obesas, diabéticas e hiperfágicas.

Los *neurotransmisores (serotonina 5-HTA, dopamina DA y noradrenalina NA)* tienen un papel decisivo en las sinapsis de todo el sistema nervioso. Actuando sobre ellos se puede modular la respuesta alimentaria (p. ej., la sibutramina).

Mediadores eferentes

Son, fundamentalmente los glucocorticoides y el sistema simpático autónomo.

Los glucocorticoides son componente clave del sistema eferente. Incrementan la ingesta y, en su ausencia, la leptin-deficiencia, o las lesiones del núcleo ventromedial del hipotálamo, no causan obesidad.

El sistema simpático adrenérgico, activa los tejidos termogénicos vía *receptores 3-β-adrenérgicos*, modificando la calorigénesis, lo que lleva a mayor gasto energético.

Respecto a los receptores 3-β-adrenérgicos, a principios de los 80 se describe un receptor beta-adrenérgico "atípico", el *β*-(3)-adrenorreceptor *(β-(3)-AR)*. Los agonistas estimulan la lipólisis, la oxidación grasa, el gasto energético y la acción de la insulina. Su clonación ha permitido desarrollar nuevos compuestos para posible uso terapéutico, más potentes y selectivos que los actuales como los de la serie del *(4-piperidin-1-yl)fenil-amidas*[36]. Su acción, no sólo es aumentar la lipólisis y/o la termogénesis, sino que interfieren la formación del adipocito a través de una disminución de la expresión del PPAR-γ, receptores retinoides, y la unión de los AGL a la proteína aP2[37].

La mutación del gen β-(3) AR,Trp(64)Ag, fue descrita en 1995 en los indios Pima. Posteriormente, Inukai et al la describe en pacientes con obesidad, hiperinsulinemia, hipertensión y grasa preperitoneal[38]. Otro trabajo, en población alemana, no encuentra mayor frecuencia de esta mutación entre los diabéticos que en la población control[39].

El otro componente del balance energético: el gasto energético

Los componentes del gasto energético son:

1. *El gasto energético obligatorio* (requerido para funcionamiento de células y órganos), "metabolismo basal". Representa el 70 % del gasto energético, incluye el coste obligatorio energético de las funciones celulares: gradientes iónicos, síntesis proteica, etc. Depende de la ingesta alimentaria ("acción dinámico específica") y de la exposición al frío.
2. *Actividad física* (variable), *crecimiento* (en la infancia) y *termogénesis adaptativa*. Se considera que las UCP tienen un papel fundamental en la termogénesis.

Si el balance entre el ingreso de energía y el gasto energético total es positivo, el individuo incrementará sus depósitos grasos (primer principio de la termodinámica o de Joule). Es obvio que la termogénesis adaptativa no es igual para todos los individuos, se trata del cumplimiento del segundo principio de la termodinámica o principio de Carnot: aumento de la entropía del sistema en toda transformación energética, en forma de calor no recuperable. Esto tiene lugar en la mitocondria, donde el alimento se convierte en dióxido de carbono, agua y ATP (fosforilización oxidativa), reacción exotérmica, que genera más o menos calor, lo que significa que la renovación del ATP, puede ser más o menos eficiente.

Una mejor utilización de la energía sería uno de los componentes del denominado "genotipo ahorrador" *(thrifty genotype)*, sobre el que puede actuar de forma negativa el progreso[40], o con los denominados por Prentice "pueblos cruzadores de mares", como ha ocurrido con la selección de este genotipo, en los negros americanos descendientes de los esclavos traídos de África[41].

Proteínas desacopladoras

El descubrimiento de las "proteínas desacopladoras" *(uncoupling protein)*, UCP-1-2-3 y las últimas descubiertas la UCP4 y UCP5, han supuesto un gran avance en el conocimiento de los mecanismos de la utilización energética y la termogénesis. En las células eucariotas el ATP se regenera por la foforilización oxidativa en la mitocondria, donde la cadena respiratoria crea un gradiente electroquímico de protones a ambos lados de la membrana. Este gradiente la utiliza la *ATP-sintasa* para fosforilizar el ADP y convertirlo en ATP. El acoplamiento ADP/respiración es sólo parcial ya que la proteína desacopladora, causa reentrada de los protones al interior de la matriz y abole el gradiente electroquímico de protones desacoplando la síntesis de ATP. La energía liberada producida por los movimiento exotérmicos de protones se disipa en forma de calor. El rendimiento neto en ATP es: para los hidratos de carbono del 75 %, la grasa del 90 % y las proteínas del 55 %[42].

La UCP1, se expresa de forma específica en la grasa bru o parda, altamente termogénica (fundamental en el recién nacido en su lucha contra el enfriamiento). El ratón KO para el gen *UCP1* desarrolla hipotermia, demostrando el importante papel que tiene en la termogénesis tras exposición al frío, mientras el ratón transgénico con sobreexpresión de UCP1, tiene reducida la masa grasa. Pero en humanos, la grasa bru sólo es importante en el neonato, por ello la UCP1 parece tener escaso papel en el adulto, que apenas tiene grasa parda.

La UCP2 también se expresa en la grasa parda y en otros tejidos y células, incluidos monocitos y macrófagos. El ratón UCP2 KO no es obeso, muestra buena tolerancia al ejercicio, y la termogénesis frío inducida es normal. Sin embargo, se han obtenido con estos ratones, más recientemente, resultados contradictorios, pues reducen masa grasa a pesar de incrementar la ingesta alimentaria. Hacen falta más estudios[43].

La UCP3 se expresa predominantemente en músculo regula la acción termógena de las hormonas tiroideas (que se han intentado utilizar como tratamiento de la obesidad, apoyado en este mecanismo). La tiroxina incrementa su síntesis (y también UCP2). El músculo esquelético es importante lugar para regular la termogénesis, después del período neonatal, donde la disipación del gradiente de protones mitocondriales puede alcanzar hasta el 50% de la tasa metabólica en reposo[44]. El gen *UCP3* está localizado en c11q13, y el de UCP2 a continuación a sólo 7 kb. Presenta dos diferentes transcripciones, un forma larga UCP3L (312 aa) y otra corta UCP3S (275 aa).

Parece que la entrada de substratos en el músculo, como lípidos y glucosa, regularía su expresión y con ello la termogénesis. Los AGL o los acil-CoA, intracelulares, pueden ser los más importantes reguladores del UCP3 muscular, a través del PPAR-γ, regulado, a su vez, por el metabolismo lipídico[45]. Igualmente, la entrada de glucosa en el músculo determinaría la síntesis de UCP3. En el ratón el ejercicio que consume ATP, necesita ácidos grasos y glucosa para aporte energético, tras el mismo se incrementa 14-18 veces la cantidad de UCP3[46]. A pesar de todo, no está claro si la UCP3 tiene un importante papel en la termogénesis. En ratas obesas Zucker (fa/fa) y Wistar comparadas con controles tiene respectivamente un 41 y un 76% menos de UCP3 en sus músculos.

Recientemente se han incluido dos nuevas proteínas transportadoras de aniones mitocondriales, que pertenecen a un grupo distinto de las anteriores la UCP4, que se expresa exclusivamente en cerebro y la UCP5 (también BMCP1), que se expresa en diferentes tejidos pero sobre todo cerebro y testículo. Su expresión se modifica por el ayuno, disminuyendo, y aumentando con la dieta rica en grasa, por lo que parece intervienen en la termorregulación tejido específica (sí en el hígado y no en el cerebro), y adaptada a los cambios nutricionales[47].

Referente a la genética, un polimorfismo muy común G/A, en la región del promotor del UCP2, está asociado a una disminución del riesgo de obesidad en humanos de edad media[48]. Sin embargo el estudio de los polimorfismos y mutaciones en los genes de *UCP1*, *UCP2*, *UCP3* no está asociado a alteraciones importantes del peso corporal[49].

Mutaciones y polimorfismos del gen *UCP3* se han detectado en pacientes con obesidades importantes[50] y Schrauwen et al, encuentran entre los indios Pima correlación negativa en músculo entre IMC y expresión de *UCP3*[51]. Sin embargo, en otros trabajos, no se han encontrado diferencias en la cantidad de UCP3 entre obesos y delgados, por lo que el papel de la UCP3 en el gasto energético y en la obesidad ha sido controvertido.

PAPEL METABÓLICO DEL ADIPOCITO. ADIPOCITOGÉNESIS: MULTIPLICACIÓN Y MADURACIÓN DE LOS ADIPOCITOS.

LIPOGÉNESIS

Papel metabólico del adipocito

La propia célula adiposa tiene un papel decisivo en el balance energético. La leptina, segregada por el adipocito, regula la masa grasa a través, fundamentalmente, del NPY y el α-MSH, pero de la presencia de receptores de leptina en tejidos periféricos se dedujo que jugaba otros muchos papeles (sistema reproductor, hematopoyético, etc.), y a la par que se amplían estos conocimientos, la lista de proteínas activas producidas por el adipocito, aumenta constantemente. Hoy en día cabe considerar al tejido adiposo como un importante órgano endocrino. Algunas de estas proteínas son citocinas inflamatorias *(TNF-α, IL-6, Macrophague migration inhibitory factor [MIF])*, otras tienen un papel en el metabolismo lipídico, o de los hidratos de carbono (adiponectina, resistina, lipina, perilipina), otras están implicadas en la hemostasia (*plasminogen activator inhibitor-1* [PAI-1]), en la tensión arterial (angiotensinógeno, enzima conversora de la angiotensina [ECA]), angiotensina II, y receptores de angiotensina), o con el sistema complemento *(acylation-stimulation-protein (ASP), Acrp30/AdipoQ)*. Su acción puede ser auto, para o endocrina, pero, en definitiva, son sustancias relacionadas con la *génesis* de la obesidad o con sus consecuencias: el *TNF-α*, la *IL-6*, la resistina, están implicadas en la insulín-resistencia y la ateroesclerosis, el PAI-1 está relacionado con la trombogénesis, los componentes del sistema renina-angiotensina con la hipertensión, etc.

Como la lista actual es amplísima, comentaremos brevemente las más importantes.

Últimamente las *citocinas* aparecen como moduladores fundamentales del tejido adiposo. Las proteínas relacionadas con el sistema inmunitario incluyen la adipsina, la *acylation-stimulation protein"* (ASP), *adipocite complement-related protein (Acrp30/AdipoQ)*, tumor de necrosis factor α (TNF-α), *interleucina-6 (IL-6)* y el *MIF*. Otros productos con acción inmunológica incluyen componentes del sistema complemento y el "factor estimulante de colonias de macrófagos".

Los adipocitos, preadipocitos y otras células, pueden sintetizar *TNF-α*, y varias interleucinas, sobre todo la IL-1β y la IL-6. El TNF-α y la IL-6 están moderadamente elevados en los obesos. Ambos inhiben la lipoproteín-lipasa, por su parte el TNF-α estimula la lipasa hormono-sensible, e induce la expresión de UCP. También regula a la baja la captación de glucosa insulín-estimulada, vía efecto sobre el transportador de la glucosa-4, la autofosforilización del receptor de insulina y el insulín-receptor sustrato-1. Todos estos efectos tienden a reducir la acumulación de lípidos en el tejido adiposo. Otras acciones parecen más "tróficas", e incluyen la inducción de apoptosis, regulación del tamaño celular e inducción de la desdiferenciación (esto último afecta a la reducción de la PPAR-γ). Las citocinas son potentes estimuladores y represores de otras citoci-

nas, además de modular otros sistemas regulatorios. Un ejemplo de esto último incluye los efectos sobre la secreción de leptina (probablemente estimulación seguido de inhibición), así como la reducción de la expresión del β-3-AR.

Lo que todavía no está claro es cual de las citocinas derivadas del tejido adiposo actúa como regulador remoto, es decir hormonal. Parece que la IL-6, junto a la leptina (estructuralmente es una citocina), desempeñarían esta acción, y no el TNF-α, que sin embargo, posee una acción reguladora, autocrina y paracrina, mucho más poderosa que las anteriores sobre el tejido adiposo. Corroborando esta opinión existe la observación de que el ratón IL6–/–, que no expresa IL-6, desarrolla obesidad en la madurez, que revierte al inyectar IL-6 intraventricularmente, pero no periféricamente, luego su acción es central[52]. A mayor abundamiento la administración prenatal de IL-6 a ratas produce a incremento posnatal de depósitos grasos, lo que indica que induce programaciones de la regulación neuroendocrina con influencia en la vida posnatal[53].

La importancia del sistema inmunitario sobre el balance energético global proporciona un punto de unión entre citocinas proinflamatorias y tejido adiposo. Hasta el punto de que la elevación de todas estas sustancias en la obesidad (proteína-c reactiva, TNF-α, IL-6, etc.), ha llevado a considerarla, por sus efectos, como una enfermedad inflamatoria sistémica de bajo grado, lo que en opinión de ciertos autores explicaría el beneficioso efecto de la lactancia natural, rica en LCPUFA's (inhibidores de la producción de citocinas proinflamatorias), para prevenir la obesidad del lactante, aconsejando prolongar la ablactación hasta la edad de 1 año[54].

Otras proteínas relacionadas con el sistema inmunitario

Acylation-Stimulation protein (ASP) se genera por la interacción del factor D del complemento (idéntico a la adipsina), el factor B y el C3 del complemento, todos ellos componentes de su vía alternativa. Actúa como una señal paracrina que incrementa la eficacia de la síntesis de triacilglicerol, lo que conlleva un aclaración rápida posprandial de lípidos. El ratón KO para esta proteína conduce a una reducción de la grasa corporal, resistencia a la obesidad, e incremento de la sensibilidad a la insulina. Su principal regulador parecen ser los quilomicrones, procedentes de la grasa de la dieta.

El *Acrp30/AdipoQ*, posee secuencias homólogas con el C1q, primer componente de la vía de activación clásica del complemento. Como la adipsina, es abundante en suero normal y su secreción se incrementa por la insulina. Esto sugiere que pudiera funcionar como una molécula señal del adipocito, y regular de algún modo la homeostasis energética.

La adiponectina (ApN) es una proteína adipocito-derivada (adipocitocina), importante insulín-sensibilizante, la cual es regulada a la baja en la resistencia insulínica y en la obesidad, por lo que en los estados adiponectin-deficientes mejora la sensibilidad insulínica. Parece decisiva en la patogenia del síndrome metabólico. El gen que los sintetiza se expresa en las membranas celulares del adipocito (apM1). Y es regulado a la baja reversiblemente por la insulina, y el TNF-α[55].

La producción de adiponectina se estimula por los agonistas del PPAR-γ, quizá el efecto de la mejoría de estos compuestos sobre la insulín-resistencia se deba a esta acción. La adiponectina posee propiedades putativas antiaterogénicas y antiinflamatorias, sobre los componentes celulares de la pared vascular. La reducción del peso corporal eleva los niveles de ApN en plasma (adipocitocina protectora). El tratamiento de adipocitos con TNF-α incrementa la secreción de Macrophague Migration Inhibitory Factor *(MIF)*, otra citocina proinflamatoria, que puede mediar en la mencionada insulín-resistencia inducida por el TNF-α.

Proteínas relacionadas con la función vascular

El tejido adiposo contiene todos los componentes principales del sistema renina-angiotensina: angiotensinógeno, enzima conversora de la angiotensina (ECA), angiotensina II, y receptores de angiotensina, la escisión de los productos del angiotensinógeno se ha implicado en el crecimiento del tejido adiposo debido a la estimulación de las *prostaciclina*s producidas por el adipocito maduro, promoviendo, por mecanismo autocrino y paracrino, la diferenciación del adipocito.

La angiotensina II incrementa la lipogénesis tanto en adipocitos humanos como en cultivo de adipocitos.

PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1). Es un inhibidor específico del activador del plasminógeno, puede ser el regulador fundamental de la activación del plasminógeno *in vivo*. Su fuente principal son las células de estroma del tejido adiposo humano, sobre todo visceral. El PAI-1 está elevado en los sujetos insulín-resistentes, habiéndose demostrado niveles más altos de PAI-1 en grasa omental que en la subcutánea, lo que representa riesgo incrementado de aterotrombosis[56].

Proteínas inhibidoras de las señales de citocinas relacionadas con feed-back *negativos*

SOCS-3 (suppressor of cytokine signaling)

La expresión de SOCS-3 se halla aumentada en tejido adiposo del ratón obeso, pero no en su hígado ni músculo. La insulina y el TNF-α, elevados en la obesidad, inducen la expresión de SOCS-3 en el ratón. La insulina induce una expresión transitoria de SOCS-3 en hígado, músculo y tejido adiposo, mientras, el TNF-α, induce una sostenida expresión de SOCS-3, esencialmente en tejido adiposo. Por otra parte, el ratón transgénico *ob/ob* y con ausencia de receptores TNF, tiene una acusada disminución de la expresión de SOCS-3 en tejido adiposo, comparado con ratón *ob/ob*, lo cual evidencia la importancia de esta citocina en la expresión de SOCS-3 en la obesidad. Como el SOCS-3 se presenta como un gen diana para TNF-α. que está elevado

durante la obesidad, y como el SOCS-3 antagoniza la fosforilización insulín-inducida, se sugiere la importancia de este factor en el desarrollo de la insulín-resistencia[57]. Por otra parte, a pesar de una significativa ganancia de peso por dieta rica en grasa, asociada a un incremento importante de la leptina circulante, los niveles de SOCS-3 no se alteran, en contraste con la administración exógena de leptina que induce un incremento muy notable de SOCS-3. Se concluye que un ingreso colórico alto no es suficiente para provocar supresión de las señales de leptina vía este factor en animales sin predisposición genética a la obesidad[58].

Resistina. Tiene una acción paracrina, junto al TNF-α, atenuando los efectos anabólicos de la insulina, pero con mecanismos de acción todavía sujetos a controversia, dados los resultados contradictorios en los escasos estudios todavía realizados. Es un péptido segregado específicamente por los adipocitos, antagónico de la acción de la insulina, en el ratón, elemento de unión entre obesidad y diabetes tipo 2. En este animal, el tratamiento con resistina recombinante empeora la tolerancia a la glucosa y la acción de la insulina en la obesidad dieta inducida, mientras que el uso de anticuerpos antirresistina mejora ambas cosas[59].

Sin embargo en el hombre apenas se expresa en adipocitos maduros, mientras se expresa de forma importante en los peradipocitos, su regulación a la baja coincide la diferenciación adipogénica, además no hay correlación con la insulín-resistencia, por lo que la expresión de la resistina en el tejido adiposo no tiene gran papel en esta insulín-resistencia en el humano[60]. A las mismas conclusiones se llega cuando se estudia la expresión de la resistina/Fizz3 murina, que guarda relación con obesidad, insulín-resistencia y PPAR-γ, pero cuyos resultados no son trasladables a los humanos[61].

Incluso si los niveles elevados de la resistina, segregada por los adipocitos, se ha propuesto como causa de insulín-resistencia y punto de unión entre obesidad y diabetes tipo 2, hay trabajos que demuestran que su expresión está significativamente disminuida en tejido adiposo blanco de diferentes modelos murinos de obesidad (ob/ob, db/db, tub/tub). Además en respuesta a diferentes clases de antidiabéticos agonistas del PPAR-γ, la expresión de resistina se incrementa, lo que demuestran que la obesidad experimental en roedores está asociada a un severo defecto de expresión de resistina, y que la disminución de esta expresión no se requiere para la acción antidiabética de los agonistas del PPAR-γ[62].

Proteínas del adipocito, relacionadas con la adipogénesis

Perilipina A. Codificada por el gen *Plin*, es una proteína adipocítica que modula la actividad de la lipasa hormono-sensible (HSL). El ratón plin –/–, consume más alimento que los controles, pero su peso es normal y sus adipocitos blancos son un 62% menores, y muestran una lipólisis basal elevada[63]. La introducción de alelos Plin –/– en ratón leptina db/db revierte la obesidad al incrementar la tasa metabólica. Por ello medicaciones que inactiven la perilipina pueden ser útiles como medicaciones antiobesidad[64].

En definitiva, la lipólisis fue 5 veces más lenta en la células cargadas de lípidos que expresan perilipina, por ello almacenan 6-30 veces más triacilglicerol que las células control. No inhibe la HSL, sino que estabiliza la grasa debido a que forma una barrera que reduce el acceso de lipasas solubles a los depósitos de lípidos. Por ello su papel es fundamental en la regulación de estos depósitos.

Lipina. Nueva familia de proteínas nucleares con tres miembros de momento en mamíferos, pero con homólogos en especies tan distantes como las levaduras, se requiere para un desarrollo normal del tejido graso, sus mutaciones gen candidato para la lipodistrofia[65].

Adipocitogénesis: multiplicación y maduración de los adipocitos

El crecimiento del tejido adiposo supone aumento del tamaño y número de los adipocitos, habiendo siendo objeto de investigación en los últimos 20 años, y más particularmente en los años recientes. Fue la base de la clasificación de obesidad por "hipertrofia" y por "hiperplasia".

Diferenciación del adipocito

La *stem cell* mesenquimatosa puede diferenciarse en adipocitos, condrocitos, osteoblastos y miocitos. En el hombre, el número y tamaño de los adipocitos se incrementa tras el nacimiento, aunque la capacidad para diferenciarse en nuevas células persiste de por vida. En la rata se ha demostrado que el número de adipocitos se incrementa notablemente con la alimentación rica en hidratos de carbono, pero en los humanos no se conoce exactamente la influencia de la alimentación a este respecto.

El preadipocito pasa por diferentes fases hasta llegar al adipocito maduro[66]:

A. *Detención del crecimiento. Condición necesaria para que se inicie la diferenciación*. Dos factores, el *PPAR-γ y C/EBP-α*, se ha demostrado que transactivan genes específicos del adipocito que conducen al cese del crecimiento y al inicio de la diferenciación.

B. *Expansión clonal.* Los preadipocitos deben recibir una combinación apropiada de señales mitogénicas y adipogénicas que continúan a través de las siguientes etapas de la diferenciación, en la que intervienen una serie de genes, *growth arrest specific (gas)*.

C. *Etapas precoces en la expresión genética*. La expresión de mRNA (LPL), se ha citado a menudo como signo precoz de diferenciación, pero, no es un marcador específico de la madurez del tejido adiposo. Al menos dos familias de factores de transcripción se inducen durante el período temprano de madurez:

Familia PPARs (peroxisome proliferator-activated receptor). Pertenecen a la familia de receptores nucleares tipo II y forman heterodímeros con el receptor retinoide X (RXR). Se activan por muy variados componentes (tiazolidinedionas, clofibrato, etc.). El PPAR-γ es un factor de transcripción específico del adipocito, se expresa mínimamente en el pre-adipocito, y se incrementa rápidamente tras la diferenciación, siendo máximo en el adipocito maduro.

La activación suprafisiológica mediante tiazolidinedionas reduce la insulín-resistencia pero incrementa la obesidad, mientras una reducción moderada de la actividad en el ratón o el hombre, mediante un antagonista de el PPAR-γ o del RXR previene la insulín-resistencia y al mismo tiempo la obesidad través de un incremento de leptina y adiponectina. Paradójicamente, *una severa reducción del* PPAR-γ depleciona marcadamente el tejido adiposo blanco, por lo que disminuye la leptina y adiponectina, conduciendo a un incremento de AGL e insulín-resistencia.

Familia C/EBP (CCAAT/enhancer binding protein). Es requerido y es suficiente para iniciar la diferenciación. Las diferentes isoformas C/EBPα, β, δ tienen un patrón de expresión temporal y espacial distinto durante la diferenciación del adipocito.

Durante la diferenciación el adipocito adquiere su forma esférica, lo cual no se debe al progresivo cúmulo de TG sino a cambios importantes estructurales del citoesqueleto y de la matriz pericelular.

D. *Últimos eventos y diferenciación terminal*. En esta fase los adipocitos incrementan la lipogénesis *de novo* y adquieren sensibilidad a la insulina se multiplican por 10-100 veces las enzimas de la lipogénesis y del metabolismo de la glucosa, e incremento absoluto de receptores adrenérgicos, con disminución de los subtipos β_1 y β_2 y aumento de los *AR-*β_3.

Modulación de la diferenciación del adipocito por hormonas, citocinas y "factores de crecimiento". Hormonas y factores de crecimiento que tienen un papel en la diferenciación del adipocito actúan vía receptores específicos que trasmiten señales externas de crecimiento o diferenciación a través de una cascada de eventos intracelulares (tabla 1).

Se ha aceptado que el adipocito maduro no puede desdiferenciarse ni volver a entrar en mitosis. Sin embargo, adipocitos maduros tratados con TNF-α pueden desdiferenciarse, perder marcadores de adipocitos maduros, hacerse espiculares y entrar en mitosis.

TABLA 1. **Principales factores que intervienen en la maduración del adipocito (cultivos celulares)**

Agentes	Efectos sobre preadipocitos
Insulina	+ (Acelerada acumulación de lípidos)
Glucocorticoides	+ (Para la mayoría de los cultivos)
T3	+ (Para pocos cultivos)
Ácido retinoico	–/+ (Concentración-dependiente)
GH	+ Requerido para la mayoría
IGF-I	+ Requerido para pocos cultivos
EGF, TGF-α	– Para la mayoría
TGF-β	– Potente inhibidor
FGF	–/o no efecto
PDGF	–/+, o no efecto
IL-1, interferón-γ, TNF-α	–/o no efecto
$PGF_{2\alpha}$	– Para la mayoría
PGI_2	+ Para algunos
Fosfocolina, dibutiril-AMPc	–/+ Concentración dependiente
TPA	– Para la mayoría

IGF-I: *insulin-like growth factor-I*; EGF: *epidermal Growth-factor*; TGF: *trasforming growth factor*; FGF: *fibroblast growth factor*; PDGF: *platelet-derived growth factor*; IL-1: *interleukin-1*; TNF-α: tumor necrosis factor-α; PG: prostaglandinas; TPA: 12-*O*-tetradecanoilforbol-13 acetato.

Lipogénesis. Síntesis de triglicéridos: Acil-CoA: diacilglicerol-acil-transferasa

El almacén de triglicéridos está constantemente sometido a fenómenos de síntesis e hidrólisis (ciclos fútiles), con gasto de energía, lo cual podría influir en el balance energético final. El adipocito sintetiza proteínas que intervienen en el almacenamiento de los triglicéridos, como la perilipina, dificultando la lipólisis. En la síntesis es fundamental la diacilglicerol-acil-transferasa (Dgat), una enzima microsomial clonada en 1998[67], y que cataliza el paso final y limitante en la síntesis de triglicéridos, vía del glicerolfosfato, y que por ello es otra molécula diana en el tratamiento de la obesidad.

Para terminar, y abundando en el caudal de conocimientos que referidos a la obesidad se acumulan en los últimos tiempos sólo citaremos el último trabajo que acaba de aparecer a las hora de escribir esta revisión, relacionado con la clonación de una hembra de ratón B6C3F1, fenotipo obeso, que no se ha trasmitido a la descendencia de ratones clonados, que merece la portada del último número de la revista *Natur Medecine*[68].

BIBLIOGRAFÍA

1. Metropolitan Life Insurance. New weight standards for men and women. Stat Bull 1959; 40: 13.
2. Teasdale TW, Sorensen TI, Stunkard AJ. Genetic and early environmental components in sociodemographic influences on adult body fatness. Br Med J 1990; 300: 1615-1618.
3. Bouchard C, Tremblay A, Despreés JP et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. N Engl J Med 1990; 322: 1477-1482.
4. Stunkard AJ. New therapies for the eating disorders: Behavior modification of obesity and anorexia nervosa. Arch Gen Psychiatr 1972; 26: 391-989.
5. Ayyad C, Andersen T. Long-term efficacy of dietary treatment of obesity: A systematic review of studies published between 1931 and 1999. Obesity Rev 2000; 1: 113-120.

6. Fisher JO, Birch LL. Fat preferences and fat consumtion of 3- to 5-year old children are related to parental adiposity. J Am Diet Assoc 1995; 95: 759-764.

7. Fogelholm M, Nuutinen O, Pasanen M et al. Parent-child relationship of physical activity patterns and obesity. Int J Obes Relat Metab Disord 1999; 23: 1262-1268.

8. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. Proc R Soc Lond 1953; B140: 579-592.

9. Montagne CT, Farooqi IS, Whithead JP. Congenital leptin deficiency associated with severe early-onset obesity in humans. Nature 1997; 387: 903-908.

10. Farooqui IS, Jebb SA, Langmack G et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. N Engl J Med 1999; 341: 879-884.

11. Dagogo-Jack S. Human leptine regulation and promise pharmacotherapy. Curr Drug Targets 2001; 2: 181-195.

12. Strobel A, Issad T, Camoin L et al. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. Nat Genet 1998; 18: 213-215.

13. Westerterp-Platenga MS, Saris WH, Hukshorn CJ et al. Effects of weekly administration of pegilate recombinant human OB protein on appetite profile and energy metabolism in obese man. Am J Clin Nutr 2001; 74: 426-434.

14. Lee JH, Reed DR, Price RA. Leptin resistence is associated with extreme obesity and aggregates in families. Int Obes Relat Metab Disord 2001; 25: 1471-1473.

15. Campfield L, Smith F, Gulsez Y et al. Mouse OB protein: Evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. Science 1995; 269: 546-549.

16. Clement K, Vaisse C, Lahlou N et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary disfunction. Nature 1998; 392: 398-401.

17. Kanatani A, Hata M Mashiko S et al. Atypical Y1 recetor regulates feeding behaviors: Effects of a potent and selective Y1 antagonist, J-115814. Mol Pharmacol 2001; 59: 501-505.

18. Brown AM, Mayfield Dk, Volaufova J et al. The gene structure and minimal promoter of the human agouti related protein. Gene 2001; 77: 231-238.

19. Mynatt RL, Stephens JM. Agouti regulates adipocyte transcripcion factors. Am J Physiol Cell 2001; 280: 954-961.

20. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V et al. Targeted disruption of melanocortin 4 receptor results in obesity in mice. Cell 1997; 88: 131-141.

21. Mori Y. Regulation of appetite by melanocortin and its receptors. Nipón Rinsho.

22. Dubern B, Clement K, Pelloux V et al. Mutational analysis of melanocortin-4 receptor, agouti related protein, and alpha-melanocyte-stimulating hormone genes in severe obese children. J Pediatr 2001; 139: 177-181.

23. Chen AS, Marsh DJ, Trumbauer ME et al. Inactivation of the mouse melanocortin 3 receptor results in increased fat mass and reduced lean body mass. Nature Genetics 2000; 41: 518-521.

24. del Giudice EM, Santoro N, Cirillo G et al. Mutational screening of the CART gene in obese children: Identifying a mutation (Leu34Phe) associated with reduced resting energy expenditure and cosegregating with obesity phenotype in a large family. Diabetes. 2001; 50: 2157-2160.

25. Yamada K, Yuan X, Otabe S et al. Sequencing of the putative promoter region of the cocaine- and amphetamine-regulated-transcript gene and identification of polymorphic sites associated with obesity. Int J Relat Metab Disord 2002; 26: 132-136.

26. Jureus A, Cunningham MJ, Johnson LL et al. Distribution and regulation of galanin-like peptide (GALP) in the hypothalamus of the mouse. Endocrinology 2001; 142: 5140-5144.

27. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M et al. Leptine activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. Nature 2001; 411: 480-484.

28. Bergonzelli GE, Pralog FP, Glauser M et al Interplay between galanin and leptin in the hypothalamic control of feeding vía corticotropin-releasing hormone and neuropeptide Y. Diabetes 2001; 50: 2666-2672.

29. Tschop M, WaWarta R, Riepl RL et al. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. J Endocrinol Invest 2001; 24: 19-21.

30. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 240-244.

31. Ravussin E, Tschop M, Morales S et al. Plasma ghrelin concentration and energy balance: Overfeeding and negative energy balance studies in twins. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5972.

32. Olson BR, Hoffman GE, Sved AF et al. Cholecystokinin induces c-fos expresión in hypothalamic oxytocynergic neurons projecting to the dorsal vagal complex. Brain Res 1992; 569: 238-248.

33. An S, Cutler G, Zhao JJ et al. Identification and characterization of a melanin-concentrating hormone receptor. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 7576-7581.

34. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. J Comp Physiol Psychol 1973; 84: 488-495.

35. Marchal-Victorion S, Vionnet N, Escrieut C et al Genetic, pharmacological and functional analisys of cholecistokinin- and cholesistokinin-2 receptor polymorphism in type 2 diabetes and obese patients. Pharmacogenetics 2002; 12: 23-30.

36. Hu B, Ellingboe J, Hans S et al. (4-piperidin-1-yl)phenyl-amides: potent and selective human β- (3) agonistas. J Med Chem 2002; 26: 1456-1466.

37. Margareto J, Larrarte E, Martí A, Martínez JA. Up-regulation of a termogenesis-related gene (UCP1) and down-regulation of PPARgamma and P2 genes in adipose tissue: Posible features of the antiobesity effects of beta 3 adrenergic agonista. Biochem Pharmacol 2002; 15: 1471-1478.

38. Inukai T, Tayama K, Inukay Y et al. Clinical features of a polymorphism of the beta 3-adrenergic receptor gene in patients with type 2 diabetes mellitus—a study using a pin-point sequencing method. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2001; 109: 386-388.

39. Oeveren Van-Dybicz AM, Vonkeman HE, Bon MA et al. Beta 3-adrenergic receptor gene polymorphism and type 2 diabetes in a Caucasian population. Diabetes Obes Metab 2001; 3: 47-51.

40. Hirch J, Leibel RL. New light on obesity. N Engl J Med 1988; 318: 509-510.

41. Prentice AM. Epidemiology and health risks of obesity. Topical Endocrinology Chapterhouse Codex Ltd., 1997; 6: 2.

42. Flatt JP. Macronutrient composition and food selection. Obes Res 2001; 9 (Suppl 4): 256-262.

43. Claphan JC, Arch JRS, Chapman H et al. Mice overexpressing human uncoupling protein-3 in skeletal muscle are hyperphagic and lean. Nature 2000; 406: 415-418.

44. Rolfe DFS, Brand MD. Contribution on mitocondrial proton leak to skeletal muscle respiration and standard metabolic rate. Am J Physiol 1996; 271: 1380-1389.

45. Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O. Mitochondrial uncoplig protein 3 (UCP3) in squeletal muscle. Frontiers in Bioscience 2001; 6: 570-574.

46. Tsuboyama-Kasaoka N, Tsunoda N, Maruyama M et al. Up-regulation of uncoupling protein 3 (UCP3) mRNA by exercice trai-

ning and down-regulation of UCP3 by denervation in skeletal muscles. Biochem Biophys Res Commun 1998; 247: 498-503.

47. Yu XX, Mao W, Zhong A et al. Characterization of novel UCP5/BMCP1 isoforms and differential regulation of UCP4 and UCP5 expression throug dietary or temperature manipulation. FASEB J 2000; 14: 1611-1618.

48. Esterbauer H, Schneitler C, Oberkofler H et al. A common polymorphism in the promotor of UCP2 is associated with decreased risk of obesity in middle-aged humans. Nat Genet 2001; 28: 178-183.

49. Dalgaard LT, Pedersen O. Uncoupling proteins: functional characteristics and role in the patogénesis of obesity and Type II diabetes. Diabetología 2001; 44: 946-965.

50. Lanuette CM, Giacobino JP, Perusse L et al. Associattion between uncoupling protein-3 gene and obesity-related phenotypes in the Québec Family Study. Mol Med 2001; 7: 433-441.

51. Schrauwen P, Xia C, Bogardus RE et al. Skeletal muscle uncoupling protein 3 expression is a determinant of energy expediture in pima indians. Diabetes 1999; 48: 146-149.

52. Wallenius V, Wallenius K, Ahren B et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. Nat Med 2002; 8: 75-79.

53. Dahlgren J, Nilson C, Jennische E et al. Prenatal cytokine exposure results in obesity and gender-specific programming. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 281: 326-334.

54. Das UN. Is obesity and inflammatory condition? Nutrition 2001; 17: 953-966.

55. Fasshauer M, Klein J, Neumann S et al. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-l1 adipocytes. Biochem Biophys Res Commun 2002; 290: 1084-1089.

56. Alessi MC, Morange P, Juhan-Vague I. Fat cell function and fibrinolysis. Horm Metab Res 2000; 32: 504-508.

57. Emanuelli B, Peraldi P, Filloux C et al. SOCS-3 inhibits insulin signalin and is up-regulated in response to tumor necrosis factor-alpha in the adipose tissue in obese mice. J Bio Chem 2001; 276: 479.

58. Preiser C, McGregor GP, Lang RE. Leptin receptor expresión and supresor of cytokine signalin transcript levels in high-fat-fed rats. Life Sci 2000; 67: 2971-2981.

59. Stephan CM, Bailey ST, Bat S et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature 2001; 409: 292-293.

60. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K et al. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. Obes Res 2002; 10: 1-5.

61. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES et al. Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. Diabetes 2001; 50: 2199-2202.

62. Way JM, Görgün CZ, Quian-Tong K et al. Adipose tissue resistin expression is severily supressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor agonist. J Biol Chem 2001; 276: 651-653.

63. Martinez-Botas J, Anderson JB, Tessier D et al. Absence of perilipin in leanness and reverses obesity in Lepr(db/db) mice. Nat Genet 2000; 26: 474-479.

64. Tansey JT, Sztalryd C, Gruia-Gray J et al. Perilipin ablation results in a lean mouse whith aberrant adipocyte lipolysis, enhanced leptin production and resistance to diet-induced obesity. Proc Natl Acad Sci 2001; 98: 6494-6499.

65. Peterfy M, Phan J, Xu P, Reue K. Lipodystrophy in the fld mouse results from mutation of a new gene encoding a nuclear protein, lipin. Nat Genet 2001; 27: 121-124.

66. Cases S, Smith SJ, Zhen Y-W et al. Identification of a gene encoding an acyl Coa: Diacylglycerol acyltransferasa, a key enzyme in triacilglicerol sintesis. Proc Natl Acad Sci 1998; 95: 13018-13023.

67. Gregoire FM, Smas CM, Sook Sul H. Understanding adipocite diferentiation. Physiol Rev 1998; 78: 783-809.

68. Tamashiro K LK, Wakayama T, Akutsu H et al. Cloned mice have an obese phenotype not trasmitted to their offspring. Nature Med 2002; 8: 262-267.

Prader-Willi syndrome: Update on treatment by growth hormone

M. Tauber

Hôpital des Enfants. Toulouse. France.

(An Esp Pediatr 2002; 56 [Supl 4]: 12-16)

Prader-Willi syndrome (PWS), described in 1956[1], is characterized by an early phase of severe neonatal hypotonia with feeding difficulties and poor weight gain, followed by a second phase marked by intense bulimia leading to morbid obesity, growth retardation, frequent hypogonadism, learning difficulties and behavior problems as well as signs of dysmorphism and acromicria. The diagnosis is above all clinical and should be established as early as the neonatal period in the presence of any severe, unexplained hypotonia. Holm's criteria, described in 1993[2], are very helpful in diagnosis and are also instructive concerning the clinical features, classified by age and importance (major and minor criteria). On a genetic level, PWS was the first condition in which the mechanism of parental genomic imprinting was revealed in man[3-6]. Genetic confirmation of the diagnosis is based on demonstration of an abnormality of the methylation pattern, due either to a microdeletion (65%), to maternal disomy (35%) or to a mutation of the genetic imprinting center (1 to 5%).

Growth retardation is not a constant sign in PWS and its frequency is poorly evaluated. It is nevertheless a cardinal feature of the syndrome, whose pathophysiology is now better understood.

The major questions which are raised today concerning treatment with growth hormone (GH) are three in number:

1. Is there a growth hormone deficiency in patients with PWS?

2. What effects does the treatment have (on growth, body composition, carbohydrate and lipid metabolism...) and what are its potential risks?

3. What are the indications of GH and what treatment modalities and surveillance are required?

SPONTANEOUS GROWTH

Two important German teams have established growth and weight curves for patients with Prader-Willi syndrome[7,8]. The former were published by Wollmann in 1998 (315 patients) and the latter by Hauffa in 2000.

At birth there is no intra-uterine growth retardation but height is slightly below the mean (–0.23 SDS in boys and -0.53 SDS in girls). Nevertheless, these were retrospective studies and gestational age was not very accurately assessed. Weight shows greater abnormality than height (–0.87 SDS in boys and –1.17 SDS in girls).

Adult height is about 159.0 ± 5.3 cm for men and 148.6 ± 5.5 cm for women, which is below –2 SDS for both sexes. Obesity is very frequent and severe if no early and effective treatment has been proposed, with a body mass index (BMI) of 31.9 ± 0.4 kg/m^2 in men and 35.2 ± 0.29 kg/m^2 in women[9].

Another important auxological criterion of the syndrome is the presence of acromicria (small hands and feet) which can be measured and compared with specific curves.

INVESTIGATION OF GROWTH HORMONE SECRETION IN CHILDREN WITH PWS

For many years, pediatric endocrinologists believed that the low serum GH levels in these patients were related to their obesity. We now know that GH levels are often low in common obesity but levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 (IGFBP-3) are normal or even elevated, indicating increased sensitivity to GH.

In patients with PWS, several arguments confirm the existence of true GH deficiency whose prevalence is difficult to define (40 to 50%):

1. Growth retardation is present in 50 to 80% of cases.

2. Levels of spontaneous GH secretion and secretion after pharmacological stimulation are decreased[10-12].

3. And are associated with severely diminished levels of IGF-I and/or GFBP-3 in almost 100% of cases[13].

4. GH levels after stimulation by GH-releasing factor (GRF) are generally decreased (20%).

5. There is a hypothalamic syndrome[14].

6. MRI reveals pituitary hypoplasia in about 60% of cases[15-17].

The GH deficiency is probably part of the complex hypothalamic syndrome found in these patients and its pathophysiology is still poorly known. Necdin, a protein in-

volved in the control of neuronal proliferation and encoded by an imprinted gene located in the PWS region, is very strongly expressed at the level of the hypothalamus but its involvement in the hypothalamic syndrome is as yet undefined[18,19]. Various features of PWS, such as central hypogonadism, neonatal hypotonia, disturbances of thermal regulation, absence of satiety, daytime sleepiness and the sleep apnea syndrome are connected with the hypothalamic syndrome[14].

Acromicria and the increased fat mass associated with decreased lean mass may be related to GH deficiency, which may also make a non-negligible contribution to hypotonia. Possibly the most cogent argument in favor of the existence of a GH deficiency in children with PWS is that the hormone replacement markedly improves or even corrects the various symptoms, that is, growth, acromicria and body composition, and normalizes IGF-I and IGFBP-3 levels.

Results of growth hormone treatment in children with PWS

A number of studies have now been published[17,20-30] making it possible to sum up the different effects of the treatment, on growth as well as on other aspects such as body composition, lipid and carbohydrate metabolism, muscular strength, pulmonary function, behavioral disturbances and cognitive functions.

Effects on growth

All short and medium-term studies confirm the very marked acceleration of growth velocity (GV) in children who had a decreased GV before treatment, with a mean gain in GV of 3 to 4 SDS. The effect decreases with time but GV is maintained above 0 SD for the duration of treatment. Predicted final height is improved. Very few studies have reported final height under treatment. In our retrospective study[17], three girls have reached final height ($-3.5 \pm N0.75$ SDS) but the main benefit seems to relate to the BMI, which is markedly lower than that of patients who had not received GH (33 ± 5 vs 27 ± 1 kg/m^2).

The long-term effect is little known but studies are currently being carried out.

Here we must insist on the need for close surveillance of spinal posture in children receiving GH, as scoliosis is more frequent in children with PWS. The development or aggravation of scoliosis is not a direct effect of GH treatment but is related to the acceleration of growth velocity under treatment.

Effects on body composition

A decrease in fat mass is observed, mainly abdominal[20-22,24-26,29,30], and an increase of muscle mass. These effects are observed in the BMI and the waist/hip ratio but can be more precisely analyzed by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA), a method which permits analysis not only of fat mass and total lean mass, but also of its distribution (trunk/limbs) as well as of bone mineral content and bone mineral density during a single examination. Even in the youngest PWS children (under the age of 4 years), who are not obese or who may be just overweight, or even underweight, fat mass is high and lean mass is decreased before treatment and these abnormalities are corrected with GH[29]. This abnormality of body composition can usually be at least partially explained by the GH deficiency since similar abnormalities are observed in GH-deficient patients without PWS and are improved by the treatment. Concerning GH-deficient patients without PWS, data on body composition have been studied mainly in adolescents and adults[31,32].

DEXA cannot assess the intra- and extra-abdominal distribution of the fat mass, which must be analyzed by a CT section passing through the middle of the intervertebral disk L4-L5[31]. This is an important point to make since it is the intra-abdominal (visceral) fat mass which is associated with increased cardiovascular risk.

Data on leptin must be mentioned here; leptin is elevated in patients with PWS but is less elevated, for an identical BMI, than in other obese children, probably because of their lower muscle mass[33,34].

All the results concerning body composition have been obtained in studies where particular attention was paid to dietary management and healthy living. This overall approach to management of the child and the active participation of the family in partnership with the care team are fundamental elements in optimizing treatment.

Effects on carbohydrate metabolism

This effect caused considerable concern among pediatric endocrinologists, on the one hand because GH treatment is known to increase fasting insulin levels in GH-deficient patients and on the other hand because of the morbid obesity which is frequent in patients with PWS and their risk of diabetes[35,36]. A recent paper established the prevalence of diabetes in more than 20,000 children who had been treated with GH, for whatever cause[37]. Non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) is a complication of PWS but the severity of obesity as well as family history are major factors in its development. These patients thus require systematic and particularly close surveillance: oral glucose tolerance test (OGTT) before treatment, fasting glucose and insulin, and HbA1C levels at least once a year and at shorter intervals during GH treatment.

However, it is extremely interesting to be able to report here that in the 3 months following the beginning of treatment patients treated with GH have an increase of fasting insulin levels with no glucose anomaly and that hyperinsulinemia decreases secondarily under treatment[38]. The secondary decrease in hyperinsulinemia, which is not observed in non-PWS patients treated with GH, may possibly be due to increased lean mass and decreased abdominal fat mass, as these two factors which are markedly improved

in these patients increase insulin sensitivity and thus lead to a decrease in insulin secretion. These recent findings are somewhat reassuring but do not dispense with the need for close surveillance.

Effects on lipid metabolism

Lipid metabolism has been little studied in patients with PWS but the data are comparable with those of the literature concerning non-PWS GH-deficient patients, with a decrease of total cholesterol and LDL-C associated with an increase of HDL-C, while triglycerides tend to decrease[39].

Other effects

Pulmonary function

Patients with PWS have reduced vital capacity[24,25] which is probably due to muscular hypotonia but may also be linked with central effects. Two studies have reported significantly improved pulmonary function with increased strength of the inspiratory and expiratory muscles[24,25,40].

Muscular strength and agility

In the only study[24,25] in which muscular strength and agility were analyzed using objective measurements, GH treatment led to improvement in running speed, in jumping (broad jump) and abdominal and arm muscle strength.

In the other studies, subjective improvement was observed and families reported better spontaneous mobility and readiness to participate in physical activity. This is extremely important in the overall management of the disease[41].

Energy expenditure

Resting energy expenditure (REE), measured by indirect calorimetry, is significantly lower in PWS patients and GH treatment tends to increase it[24,25]. In a study we performed, we demonstrated that REE is correlated with IGF-I levels. It should also be noted that with GH treatment the respiratory quotient decreases from 0.81 ± 0.07 to 0.77 ± 0.05 the first year and to 0.75 ± 0.06 the second year[24,25].

Bone mineralization

We have found no mention of altered bone mineral density (BMD) in the literature on PWS children. Nevertheless, GH treatment significantly increases femoral BMD and total BMD[24,25] from 0.89 ± 0.08 to 0.92 ± 0.11 at 12 months and 0.94 ± 0.11 at 24 months.

Effects on behavior

Scandinavian authors[20,21] have reported interesting findings by families whose children have received GH treatment: the children seem to have more stable behavior during treatment, reverting to their former behavior when it is discontinued.

We must insist on the fact that the phenotype of children with PWS is extremely variable whatever the genetic form of the disorder, suggesting that as in other genetic conditions epigenetic factors –modifying genes and the environment– play a role. This is a further justification of pluridisciplinary management, optimized and harmonized around a unique patient and his or her family and adapted according to the child's age.

The place of growth hormone treatment

It is the first time that a medical treatment (apart from psychotropic medications) is offered these patients and it is treatment which has a significant impact on the major characteristics of the disorder: GH treatment increases growth velocity and height, modifies body composition and with appropriate dietary management prevents obesity, improves physical and respiratory performances and through them the quality of life, and it may prevent the long-term cardiovascular and metabolic consequences (hypercholesterolemia, diabetes). The impact on behavior requires further analysis. The possibility of providing the PWS child with an effective treatment is motivating for the physicians, the whole care team and of course the families.

The interest of this treatment is multiple. Besides the principal effects we have described, it requires specific prescription and follow-up by a pediatric endocrinologist who will thus be motivated and will be the necessary coordinating physician for the child and his or her family, working in close collaboration with the treating physician (pediatrician or general practitioner) and the various medical, paramedical, social and educational personnel involved. Thanks to growth hormone treatment, we believe these patients will now benefit from better follow-up and their families will receive greater support.

Indications, initiation and follow-up of GH treatment in PWS

The growth hormone commercialized by Pharmacia Laboratoires received its European marketing license in 2000 for the treatment of PWS and neglected disorders. In Europe this is a "syndromal" indication concerning children presenting PWS confirmed by genetic findings with the aim of increasing growth velocity and improving body composition. The North American license relates only to the effects on growth.

There is no lower age limit, nor auxological limit (the children are not necessarily small) nor any need to demonstrate growth hormone deficiency.

The recommended dose is the same as that used in the treatment of GH deficiencies: 0.7 IU/kg/week (0.23 mg/kg/week).

Dietary management must be initiated at the same time.

So today, in Europe, children with PWS can be treated with GH even if they do not have GH deficiency or growth retardation.

Recommendations proposed by the author

Recommendations will very certainly be formulated in the near future and a consensus is needed.

Ideally, the child would be observed without treatment for 6 months to 1 year. It seems logical, but not mandatory, to carry out:

1. Investigation of the somatotropic axis (1 provocative test, 1 measurement of IGF-I and IGFBP-3).

2. Bone age measurement once a year.

3. Study of body composition by anthropometric measurements of height, weight, BMI and waist/hip ratio, and by DEXA once a year.

4. Systematic examination for scoliosis at each visit and orthopedic follow-up if necessary. X-rays are obtained at the beginning of treatment and as required afterwards.

5. Evaluation of the parameters monitored in any treatment by GH: thyroid hormones, TSH (particularly as a hypothalamic deficiency is found in 30% of cases), calcium and phosphorus levels.

6. Investigation of carbohydrate and lipid metabolism once a year: HbA1C, fasting glucose and insulin levels, OGTT at the beginning of treatment, cholesterol, total cholesterol, HDL-C, LDL-C and triglycerides.

7. Dietary, psychological/psychiatric and neurological follow-up, speech therapy and physical therapy of course form an integral part of management.

8. If the child is obese, I propose calculating the GH dose on the basis of the theoretical weight for height in order to avoid over-dosing these patients, and increasing the dose progressively if the IGF-I levels are not above 0 SDS.

Conclusion

GH treatment for PWS is a major advance both in the management of these children and in our knowledge of the pathophysiology of the syndrome, and it also stimulates the motivation of the care team and the families. Nevertheless, today many questions still remain unanswered. Studies must be continued in these children with particular emphasis on the long-term outcome. We also already need to address the issue of GH treatment in adults with PWS and to prepare adult endocrinologists for the care for these patients by taking advantage of the collaborative efforts now being developed concerning adolescents with severe GH deficiency persisting after growth is completed.

References

1. Prader A, Labhart A, Willi H. Ein syndrom von adipositas, kleinwuchs, kryptorchismus und oligophrenie nach myotonieartigem zustand im neugeborenenalter. Schweiz Med Wochenschr 1956; 88: 1260-1261.
2. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY et al. Prader-Willi syndrome: Consensus diagnostic criteria. Pediatrics 1993; 91: 398-402.
3. Donaldson MD, Chu CE, Cooke A, Wilson A, Greene SA, Stephenson JB. The Prader-Willi syndrome. Arch Dis Child 1994; 70: 58-63.
4. Webb T, Clarke D, Hardy CA, Kilparick MW, Corbett J, Dahlitz M. A clinical, cytogenetic and molecular study of 40 adults with the Prader-Willi syndrome. J Med Genet 1995; 32: 181-185.
5. Yang T, Adamson TE, Resnick JL, Leff S, Wevrick R, Francke U et al. A mouse model for Prader-Willi syndrome imprinting-centre mutations. Nat Genet 1998; 19: 25-31.
6. Nicholls RD, Ohta T, Gray TA. Genetic abnormalities in Prader-Willi syndrome and lessons from mouse models. Acta Paediatr 1999; 88 (Suppl 433): 99-104.
7. Wollmann HA, Schultz U, Grauer ML, Ranke MB. Reference values for height and weight in Prader-Willi syndrome based on 315 patients. Eur J Pediatr 1998; 157: 634-642.
8. Hauffa BP, Schlippe G, Roos M, Gillessen-Kaesbach G, Gasser T. Spontaneous growth in German children and adolescents with genetically confirmed Prader-Willi syndrome. Acta Paediatr 2000; 89: 1302-1311.
9. Greenswag LR. Adults with Prader-Willi syndrome: A survey of 232 cases. Dev Med Child Neurol 1987; 29: 145-152.
10. Costeff H, Holm VA, Ruvalcaba R, Shaver J. Growth hormone secretion in Prader-Willi syndrome. Acta Paediatr Scand 1990; 79: 1059-1062.
11. Angulo M, Castro-Magana M, Mazur B, Canas JA, Vitollo PM, Sarrantonio M. Growth hormone secretion and effects of growth hormone therapy on growth velocity and weight gain in children with Prader-Willi syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab 1996; 9: 393-400.
12. Grosso S, Cioni M, Buoni S, Peruzzi L, Pucci L, Berardi R. Growth hormone secretion in Prader-Willi syndrome. J Endocrinol Invest 1998; 21: 418-422.
13. Eiholzer U, Stutz K, Weinmann C, Torresani T, Molinari L, Prader A. Low insulin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with Prader-Labhart-Willi syndrome. Eur J Pediatr 1998; 157: 890-893.
14. Swaab DF. Prader-Willi syndrome and the hypothalamus. Acta Paediatr 1997; (Suppl 423): 50-54.
15. Grugni G, Guzzaroni G, Bettio P, Ardizzi A, Calo G, Morabito F. Neuroradiological study of the hypothalamic pituitary region in the Prader-Willi syndrome. 35th Annual Meeting of the ESPE. Horm Res 1996; 46: 27.
16. Miller L, Angulo M, Price D, Taneja S. MR of the pituitary in patients with Prader-Willi syndrome: size determination and imaging findings. Pediatr Radiol 1996; 26: 43-47.
17. Tauber M, Barbeau C, Jouret B, Pienkowski C, Malzac P, Moncla A et al. Auxological and endocrine evolution of 28 children with Prader-Willi Syndrome: Effect of GH therapy in 14 children. Horm Res 2000; 53: 279-287.
18. Jay P, Rougeulle C, Massacrier A, Moncla A, Mattei MG, Malzac P et al. The human necdin gene, NDN, is maternally imprinted and located in the Prader-Willi syndrome chromosomal region. Nat Genet 1997; 17: 357-361.
19. Jay P, Rougeulle C, Massacrier A, Moncla A, Mattéi MG, Malzac P et al. The human NECDIN gene is in the imprinted region involved in Prader-Willi Syndrome chromosomal region. Nat Genet 1997; 17: 357-361.
20. Lindgren AC, Hagenas L, Muller J, Blichfeldt S, Rosenborg M, Brismar T in collaboration with the Swedish National Growth Hormone Advisory Group. Effects of growth hormone treatment on growth and body composition in Prader-Willi syndrome: a preliminary report. Acta Paediatr 1997; (Suppl 423): 60-62.

21. Lindgren AC, Hagenas L, Muller J, Blichfeldt S, Rosenborg M, Brismar T et al. Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. Acta Pediatr 1998; 87: 28-31.

22. Eiholzer U, Weber R, Stutz K, Steinert H. Effect of 6 months of growth hormone treatment in young children with Prader-Willi syndrome. Acta Paediatr 1997; (Suppl 423): 66-68.

23. Hauffa BP. One-year results of growth hormone treatment of short stature in Prader-Willi syndrome. Acta Paediatr 1997; (Suppl 423): 63-65.

24. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: A controlled study. J Pediat 1999; 134: 215-221.

25. Myers SE, Carrel AL, Whitman BY, Allen DB. Sustained benefit after 2 years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome. J Pediatr 2000; 137: 42-49.

26. Lee PD. Effects of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. Growth Horm IGF Res; 2000: (Suppl B): 75-79.

27. Schmidt H, Bechtold S, Schwarz HP. Prader-Labhart-Willi syndrome: Auxological response to a conventional dose of growth hormone in patients with classical growth hormone deficiency. Eur J Med Res 2000; 19: 5: 307-310.

28. Eiholzer U, L'Allemand D. Growth hormone normalises height, prediction of final height and hand length in children with Prader-Willi syndrome after 4 years of therapy. Horm Res 2000; 53: 185-192.

29. Eiholzer U, Blum WF, Molinari L. Body fat determined by skinfold measurements is elevated despite underweight in infants with Prader-Labhart-Willi syndrome. J Pediatr 1999; 134: 222-225.

30. Davies PS. Body composition in Prader-Willi syndrome: Assessment and effects of growth hormone administration. Acta Paediatr 1999; 88 (Suppl 433): 105-108.

31. Vahl N, Juul A, Jorgensen JO, Orskov H, Skakkebaek NE, Christiansen JS. Continuation of growth hormone (GH) replacement in GH-deficient patients during transition from childhood to adulthood: A two-year placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1874-1881.

32. Johannsson G, Albertsson-Wikland K, Bengtsson BA. Discontinuation of growth hormone (GH) treatment: Metabolic effects in GH-deficient and GH-sufficient adolescent patients compared with control subjects. Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment in Children. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4516-4524.

33. Myers SE, Davis A, Whitman BY, Santiago JV, Landt M. Leptin concentrations in Prader-Willi syndrome before and after growth hormone replacement. Clin Endocrinol (Oxf) 2000; 52 (1): 101-105.

34. Elimam A, Lindgren AC, Norgren S, Kamel A, Skwirut C, Bang P et al. Growth hormone treatment downregulates serum leptin levels in children independent of changes in body mass index. Horm Res 1999; 52 (2): 66-72.

35. Lindgren AC, Hagenas L, Ritzen EM in collaboration with the Swedish National Growth Hormone Advisory Group. Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome: effects on glucose and insulin homeostasis. Horm Res 1999; 51: 157-161.

36. Zipf WB. Glucose homeostasis in Prader-Willi syndrome and potential implications of growth hormone therapy. Acta Paediatr 1999; 88 (Suppl 433): 115-117.

37. Cutfield WS, Wilton P, Bennmarker H, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Ranke MB et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. Lancet 2000; 355 (9204): 610-613.

38. L'Allemand D, Eiholzer U, Schlumpf M, Torresani T, Girard J. Prader-Willi syndrome (PWS): Glucose homeostasis and insulin secretion remain unchanged after 3 years of treatment with hGH as an effect of improved body composition. Horm Res 2000; 53 (Suppl 2): 1-191.

39. L'Allemand D, Eiholzer U, Schlumpf M, Steinert H, Riesen W. Cardiovascular risk factors improve during 3 years of growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. Eur J Pediatr 2000; 159: 835-842.

40. Lindgren AC, Hellström LG, Ritzen EM, Milerad J. Growth hormone treatment increases CO_2 response, ventilation and central inspiratory drive in children with Prader-Willi syndrome. Eur J Pediatr 1999; 158: 936-940.

41. Myers SE, Carrel AL, Whitman BY, Allen DB. Physical effects of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. Acta Paediatr 1999; 88 (Suppl 433): 112-114.

Tratamiento de la obesidad infanto-juvenil

P. Martul, I. Rica, A. Vela y G. Grau

Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Cruces. Barakaldo.
Universidad del País Vasco (Euskal Herriko Unibertsitatea).

(An Esp Pediatr 2002; 56 [Supl 4]: 17-27)

INTRODUCCIÓN

Dadas las dificultades que existen para tratar de forma efectiva la obesidad los resultados son generalmente bastante frustrantes, tanto para los médicos responsables como para los pacientes y sus familias. Por ello suele relegarse a un segundo plano dentro de los intereses científicos y aún asistenciales de los encargados de su cuidado. El tratamiento de la obesidad secundaria, si es consecuencia de una alteración endocrinológica o problema yatrogénico de corta evolución presenta bastantes posibilidades de terminar con un buen resultado. Sin embargo una historia bien distinta tiene lugar ante la obesidad primaria o exógena. La ausencia de una etiología conocida impide la posibilidad de llegar a utilizar una terapia que resulte efectiva en todos los casos. Se puede asegurar que hasta hace pocos años se encontraba en una situación precientífica de la cual está saliendo ahora. Últimamente surgen interesantes conocimientos sobre su patogenia y de ocasionales alteraciones genéticas que previsiblemente darán lugar a acciones terapéuticas más efectivas. Pero, por ahora, en la mayor parte de los pacientes, sólo cabe atribuir a situaciones de disbalance energético (aumento de la ingesta y/o disminución del gasto) la razón del inicio y mantenimiento del exceso de tejido adiposo. En la práctica médica habitual son enormes las dificultades para conseguir resultados apreciables y duraderos.

Teniendo en cuenta las numerosas y graves complicaciones tanto físicas como psicológicas que provoca la obesidad, junto con el notable aumento de su frecuencia, da lugar a que en nuestro medio se considere que ocupa el primer lugar en cuanto a la necesidad de su prevención o tratamiento. La mayoría de las complicaciones más graves tienen lugar a medio o largo plazo pero se necesita una pronta intervención, ya que diversos estudios han mostrado que la obesidad juvenil aumenta el riesgo de padecer obesidad en la edad adulta. Hasta un 40 % de los niños prepuberales y un 70 % de los adolescentes obesos se convierten en adultos obesos[1,2].

No es el objeto de esta presentación analizar las causas de la obesidad infantil. En la actualidad se puede afirmar que en un gran número de pacientes es una compleja enfermedad consecuencia de causas genéticas, ambientales y de comportamiento, siendo muy difícil evaluar la importancia de unos u otros factores. En diferentes estudios epidemiológicos destaca la importancia capital que tienen los factores ambientales y de comportamiento en el aumento de la prevalencia de esta enfermedad. Con base tanto en el aumento de la energía ingerida (por la mayor facilidad para conseguir alimentos y la importancia del alimento como rito cultural y social), como en la disminución de la actividad física. Cada vez resulta más evidente la importancia del inicio precoz del tratamiento con el fin de obtener mejores resultados y evitar una obesidad permanente o progresiva.

PREVENCIÓN

En los niños normales una dieta equilibrada y la práctica habitual de ejercicio físico no debe conducir nunca a un exceso de peso corporal. En todo momento deben cuidarse los factores predisponentes externos: premios en forma de alimentos, establecimiento de hábitos dietéticos anómalos (hipercalóricos), disminución del ejercicio físico (por alteración del balance con otras actividades escolares o extraescolares sedentarias), etc. En ocasiones el sobrepeso comienza tras un problema de salud que haya obligado a un reposo permanente y duradero o a una clara disminución de su actividad (p. ej., una fractura), a lo que puede sumarse algún medicamento que aumente el apetito (p. ej., corticoides). Suele ser habitual que los padres y la familia en general, ante un niño con un problema crónico, traten de compensar de alguna manera sus males, lo que suele expresarse en forma de juguetes y/o comida. Resulta difícil, pero el pediatra debe tratar de conseguir en estas situaciones un aporte adecuado de calorías, que suele ser mucho menor que durante las épocas de actividad. Aunque según el tipo de alteración el número y calidad de las calorías puede variar notablemente (fiebre, anorexia, etc.)[3].

TRATAMIENTO

El tratamiento de la obesidad endógena o secundaria es el de la causa originaria, y aunque en muchas situaciones (p. ej., diversos síndromes genéticos) no se conoce una terapia específica, en otros casos (p. ej., Cushing espontáneo

TABLA 1. **Causas de la obesidad infanto-juvenil**

Obesidad primaria (exógena, multifactorial)
Alteraciones endocrinológicas
Síndrome de Cushing
Hiperinsulinismo
Hipogonadismo
Enfermedad de Albright (hipotiroidismo)*
Alteraciones genéticas
Síndrome de Turner
Síndrome de Down
Síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl
Síndrome de Prader-Willi
Síndrome de Cohen
Síndrome de Carpenter
Síndrome de Alstrom
Afecciones neurológicas
Lesiones cerebrales diversas (tumores craneales)
Distrofias musculares
Retraso mental severo
Cirugía, traumatismo, postinflamación, posquimioterapia del SNC
Trastornos psicológicos
Bulimia
Yatrogenia
Glucocorticoides
Antihistamínicos
Valproato sódico
Antidepresivos tricíclicos

*Aunque la obesidad puede añadirse al hipotiroidismo no es un signo propio de esta entidad. No debe confundirse mixedema con aumento de tejido adiposo.

TABLA 2. **Tratamientos de la obesidad**

Farmacológico
Diuréticos y laxantes
Anorexígenos
Hormonales
Psicológico
Quirúrgico
Lipectomía
Tubo digestivo
Liposucción
Métodos fisicomecánicos
Dietético
Dietas cero
Dietas hipocalóricas
Dietas de un solo principio inmediato
Higiene dietética (cambio comportamiento alimentario)
Alimentos especiales
Medicina alternativa

o yatrogénico) el tratamiento etiológico resolverá el exceso de tejido adiposo. También se pueden utilizar algunas de las medidas generales que se explicarán a continuación con resultados que no siempre son eficaces. En todo caso se trata de un escaso número de pacientes. En la tabla 1 se agrupan las causas que más frecuentemente pueden dar lugar a una obesidad.

El pediatra se ve enfrentado continuamente con el problema del tratamiento de una población muy numerosa constituida por los pacientes con obesidad exógena. Ya se ha indicado que difícilmente puede hablarse de un tratamiento etiológico cuando se citan numerosas causas y factores predisponentes. La complejidad, diversidad y desconocimiento de los mecanismos patogénicos ofrece la misma dificultad. Por lo tanto el tratamiento se dirige fundamentalmente a una actuación (más o menos eficaz) sobre aquellas situaciones que presumiblemente ayudan a establecer o a mantener una obesidad. Influyendo de forma muy importante la actitud que adopta el paciente y su familia ante la obesidad y ante el tratamiento aconsejado, y a que los resultados se muestran lentos en su aparición, oscilantes en su evolución y habitualmente de escasa magnitud. La consecuencia es una aterradora falta de resultados objetivos que permitan la adecuada valoración de la terapia utilizada.

El hecho de que son numerosos los tratamientos que se propugnan indica claramente que ninguno es claramente superior (sobrarían los otros). Aunque hay situaciones específicas, no muy frecuentes, que señalan hacia un tipo de terapia como la más eficaz, los resultados no siempre confirman ese tipo de presunciones.

En la tabla 2 se señalan los tratamientos más habituales, y en las líneas siguientes se explicarán sus principios, acciones, resultados y posibles efectos colaterales.

Tratamiento farmacológico

Dentro del actual sistema cultural sanitario resulta indudable la preponderancia que tiene la propuesta de un tratamiento farmacológico ante cualquier problema que afecte a la salud. Una de las metas más perseguidas por numerosas personas, y por lo tanto prioritario para la industria farmacéutica, recae en la posibilidad de disfrutar del placer de comer (incluso en grandes cantidades) y a pesar de ello evitar la enojosa consecuencia de un sobrepeso, con la ayuda de un preparado cómodo en su administración y que evite cualquier problema secundario. O de forma secundaria conseguir que desaparezca una persistente ansia por comer (preparado anorexígeno), por supuesto también evitando efectos secundarios indeseables. Es evidente que en la actualidad no existe una adecuada respuesta para estas solicitudes. En los últimos 40 años se han ido presentando diferentes actuaciones farmacológicas dando lugar sistemáticamente a su abandono, bien sea por ineficacia o por los notables y graves efectos secundarios, frecuentemente por la conjunción de ambos. En algunos casos, como el de los diuréticos, porque sólo se pretendió una pérdida de peso corporal y no resolver el problema con una pérdida de tejido graso. Por lo tanto sólo se conseguía engañar a la balanza, y se añadían los graves efectos de deshidrataciones más o menos intensas, y pérdidas urinarias de electrólitos (con sus graves consecuencias clínicas). Estas conocidas y muy negativas facetas (ineficacia + graves efectos colaterales) da lugar a su contraindicación más enérgica. Otro tanto se puede decir de los

laxantes que pueden añadir problemas nutricionales específicos por alteraciones en la absorción. Todavía de forma ocasional se emplea en algún adulto fundamentalmente por ignorancia, con las consiguientes pérdidas acuosas, disminución de la absorción de proteínas, minerales, y vitaminas. El empleo farmacológico de fibra vegetal (que tiene una leve función anorexígena por distensión gástrica que induce una cierta sensación de saciedad) tiene algunas indicaciones bajo control cuidadoso en adultos. Aparte de flatulencia puede producir interferencias de absorción medicamentosa, etc.

Entre los anorexígenos destacan los derivados de las anfetaminas y los agonistas serotoninérgicos. Las anfetaminas y sus derivados actúan de forma agonista indirecta sobre receptores adrenérgicos y dopaminérgicos postsinápticos. La depresión del apetito se logra por inhibición del centro del hambre lo que retarda la necesidad de ingesta alimenticia. También por una acción termogénica con aumento de consumo de oxígeno y de la movilización de los lípidos. En otro sentido sus efectos sobre el aparato cardiovascular y sistema nervioso central son numerosos y de intensidad variable: taquicardia, elevación de la tensión arterial, insomnio, excitación nerviosa, menor sensación de fatiga, mejora del ánimo, aumento de la confianza en sí mismo, euforia, mayor actividad motora, etc. Es conocido desde hace tiempo que conlleva el riesgo de adicción. Dado que se adquiere tolerancia en su función anorexígena, la consiguiente necesaria elevación de la dosis provoca un aumento notable de los efectos secundarios. Por supuesto la eficacia de estos preparados exige una menor ingesta calórica (no forzar la pérdida de apetito)[4]. Son numerosos los derivados de las anfetaminas que se emplearon en uno u otro momento: metanfetamina, clorfenfermina, dietilpropión, fenmetracina, fenfroporex, mefenorex, anfrepamona, fentermina, clobenzorex, etc. El mazindol, con estructura química diferente, sin embargo, actúa de forma similar.

Para reforzar la obligación de no emplear en el período infanto-juvenil ningún preparado farmacológico hasta que la ausencia de efectos colaterales a lo largo del tiempo permita su uso, resulta muy demostrativa la evolución que ha seguido el empleo de la fenfluramina. Con estructura similar a la anfetamina tiene una forma de actuación diferente: a través de las vías serotoninérgicas, aumentando la liberación e inhibiendo la recaptación de serotonina. Con ello se logra el estímulo del centro de la saciedad disminuyendo la cantidad de ingesta en cada comida. Además inhibe el depósito de lípidos y aumenta su movilización. No se han señalado efectos de adicción en tratamientos crónicos, y menor efecto rebote en su supresión. Se citaron diversos efectos colaterales: somnolencia, náuseas, diarrea, sequedad de boca, etc. Por lo que se buscaron derivados con menores efectos secundarios: dexfenfluramina y otros. Por ello su empleo en la obesidad del adulto (con dieta concomitante) ha tenido un cierto predicamento en los últimos años, siendo muy escaso en adolescentes y niños. Recientemente se ha demostrado un elevado riesgo para la hipertensión pulmonar primaria, con una frecuencia que aumenta notablemente en relación a la duración del tratamiento, alcanzando una razón de probabilidades *(adjusted odds ratio)* de 23,1 cuando son usadas más de 3 meses[5]. Y todavía estudios más recientes confirman una prevalencia significativamente más alta de insuficiencia valvular cardíaca entre obesos tomando fenfluramina, fentermina o dexfenfluramina que un grupo tomado como control[6-8]. Todo lo cual obligó a su prohibición tras haber sido empleada durante muchos años.

Algunos trabajos señalan que a pesar de los problemas citados el uso de drogas puede ser necesario para una mayoría de los adolescentes muy obesos. Por el conocimiento actual destacan dos que aparentan tener pocos problemas colaterales y ser bastante eficaces: orlistat y sibutramina. El primero actúa a través de un efecto de inhibición parcial de la absorción de grasas en el intestino al unirse a las lipasas gastrointestinales. La sibutramina tiene una acción distinta al originar un aumento de la saciedad y del gasto energético por acción central. Para ser efectivas ambas precisan combinarse con una dieta hipocalórica. En estudio hay diversas drogas cuyos resultados no han sido todavía evaluados en adultos: antagonistas del receptor de la orexina y de la galanina, antagonistas del neuropéptido Y, análogos de la leptina.

Tratamiento hormonal

El uso de diferentes preparados hormonales en el tratamiento de la obesidad ha resultado ineficaz y puede acarrear graves perjuicios.

Hormonas tiroideas

Administradas en dosis fisiológicas a pacientes eutiroideos (aunque sean obesos) no producen ningún cambio (tan sólo se suprime la hormonogénesis endógena). Si se administran en dosis elevadas se produce una tirotoxicosis que dentro de su conocida sintomatología incluye pérdida de peso corporal (en el 70% por pérdida muscular) siempre que el aumento de la ingesta no logre superar las pérdidas. Por lo tanto, se produce un hipertiroidismo yatrogénico, con su cortejo de incómoda sintomatología que puede ser grave e incluso mortal, por alteración cardíaca. Resulta paradójico, por no decir temerario, que ante la aparición de un hipertiroidismo espontáneo sea exigible un rápido y cuidadoso control de los niveles de hormonas tiroideas circulantes y, en otra situación, en la obesidad, se induzca y mantenga esa peligrosa situación. Así pues las dosis pequeñas resultan ineficaces y las altas peligrosas. Más aún, al terminar el tratamiento esa persona sigue con hábitos dietéticos anormales, con una elevadísima ingesta, por lo que en un breve espacio de tiempo volverá a recuperar el peso perdido.

Gonadotropina coriónica humana

Resulta un claro ejemplo de las consecuencias de la publicación de un estudio poco riguroso que indicaba una movilización de los depósitos grasos, desmentido por estudios posteriores más rigurosos. Por otra parte, su uso antes de la adolescencia, y aún a dosis mínimas, sería cuestionable al poder provocar una pubertad precoz[9].

Hormona de crecimiento

Se empleó por conocer su acción lipolítica pero los resultados en adultos no fueron concluyentes. Además nunca se contempló su uso en la obesidad durante la edad pediátrica, porque produciría una acción extemporánea sobre el crecimiento estatural[10].

Nuevos fármacos

Continuamente se están diseñando fármacos que reúnan las características que más arriba se han indicado como ideales para un tratamiento de la obesidad. Los iniciales estudios en ratas con la hormona producida en el adipocito, la leptina, resultaban prometedores. Sin embargo, en la mayoría de los obesos humanos, hasta la actualidad, no se han encontrado alteraciones, genéticas o adquiridas, que alteren la formación o los efectos de la leptina, lo que no permite augurar muchas esperanzas por este camino. Es posible que en el futuro el descubrimiento de alteraciones a nivel de receptor o posreceptor de leptina puedan servir para explicar y tratar algunos casos de obesidad.

Quirúrgico

Prácticamente no se contempla el tratamiento quirúrgico en la infancia ni en la adolescencia (excepto en algún adolescente por complicaciones pulmonares, aislamiento social y escolar por extrema obesidad). En pacientes adultos nunca constituye la primera elección, se requiere una obesidad mórbida, cronicidad, fallo de otros sistemas de pérdida de peso o complicaciones graves de la obesidad que sean reversibles, y ausencia de complicaciones que contraindiquen la cirugía. Dada la casi nula implicación de estos métodos en la época infanto-juvenil sólo se señalarán, sin especificar técnicas, indicaciones, contraindicaciones ni resultados: fijación máxilo-facial, balones intragástricos, cerclaje gástrico, envoltura gástrica, gastroplastia (vertical y horizontal), *bypass* gástrico, *bypass* yeyunoileal, *bypass* biliointestinal, *bypass* yeyunoileal con anastomosis término-terminal más ileogastrostomía, *bypass* duodenoileal, *bypass* biliopancreático, etc.

Lipectomía

Existe la posibilidad de reducir los depósitos de grasa por extirpación. Es difícil resecar grandes cantidades de masa adiposa sin comprometer la circulación, pero en ciertas situaciones tras grandes pérdidas grasas logradas por otros medios es necesario resecar grandes colgajos de piel, no sólo por problemas estéticos sino funcionales y de aseo. Finalmente también hay una indicación para las lipectomías en casos de lipomatosis aisladas o regionales.

Liposucción

Se emplea en el campo de la cirugía estética, para zonas limitadas. Aun siendo una técnica sencilla es agresiva y, aunque se señalan pocos efectos colaterales, la embolia grasa es el más peligroso. No parece lógico llegar a plantearse su uso en la infancia.

Psicológico

Gran parte de las actitudes psicológicas que van a influir son parte integrante de las medidas dietéticas (pautas de alimentación) y de ejercicio físico. En todo caso es necesario conocer el régimen alimenticio del niño o adolescente, su nivel de autoestimación, situación escolar y con los otros miembros de la familia y amigos o compañeros. Es conocido que una excesiva sobreprotección o rigidez de los padres influye en la manera de ser y comer. Sin olvidar que algunos padres sobrealimentan a sus hijos por factores educacionales y culturales muy evidentes (con cierta frecuencia todavía se oyen expresiones tales como "hermoso" o "fuerte" como sinónimos de gordo u obeso). En casos puntuales puede necesitarse la ayuda de un psiquiatra o psicólogo, aunque no es lo habitual.

En las pautas de tratamiento psicológico se incluye la automonitorización. Es clave y el primer cambio requerido. El paciente debe evaluar su ingesta, su gasto calórico y todo aquello que le afecte. Por supuesto, no requiriendo conocimientos profundos, sino conocer claramente qué está haciendo respecto a lo que come, cómo lo hace y el ejercicio que realiza. En la obesidad de los niños la intervención familiar es muy importante, ya que los patrones familiares son muy influyentes[11]. El programa se puede ver comprometido si uno de los progenitores es excesivamente rígido o ansioso, o hay una actitud inconsistente en la disciplina del uso de la comida o en el afecto. Los padres deben llevar todo el peso del tratamiento en los niños menores de 5 años. Entre 5 y 9 años se les dará alguna responsabilidad a los niños, pero la familia estará vigilante y responsable. Por encima de los 9 años se dará mayor grado de responsabilidad al niño, y ya en la adolescencia el papel familiar disminuye notablemente.

En algunas situaciones la evolución no es la prevista debido a problemas familiares. Por falta de interés (suele suceder cuando alguno de los progenitores es obeso), por resistencia al cambio (ya que desean seguir unos patrones alimenticios distintos a los indicados), o porque algún familiar sabotea los esfuerzos (suele ser algún abuelo).

El éxito de la combinación de soporte psicológico + higiene dietética + ejercicio físico es mayor en niños y adolescentes que en los adultos.

Masaje

Nunca se ha podido demostrar que los masajes disminuyan la obesidad. Puede mejorar el entumecimiento muscular y propiciar el ejercicio físico activo. En todo caso el único que puede perder peso es el masajista por su esfuerzo al realizar los masajes.

Sauna

La pérdida ponderal es por pérdida de agua tras la transpiración. Aparte de su ineficacia no está indicada en la infancia por obvios problemas que puede provocar como la alteración del equilibrio hídrico, por la falta de respuesta objetiva y por el empleo de otras posibilidades terapéuticas más en consonancia con la estructuración de la personalidad a estas edades.

Tratamiento dietético

Por lo expuesto anteriormente resulta claro que, descartados los poco frecuentes casos de obesidad endógena, tanto el sobrepeso como la obesidad vienen determinados por una discordancia entre la cantidad de calorías ingeridas y las calorías utilizadas (fundamentalmente como actividad física). Por lo tanto el tratamiento ideal será aquel que actúe sobre ambos parámetros. Como no se trata de un proceso rápido, habrá de tenerse en cuenta la posibilidad de producir secundariamente indeseables carencias alimenticias de cualquier tipo, que pueden ser serias al tratarse de un organismo en crecimiento. En otro orden de cosas, dado que lo habitual en la infancia es la ausencia de complicaciones crónicas de la obesidad ya instauradas, no hay lugar para tratamientos excepcionales. Entendiendo como excepcional cierto tipo de medidas como puede ser la dieta con cero calorías, con reposición de agua, vitaminas y electrólitos, en régimen de estancia hospitalaria y bajo un estricto control, dados los problemas que pueden surgir (depleción de potasio, alteraciones del ritmo cardíaco, elevación de la uricemia por la masiva destrucción celular, cetoacidosis, etc.). Los efectos psicológicos positivos al apreciar el paciente una pérdida de peso se pueden lograr con técnicas menos peligrosas. Dentro de los métodos de intervención dietética a continuación se mencionarán y criticarán los más habitualmente empleados.

Dietas hipocalóricas

Las dietas calóricamente restrictivas son las más ampliamente usadas y las que conllevan el mayor índice de fracasos. La comodidad para el médico es grande. En general se evalúa el gasto calórico estándar diario y se suministra una dieta con un 25% menos de lo ideal[12]. Se calculan las necesidades calóricas diarias con fórmulas tan sencillas como añadir a mil los años de edad × 100 (así, para un niño de 8 años corresponden 1.800 calorías, y una dieta de 1.350 calorías, teóricamente, es hipocalórica) o bien 60 kcal diarias por kg de peso corporal ideal. Si la ingesta es inferior el balance nitrogenado será negativo, aun aumentando la cantidad de proteínas. Con una proporción recomendable de 20% de proteínas, 40% de hidratos de carbono y 40% de lípidos. Reúnen las ventajas de que ya están previamente diseñadas y si la familia y el paciente consiguen la difícil tarea de su seguimiento, la moderada pérdida ponderal es atribuible a la bondad de la dieta. Si, por el contrario, se realizan transgresiones dietéticas, la "culpa" se atribuye al paciente y/o a la familia. Se puede hacer más llevadero el régimen dietético hipocalórico establecido cambiando el menú cada día. Individualizadamente acudiendo a las numerosas tablas que indican los valores calóricos de los alimentos o utilizando algunos de los que se presentan ya confeccionados. Por prescripción médica o por decisión propia suele implementarse en bastantes adolescentes. En ningún caso está justificada la administración de dietas hipocalóricas en niños menores de 2 años.

Existen una serie de variantes buscando, en general, una mejor aceptación por parte del obeso adulto, ya que es el destinatario más habitual. Entre éstas las más conocidas son las de Atkins, de Taller y de Stillman. Compuestas por escasos carbohidratos con aumento de grasas, la intensa cetogénesis consiguiente disminuye el apetito y aumenta la excreción acuosa = mayor pérdida ponderal inicial. Ya hace 25 años, tras los pertinentes estudios, fueron declaradas como inadecuadas y peligrosas por la Asociación Médica Americana[13]. La ausencia de trabajos posteriores que hayan cambiado esas conclusiones hacen inadmisible su actual aplicación aunque sea ocasional.

Con características básicas similares, rica en proteínas y baja en grasas y carbohidratos, está el régimen de Hollywood. Aunque también exige una cantidad fija de calorías. Aparte de la dificultad en su seguimiento, el problema secundario reside en frecuentes elevaciones de la urea sanguínea aún en personas con aparente buena función renal. El régimen de Humplick se basa en una severa restricción de los hidratos de carbono. Entre otras dietas bastante conocidas se encuentran la de Mayo (con una ingesta elevada de huevos) y el régimen de evaluación por puntos (con graves deficiencias, como atribuir una elevada puntuación a las frutas, etc.). Por lo tanto, se pueden desechar, pues aparte de las razones expuestas destaca que en todos estos regímenes se exige, para su posible eficacia, una estricta y tajante adscripción a las normas, lo que resulta inalcanzable en la infancia.

Existe una cierta tendencia a usar regímenes según fórmula. Suelen presentarse en forma de polvo que debe ser diluido en agua. Aportan un escaso contenido de calorías. Resulta muy difícil de seguir al sustituir toda una comida por unos 200 a 300 ml de la solución, en particular para aquellas personas que comen grandes volúmenes y/o muy frecuentemente. Carecen de valor educacional, en aquellos que consiguen una pérdida de peso sustancial la reanudación de sus hábitos alimenticios tradicionales los lleva a una rápida recuperación de su peso corporal inicial.

Exigen además un cuidadoso control médico. Dada la habitual actitud psicológica de la infancia resulta prácticamente imposible plantearse este tipo de actuación dentro de la vida diaria.

Higiene dietética

Entendiendo como tal la modificación del comportamiento alimenticio mediante el seguimiento de unas pautas de alimentación variada y nutritiva, adecuada a cualquier edad, como norma para toda la vida, independiente de la cantidad de tejido adiposo corporal. Creando así un hábito desde la infancia que, como indica la experiencia, en la mayor parte de los sujetos constituirá la base de su alimentación en la vida adulta. Su seguimiento en la obesidad, con ciertas restricciones alimenticias iniciales, proporcionará un peso corporal adecuado. A destacar que es necesaria su combinación con los cambios necesarios para mejorar la actividad física[14]. Es fundamental conseguir la colaboración de toda la familia, en particular de la persona encargada de preparar y ofrecer la comida (habitualmente la madre) y, por supuesto, del paciente, siempre que por su edad se le puedan transmitir ciertos conceptos sin que produzcan miedo o angustia. Es una labor específica del pediatra, que no debe delegar, ya que de forma continua deberá ir adecuando la información que está dando (y la forma de darla) a la actitud del paciente. No debe olvidarse que una actitud del paciente aparentemente displicente o incluso claramente negativa en la consulta médica puede esconder una intensa preocupación ante la obesidad y un gran temor a no poder resolver la situación. Por ello, aunque con matices en cada caso, se deben dejar claramente establecidos tres hechos fundamentales:

1. Se puede conseguir un peso adecuado y en ese sentido existe la previa experiencia de muchos pacientes que lo han logrado hasta ese momento.

2. El método para lograrlo no obliga a pasar hambre, es llevadero y agradable, y de hecho se enseña a disfrutar de diversos sabores hasta entonces desconocidos o no adecuadamente valorados.

3. Tiene un final. Los escasos alimentos que se prohíben no lo son indefinidamente. De hecho, cuanto mejor se sigan las normas, más pronto se alcanzará el fin deseado y con ello antes se podrá liberalizar la alimentación, sin poner trabas permanentes a los alimentos hipercalóricos.

Para indicar las normas de la higiene dietética es recomendable seguir siempre la misma sistemática:

1. Tras la historia y exploración física habitual se informará al paciente y a sus responsables sobre el exceso de peso detectado, respecto a lo considerado ideal para su peso, talla y sexo. Indicando que el peso ideal no es una cifra mágica sino una zona de referencia con unas diferencias de ± un 10% (diciéndolo en kg). Ofreciendo figuras de fácil comprensión sobre el exceso de peso, por ejemplo, tratar de considerarlo como las molestias que produce una mochila llena de piedras, que se transporta a todas partes y con la que se realizan todas las actividades habituales: andar, jugar, sentarse, etc.

2. Explicar que no se trata de la consecuencia de una enfermedad, que se ha descartado previamente por las preguntas y la exploración física realizada.

3. Explicar adecuadamente si se ha detectado alguna circunstancia que claramente haya influido en el inicio o mantenimiento de la obesidad (tratamiento corticoideo, reposo severo y mantenido, disminución notable del ejercicio físico, etc.).

4. Detallar cuidadosamente los problemas de la obesidad a medio y largo plazo. Es uno de los momentos más importantes para no crear angustia, pero es fundamental para contribuir a una concienciación del problema. No debe olvidarse que cierto tipo de problemas que pueden darse muchos años más tarde suelen parecer irrelevantes para una persona joven, tanto por su concepto del tiempo como por su actitud ante lo que significa la prevención de lejanos y no bien delimitados problemas. Es preciso ofrecer datos correctos, seriamente, con un lenguaje comprensible para la edad y cultura del paciente, pero sin huir de algunos términos científicos que contribuyan a afianzar una situación de respeto ante un problema. Aparte de explicar la mayor frecuencia de problemas circulatorios, respiratorios, articulares, etc., se insistirá en la necesidad de romper el círculo vicioso de exceso de peso → dificultades para realizar ejercicio físico + molesta sensación de sofoco → tendencia a disminuir el ejercicio → aumento de peso con la misma ingesta calórica → obesidad y disminución de la masa muscular → aumento de las dificultades para participar en los juegos competitivos o de grupo → sedentarismo → aumento de la obesidad.

5. No parece adecuado incidir sobre el posible rechazo de los compañeros y amigos hacia lo que significa la obesidad. Casi todos ya lo habrán soportado de forma más o menos molesta o denigratoria, de palabra o por acción (omisiones habitualmente), e incluso en las niñas mayores y adolescentes el actual concepto estético del peso corporal que se considera adecuado gravita constantemente sobre ellas. Son situaciones y experiencias que explican en muchos casos los excelentes resultados que consiguen para perder peso y después mantenerlo adecuadamente, pero es importante que el pediatra no se deje llevar por una fácil complicidad que ocasionalmente pueda provocar alteraciones graves contrarias y que llevadas al límite, y en cierto tipo de pacientes, pueden desembocar en la anorexia nerviosa.

6. A continuación, tras haber indicado la existencia del problema de la obesidad y de sus complicaciones sobre la salud y la actividad física (juegos), debe remarcarse de forma clara y evidente que tiene una solución, por lo que de forma natural alcanzará un peso adecuado y después se

mantendrá en él. Se exige la colaboración del paciente, pero los numerosos buenos resultados que ofrece justifican las pocas molestias, de reacostumbrarse a comer bien, que se van a pedir. Se les indicará que los resultados son tan claros en poco tiempo que el paciente se entusiasmará y no será necesario que nadie le presione para que siga bien las normas.

7. También es fundamental referirles escuetamente algo sobre balance calórico-energético. Suele ser suficiente con indicar que hay un balance entre lo que se come y lo que se gasta. Si se come más de lo que se gasta el organismo lo almacena en forma de grasa. Pero si se gasta más de lo que se ingiere el organismo debe acudir a sus depósitos de grasa que disminuirán.

8. Se explicará por qué se gana peso. Para ello se indicará que la absorción de los alimentos ingeridos proporcionan una energía que el organismo emplea en su normal funcionamiento, en el ejercicio físico y en el crecimiento estatural cuando está en edad de ello. Y que si todavía resta más se acumula en forma de tejido graso, fundamentalmente bajo la piel. Aunque una cierta cantidad de grasa es necesaria en las vísceras, así como para mantener la temperatura corporal y como depósito de energía para los momentos de ayunas entre comidas o ante requerimientos extras. Se dirá además que dado el número de calorías existentes por gramo de grasa es la forma más adecuada para su depósito, pues la misma cantidad en forma de músculo u otro tejido exigiría un volumen extraordinariamente más voluminoso y pesado, que provocaría graves incapacidades al organismo (movilización, peso, etc.).

9. Se hará una descripción somera, pero amplia, de los métodos que con cierta frecuencia se usan o han usado para perder peso. Con una corta pero tajante crítica de cada uno de ellos. Ante todo dejar claro que no hay respuestas mágicas. Con una "varita mágica" o sistema similar, más o menos actualizado, no se pierde peso. También sobre las medicinas alternativas, diferentes medicaciones y cirugía. Y sobre los problemas que acarrean tanto una dieta no bien balanceada como una severamente hipocalórica.

10. Con todo el anterior preámbulo se trata de conseguir una actitud de gran colaboración por parte del paciente y su familia. Se les ha informado de forma sensata, con explicaciones lógicas y basadas en el método científico la actualidad sobre lo que significa la nutrición y la obesidad. A partir de este momento se les dirá que la información será de orden práctico y que sobre todo el paciente, pero con ayuda familiar, va a ser el protagonista de una lucha contra la ganancia excesiva de peso. El pediatra y sus ayudantes sólo contribuirán con alguna explicación puntual y como notarios de su evolución que a no dudar va a ser buena.

11. Al empezar a dar las normas para una higiene dietética casi siempre solicitan tenerlas por escrito para no olvidarlas en el futuro. Es recomendable no hacerlo. No se trata de crear obsesiones con los alimentos ni llevar listas de alimentos a los restaurantes o a fiestas para discutir lo allí escrito con lo aparecido en revistas o explicado con desigual fortuna por la radio, televisión o por algún conocido. Se les indicará que las pautas que se van a dar son tan sencillas que nunca se olvidarán. Si es preciso se repiten, pero no suele ser necesario.

12. Se comienza con los alimentos prohibidos. Remarcando que son muy pocos y que la prohibición tendrá lugar sólo hasta el momento de alcanzar la zona del peso ideal. No es una prohibición para toda la vida. Se establece para todos aquellos que en muy poco volumen aportan una gran cantidad de calorías. Si se toman en pequeñas cantidades no quitan el apetito, dan la sensación de haber comido poco, incluso sin sensación de saciedad, y por el contrario la ingesta calórica ha sido muy alta. A lo largo de toda la información es aconsejable no citar las cantidades de calorías que aporta cada alimento, pero puntualmente se puede hacer algún comentario en ese sentido para reforzar el abismo que existe entre situaciones en las cuales parece que casi no se comió nada y la realidad desde el punto de vista de aporte calórico = formación de grasa corporal. Explicar, como ejemplo, que 100 g de cacahuetes o pipas alcanzan las 600 kcal y que, tras tomarlos, su apetito casi no se ha modificado, y por lo tanto van a comer más después. Por el contrario, un plato de lechuga + tomate + 1 huevo frito + 1 filete de ternera asado + pan, proporciona junto con un total calórico similar una alimentación variada, mayor tiempo de ingesta, poder paladear diversos sabores, muy parecida a las comidas habituales y mayor sensación de saciedad. Por supuesto, si se sustituye la ternera por un peso parecido de pescado se disminuye la cantidad de calorías.

Alimentos temporalmente prohibidos:

– Chocolate y cacao.

– Grasas de origen animal: mantequilla, queso (de todo tipo), nata, embutidos.

– Grasas de origen vegetal: aceites (evitar alimentos fritos), margarina, mayonesa, aceitunas; frutos secos (almendras, cacahuetes, avellanas, nueces, pipas, etc.).

14. El paso siguiente lo constituyen los alimentos permitidos, más aún, los necesarios para una correcta alimentación. Al llegar aquí debe hacerse constar claramente que este punto es más importante que el de las prohibiciones. En efecto, se trata de crear unos hábitos alimenticios para el resto de su vida. No de algo transitorio. Es conocido que aquellos alimentos tomados durante la infancia, y la forma de prepararlos, condiciona en la mayor parte de las personas unos gustos indelebles, que pueden modificarse en parte, o sofisticarse con un aprendizaje, pero en el fondo quedan tendencias y querencias hacia esos sabores y alimentos tomados en esta época de la vida. En este sentido se puede explicar que en muchas familias todos o casi to-

dos sus miembros tienen o poco o mucho peso y, aunque se achaca a características genéticas, diversos estudios han demostrado que lo que tienen en común fundamentalmente son hábitos dietéticos similares. En ocasiones podría deberse a un acondicionamiento secundario al tipo de alimento al que se tiene un mejor acceso, por ejemplo, pescado en zonas litorales o insulares y carne de cerdo en zonas del interior (sobre todo antes de los actuales medios de transporte). Es recomendable que al cabo de 24 h se haya tomado algunos de estos alimentos.

ALIMENTACIÓN ACONSEJABLE

Verduras. De todo tipo. Crudas o cocidas. Aliñadas con sal, limón, vinagre, especias, etc., en las cantidades habituales. Sin grasas, sean de origen animal o vegetal (sin aceite, sea crudo, como refrito, o incluido en salsas: mahonesa, etc.).

Frutas. Prácticamente todas. Incluso algunas que tienen casi el doble de calorías que la frescas, como la uva y el plátano.

Carne/pescado. Exceptuar sólo aquellas carnes a las que sea difícil eliminar la grasa visible, como suele ser la de cerdo. Se incluye en este apartado también a las aves. Es importante disfrutar de una dieta variada probando todo tipo de pescados. Tanto carne como pescado se pueden tomar cocidos, asados, al horno, a la plancha, y si ocasionalmente se fríen debe hacerse con escaso aceite (nunca rebozado). Se puede emplear sal, limón, vinagre, ajo, cebolla, especias, etc., pero, de nuevo, hay que evitar las grasas.

Huevos. Puede tomarse uno: crudo, cocido, escalfado, pasado por agua, y en tortilla francesa (con poco aceite); y frito sólo ocasionalmente (tratando de eliminar el aceite que lleva).

Leche/yogur. Un par de veces al día. Se recomiendan productos semidesnatados, pues son más fáciles de acostumbrarse que con los totalmente desnatados. A la leche se le puede añadir café, achicoria, etc.

Bebidas. Agua siempre que se tenga sed. Ocasionalmente (por situaciones sociales: fiestas, etc.) se permitirán productos *light*, aunque se presione para no acostumbrarse a estos sabores y evitar los productos similares hipercalóricos.

Pastas/legumbres. Una o dos veces por semana siempre que su preparación no conlleve grasas: queso, mantequilla, aceite, embutidos, etc. En el caso de las pastas (espagueti, etc.) se puede utilizar salsa de tomate sin aceite, y a las legumbres se les pueden añadir verduras cocidas o crudas.

Patatas. En cantidades moderadas siempre que sean cocidas o asadas. Nunca fritas.

Arroz cocido. Puede añadirse salsa de tomate preparada sin aceite.

Pan. En cantidades moderadas al acompañar la comida si se tiene costumbre para no hacer más difícil los cambios alimenticios.

Por supuesto da lo mismo el tipo de pan y que sea tostado o no. Los bocadillos son permitidos siempre que su componente no sea hipercalórico: chocolate, paté de *foie*, mantequilla, queso, embutido, etc.

Cereales/galletas. Nunca con aditamentos de chocolate, etc. Empleando las galletas menos grasas: tipo maría.

Debe insistirse que no debe darse esta lista o una similar. Es importante ir explicando cada uno de los alimentos permitidos y su preparación. Influye más en el ánimo que el pediatra o su enfermera dediquen su tiempo a esto, pues aumenta la importancia del mensaje. Un escrito, más frío, termina por convertirse en "otra dieta más" y lo que se pretende es un cambio de hábitos alimenticios, lo más duradero que sea posible.

PAUTAS DE REALIZACIÓN DE LAS COMIDAS

En las anteriores normas sobre los alimentos destaca claramente que no se hace mención a cantidades o volúmenes, siendo importante, ya que si se toman enormes cantidades de un alimento, aunque contenga escasas calorías, el total ingerido puede ser excesivo. Así pues, esta es una faceta importante de todo el plan alimenticio.

Se explicará claramente que deben seguirse estrictamente todas las pautas:

1. No se fijan cantidades predeterminadas. Será el apetito el que dictamine cuánto se comerá. Por lo tanto, puede ser variable de unos días a otros. Dependiendo del ejercicio físico realizado y otra serie de circunstancias. Se les instruirá para que se levanten de la mesa con algo de apetito, es decir, sin la sensación de hambre y de que si comen algo más se llenarán demasiado. Nunca con sensación de hartazgo ("no me cabe nada más", "estoy llenísimo", etc.) que significa que comieron más de lo que su apetito les pedía. En niños mayores y adolescentes, más aún si están preocupados con este problema, estas instrucciones son bien entendidas y atendidas. En los más pequeños habrá que dejarlo a juicio de los encargados de su alimentación.

2. Se realizarán cuatro comidas al día, esto es: desayuno, comida, merienda y cena. Se advertirá que no debe omitirse ninguna. Aunque les cause asombro, se les indicará que así llegarán a cada comida con un apetito moderado y no desatado, como cuando se omiten comidas. Con el resultado en esta última situación de una mayor ingesta de la prevista.

3. Dentro de los alimentos permitidos, cambiándolos con las oportunidades de la estación, respetarán la variedad alimenticia huyendo de tomar sólo los alimentos que hasta ese momento más les gustaban, evitando el plato único por comida.

Entre las citadas cuatro comidas NO tomarán nada, excepto agua si tienen sed. Se les puede pedir claramente esto, pues han comido bien y pueden esperar las 3-4 horas entre una y otra. Dado que el aporte calórico de mu-

chas "chucherías" es muy elevado (grasa de diferentes fritos, chocolate, etc.) esta pauta disminuirá notablemente los ingresos diarios. Ante ciertas situaciones sociales insoslayables se les permitirá tomar bebidas "sin calorías" y dentro de las "chucherías" aquellas con aporte calórico mínimo: cebolletas, pepinillos, regaliz e incluso caramelos o "polos", pero no helados, bollos con mantequilla o nata, y fritos.

4. Es aconsejable no tener en casa alimentos hipercalóricos y fácilmente accesibles. Por lo tanto, en una primera etapa no se comprarán frutos secos, quesos, embutidos, chocolate, etc. Resulta difícil tomar pescado o carne crudos si se va al refrigerador en las pausas entre comidas.

5. A decir verdad, una alimentación parecida para toda la familia es deseable. Ante los posibles conflictos con otros miembros que traten de culpabilizar al paciente de esa nueva situación respecto a los alimentos se puede aducir que no están comiendo así "por culpa de" sino "gracias a", ya que es una nutrición muy variada y sana, independientemente del peso corporal de cada uno.

6. Las comidas las realizarán formalmente. Es decir, sentándose a la mesa y durante un cierto tiempo. Se tratará de romper así la frecuente costumbre de andar "picando" cosas continuamente. A la hora de comer no se realizarán otras actividades tales como leer, ver la televisión, etc., ya que así no sólo no disfrutan de los sabores sino que suelen comer mucho más de forma inadvertida.

7. Tampoco se comerá cuando se estén realizando otras actividades: estudiando, leyendo, viendo la televisión, etc. Es decir, se buscará una total separación entre la ingesta alimenticia y otras situaciones que sean agradables o de "estrés".

8. Para evitar situaciones de "estrés", que en muchas personas se alivian comiendo más, los posibles problemas familiares o personales no se discutirán durante la comida.

9. Se servirá la comida en platos pequeños. Es indudable que la vista influye notablemente no sólo en las apetencias por el aspecto de los alimentos, sino en la valoración subjetiva de la cantidad. El mismo volumen de alimentos en un plato grande hacen pensar en una "mísera cantidad" en tanto que en un plato pequeño, en el que casi rebosan, parece una cantidad incluso excesiva para las necesidades del momento.

10. Se tratará de servir en el plato lo que se va a comer. Pero no debe obligarse a tomar todo lo servido, excepto si el paciente trata de alterar el balance de los alimentos, por ejemplo, tomar pocas verduras para tomar después mayor cantidad de otro alimento. Si se queda con hambre podrá servirse más.

11. Tratarán de masticar despacio. Excepcionalmente, y de acuerdo con el paciente, incluso se puede fijar un número de veces antes de tragar cada bocado.

12. Para los que comen fuera de casa no deben buscarse situaciones que los distingan de los demás. Aunque en los colegios puede conseguirse con cierta facilidad algún tipo de dieta, pocas o ninguna vez con escasas grasas. Se pedirá al paciente que no tome los alimentos eminentemente grasos, por ejemplo: desechando la cubierta frita de los que están rebozados y fritos, etc. En las comidas diarias que realice en su domicilio y en las de fin de semana se complementará la alimentación.

EJERCICIO FÍSICO

Debe dársele también una manifiesta importancia dentro de las instrucciones al paciente. En obesidades graves el ejercicio disminuye notablemente: no sólo por las dificultades físicas que acarrea el exceso de peso, sino por la actitud de rechazo de los otros niños en juegos competitivos. En una segunda etapa se hacen más sedentarios al encontrar recompensas en otras actividades: trabajos manuales, lectura, juegos de consola o simplemente ver la televisión. En los niños mayores y en particular en las adolescentes puede sumarse un sentimiento de ridículo en relación a su figura si participan en actividades físicas en público. Por todo ello, el ejercicio que se puede pedir de forma habitual debe adecuarse a cada edad y situación, y por supuesto al grado de obesidad. En obesidades medias y leves resulta también muy importante para crear hábitos saludables e impedir un mayor grado de obesidad. En la práctica, además, se suman dos problemas a veces insolubles. Uno es la dificultad existente en muchos núcleos urbanos para poder realizar actividades físicas al aire libre en la cercanía del hogar y con cierto grado de seguridad. El segundo es la dificultad en disponer de tiempo libre dentro de un horario muy cargado por una serie de actividades que se suman a las escolares: aprendizaje de idiomas, de algún instrumento de música, canto, clases de recuperación, etc.

A pesar de todos estos problemas debe insistirse en la práctica de ejercicio físico[14]. De acuerdo con el paciente y la familia se buscará aquel que resulte, al menos inicialmente, más atractivo y con posibilidades reales de poder realizarlo. Por ello debe buscarse con paciencia el más adecuado a sus apetencias, al de su medio ambiente (suburbio, urbano, campo, etc.), al de sus amigos, incluso al que esté de moda en cada momento. En casos de obesidad extrema se buscará un inicio poco brusco y no extenuante para evitar un mayor rechazo. Se intentará que no dependa de muchas personas para evitar fracasos o comparaciones. Además, el fallo de esas personas condicionaría secundariamente el del paciente (p. ej., la no asistencia a un partido de fútbol o baloncesto que impide su celebración). Sin embargo, aliarse con una o dos personas con características e intereses parecidos respecto a la práctica de ejercicio resulta muy eficaz, estimulándose unos a otros cuando disminuye el interés. Los deportes con cierto grado de sofisticación no suelen ser útiles en unas personas con dificultades en los movimientos y además resultará más difícil buscar zonas apropiadas para ejercitarlos con la asiduidad necesaria (p. ej., pista de hielo, esquí, etc.). Los

resultados serán mejores tras una práctica diaria y moderada que ante esporádicos e intensísimos ejercicios, que además dejarán una cohorte de malos recuerdos: agujetas, sensación de sofoco extremado, etc., y como consecuencia excusas para no realizarlo de nuevo. A medida que mejore su peso, y si persisten en la actividad física, tienden espontáneamente a ser más activos disfrutando del aspecto lúdico del ejercicio. En todo momento la familia debe seguir respaldando estas actividades poniendo las mínimas trabas a su realización. Se recomienda firmemente evitar la compra de instrumentos de gimnasia o similares de uso domiciliario (p. ej., bicicleta fija), la norma es el fracaso tras un período de aburrimiento. Ha sido claramente demostrada la eficacia del ejercicio físico sobre la obesidad, recomendándose su temprana implementación para conseguir mejores y más duraderos resultados, así como la utilidad de los programas basados en su promoción escolar[15].

Normas aconsejables sobre el ejercicio físico:
– Inicio suave en casos de obesidad media o severa.
– Diario (o muy frecuente) no esporádico.
– Búsqueda con el paciente y su familia del más idóneo.
– Escasa dependencia de personas que pueden fallar.
– Práctica con dos o tres personas con fines parecidos.
– Búsqueda del aspecto lúdico del ejercicio o juego.

EVOLUCIÓN

Debido a las numerosas variables que inciden en la etiopatogenia de la obesidad infanto-juvenil (con un alto porcentaje de origen social, familiar y emocional) resulta siempre muy difícil evaluar la bondad de un tratamiento, más aún si se excluyen las respuestas a corto plazo[16]. Siguiendo un tratamiento de cambio de conducta alimenticia y ejercicio físico como el reseñado anteriormente, junto con un seguimiento periódico de no más de 2 meses de intervalo entre consulta y consulta, se alcanzan resultados bastante buenos en relación a otro tipo de tratamientos. En un estudio con 422 niños y niñas obesos se consiguió una pérdida mantenida de peso en el 57% habiendo alcanzado la normalidad el 37% del total, llegando al 67% si se suman los que persistían con leve sobrepeso[17]. Fuera de los pacientes que dejaron este estudio (y se puede argumentar que muchos de éstos han podido seguir siendo obesos) el seguimiento médico se extendió entre 24 y 61 meses sin que se apreciase un rebote de ganancia de peso. En un reciente estudio multicéntrico en Italia[18], basado en cambios nutricionales, sobre una población de 1.383 pacientes de 4 a 16 años, los resultados resultaron descorazonadores. De los que continuaron el estudio tan sólo un 7,3% de las mujeres y un 36,4% de los varones tenían un peso normal a los 2 años del inicio del tratamiento. Destaca sin embargo que tras la primera consulta no volvieron más del 30% de los pacientes. Porcentaje que aumentó y a los 2 años sólo acudían el 9,7% de las mujeres y el 6, 4% de los varones. Con lo que las cifras de resultados favorables todavía resultan más pobres. Son numerosísimas las publicaciones que ofrecen resultados en uno y otro sentido, pero en conjunto los resultados son escasos, con la excepción de personas muy concienciadas por diversos motivos: de salud y estéticos, fundamentalmente.

Por lo tanto en el momento actual, y con los métodos más eficaces resulta imposible conseguir la normalización ponderal en todos los niños obesos. Pero se justifican todos los esfuerzos que se realicen en ese sentido, no sólo por aquellos que se normalizan, sino por los que mejoran, lo que significa, junto con una mejora de su autoestimación, más posibilidades de evitar las complicaciones de la obesidad o al menos atenuar su gravedad.

Se consideran como bastante efectivos los tratamientos multidisciplinarios. Implicando al pediatra/médico general, psicólogos infantiles, dietistas, asistentes sociales, monitores de educación física, y a las instituciones sanitarias públicas (campañas informativas de alimentación, comedores escolares, charlas en las escuelas, etc.).

MEDICINA ALTERNATIVA

Respecto a la llamada medicina alternativa la imposibilidad de realizar estudios críticos sobre las numerosas ofertas que continuamente se ofrecen a la población con obesidad se basa en la casi ausencia de estudios fiables realizados con las garantías suficientes para un juicio adecuado. Basados en diferentes teorías, su separación del método y pensamiento científico impiden su valoración adecuada. Sin embargo, ocasionalmente se trata de ofrecer alguna explicación, casi siempre en revistas o periódicos de información general, y entonces los escasos argumentos ofrecidos son fácilmente desechados. Tal es el caso de los masajes dirigidos a eliminar los depósitos de triglicéridos en los adipocitos. Sólo un profundo desconocimiento de la fisiología del adipocito puede permitir pensar que por medios mecánicos se puede eliminar su depósito lipídico. Otro tanto se puede decir de las diferentes cremas y soluciones que según sus propulsores penetran a través de la piel para "licuar" los depósitos grasos y así eliminarlos. En la mayor parte de los casos el oscurantismo sobre la composición de bebedizos o ingesta de productos variados impide una adecuada y lógica discusión. En ocasiones el análisis realizado ha mostrado la presencia de preparados diuréticos, laxantes, e incluso mezclas con hormonas tiroideas y preparados adrenérgicos, más arriba criticados. Cuando se acompañan de normas alimenticias hipocalóricas resulta explicable una pérdida de peso, aunque quiera atribuirse al componente mágico u oculto del método o medicación acompañante. Como algunos pacientes y sus familias preguntan acerca de estos métodos supuestamente muy eficaces (¿dónde están esas estadísticas fiables sobre los resultados?) es aconsejable dedicar un cierto tiempo para hacerles ver la carencia de racionalidad, aunque sin caer en discusiones o adivinanzas que oscurecerían el propósito principal: el cambio de los hábitos dietéticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guo SS, Roche AF, Cameron Chumlea W, Gardner JD, Siervogel RM. The predictive value of childhood body mass index values for overweight at age 35 yr. Am J Clin Nutr 1994; 59: 810-819.
2. Mossberg HO. 40-years follow-up of overweight children. Lancet 1989; 2: 491-493.
3. Williams CL, Campanaro LA, Squillace M, Botella M. Management of childhood obesity in pediatric practice. Ann N Y Acad Sci 1997; 817: 225-240.
4. Jaffe JH. Drogadicción y abuso de drogas. En: Goodman LS, Gilman A, eds. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México: Panamericana, 1982; 533-579.
5. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X for the International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. Appetite- suppresant drugs and the risk of prymary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996; 335: 609-616.
6. Khan MA, Herzog CA, St Peter JV, Hartley GG, Madlon-Kay R, Dick CD et al. The prevalence of cardiac valvular insufficiency assessed by transthoracic echocardiography in obese patients treated with appetite-suppressant drugs. N Engl J Med 1998; 339: 713-718.
7. Weissman N, Tighe JF Jr, Gottdeiner JS, Gwynne JT, for the Sustained-Release Dexfenfluramine Study Group. An assessment of heart-valve abnormalities in obese patients taking dexfenfluramine, sustained-release dexfenfluramine, or placebo. N Engl J Med 1998; 339: 725-732.
8. Jick H, Vasilakis C, Weinrauch LA, Meier CR, Jick SS, Derby LE. A population-based study of appetite-suppressant drugs and the risk of cardiac-valve regurgitation. N Engl J Med 1998; 339: 719-724.
9. Stein MR, Julis RE, Peck CC, Hinshaw W, Sawicki JE, Deller JJ Jr. Ineffectiveness of human chorionic gonadotropin in weight reduction. A double blind study. Am J Clin Nutr 1976; 29: 940.
10. Clemmons DR, Underwood LE. Growth hormone as a potential adjunctive therapy for weight loss. En: Underwood LE, ed. Human growth hormone. Progress and challenges. New York: Marcel Dekker, 1988; 207-217.
11. Epstein LH. Family-based behavioural intervention for obese children. Int J Obes Relat Metab Disord 1996; 20 (Suppl 1): 14-21.
12. Williams CL, Campanaro LA, Squillace M, Bollella M. Management of childhood obesity in pediatric practice. Ann N Y Acad Sci 1997; 817: 225-240.
13. AMA: Council on foods and nutrition. A critique of low carbohydrate ketogenic weight reductions regimens. JAMA 1973; 224: 1415-1419.
14. Epstein LH, Coleman KJ, Myers MD. Exercise in treating obesity in children and adolescents. Med Sci Sports Exerc 1996; 28: 428-435.
15. Harsha DW. The benefits of physical activity in childhood. Am J Med Sci 1995; 310 (Suppl 1): 109-113.
16. Braet C, Van Winckel M, Van Leeuwen K. Follow-up results of different treatment programs for obese children. Acta Paediatr 1997; 86: 397-402.
17. Minguela JL, Martul P, Loridan L, Igea JM, Pineda J, Caller C. Valoración de un tratamiento higiénico-dietético en la obesidad infantil. Gac Med Bilbao 1993; 90: 12-16.
18. Pinelli L, Elerdini N, Faith MS, Agnello D et al. Childhood obesity: Results of a multicenter study of obesity treatment in Italy. J Pediatr Endocrinol Metab 1999; 12: 795-799.

Hiperandrogenismo: diagnóstico

F. Rodríguez Hierro y L. Ibáñez Toda

Sección de Endocrinología. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona.

(An Esp Pediatr 2002; 56 [Supl 4]: 28-33)

Se habla de hiperandrogenismo para aquellas circunstancias en las que la acción biológica de los andrógenos está aumentada. Los mecanismos fisiopatológicos son variados y se relacionan en la tabla 1.

TABLA 1. **Mecanismos de hiperandrogenismo**

Aumento de la producción endógena de andrógenos (suprarrenales, gónadas, tejidos periféricos)
Aumento de la biodisponibilidad (reducción de la SHBG)
Bloqueo de su transformación en estrógenos (carencia de P-450 aromatasa)
Aumento de la sensibilidad periférica a los andrógenos
Administración exógena de andrógenos

TABLA 2. **Manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo**

En el feto
Fetos femeninos (seudohermafroditismo femenino)
Virilización de los genitales externos en grado variable
Mínimo desarrollo de los conductos de Wolff
Virilización del cerebro
Aceleración del crecimiento
Fetos masculinos (virilización)
Aumento del tamaño del pene
Aceleración del crecimiento
En la edad prepuberal
Aceleración del crecimiento
Aceleración de la edad ósea
Hipertrofia muscular
Aumento de la gravedad de la voz
Pubarquia precoz
Cambios de olor corporal
Acné *vulgaris*
Aumento del pelo corporal
Hidrosadenitis supurada
Hipertrofia de clítoris (niñas)
Aumento del tamaño del pene (varones)
En la edad puberal y pospuberal (niñas)
Hirsutismo
Irregularidades menstruales
Atrofia de las mamas
Infertilidad
Aumento de la libido

Las principales manifestaciones clínicas de los hiperandrogenismos se relacionan en la tabla 2. Dependen de diversos factores: sexo, edad, intensidad del hiperandrogenismo, etiología, asociación a otros trastornos hormonales y factores individuales de susceptibilidad. No existe una correlación estricta entre la intensidad del hiperandrogenismo bioquímico y su expresión clínica, existen incluso casos de hiperandrogenismo bioquímico sin traducción clínica (hiperandrogenismo "críptico") y casos de hiperandrogenismo clínico sin alteraciones hormonales demostrables (hirsutismo idiopático).

Las causas de hiperandrogenismo son variadas. En las tablas 3 y 4 se relacionan las principales causas de hiperandrogenismo prenatal y posnatal y en esta clasificación se ha tenido en cuenta el origen de los andrógenos. En el período prenatal la causa más importante es la hiperplasia suprarrenal congénita fetal, las restantes causas tienen escaso interés por su rareza y porque rara vez ocasionan una virilización intensa del feto; la carencia de P-450 aromatasa fetal, aunque es excepcional, ilustra sobre el papel endocrino de la placenta. En el niño prepúber deben considerarse la hiperplasia suprarrenal congénita, la resistencia a los glucocorticoides, los tumores suprarrenales y sobre todo la pubarquia precoz idiopática, mientras que en la adolescente tiene un extraordinario interés el llamado síndrome de ovarios poliquísticos (SOP).

A continuación se describen las principales formas de hiperandrogenismo en el niño y adolescente excluyendo la hiperplasia suprarrenal congénita que es objeto de comunicación aparte.

CARENCIA DE P-450 AROMATASA

Diversas mutaciones del gen *CYP19* producen carencia del enzima P-450 aromatasa[1]. Durante el embarazo la carencia de aromatasa placentaria impide que los andrógenos de procedencia materna y fetal se aromaticen a estrógenos por lo que aumenta su concentración; durante la pubertad aumenta también la concentración de andrógenos, pues su producción por el ovario está aumentada al ser estimulado por la LH elevada y su aromatización a estrógenos está bloqueada por la carencia de la aromatasa.

Los recién nacidos del sexo femenino aparecen virilizados (seudohermafroditismo femenino) y las madres durante el último trimestre presentan virilización, que desaparece después del parto. En la pubertad las pacientes no desarrollan los caracteres sexuales secundarios, aparece virilización, ovarios poliquísticos, retraso de la edad ósea, talla alta y osteopenia. El tratamiento con estrógenos elimina la virilización, regresa los ovarios poliquísticos, desarrolla los caracteres sexuales secundarios, produce el estirón de crecimiento puberal, cierra los cartílagos de crecimiento y cura la osteopenia.

Resistencia congénita a los glucocorticoides

Es un trastorno raro conocido desde hace años y del que en la actualidad se conocen algunos de sus mecanismos genéticos y moleculares[2,3]. La resistencia periférica al cortisol conduce a un aumento compensatorio de la producción de ACTH que eleva los niveles de cortisol (no aparece cuadro de hipercortisolismo por la resistencia al cortisol), de mineralocorticoides (con un cuadro de retención salina) y de hormonas androgénicas (virilización). El cuadro clínico es muy variado y pueden estar o no presentes síntomas del exceso de mineralocorticoides (hipertensión y alcalosis hipopotasémica), síntomas de hiperandrogenismo o un cuadro de fatiga crónica relacionada con el hipocortisolismo funcional.

El diagnóstico se apoya en los siguientes datos[4]: *a)* cortisol elevado en plasma y orina sin la coexistencia de un cuadro cushingoide; *b)* niveles plasmáticos de ACTH elevados o normales a pesar de la elevación del cortisol; *c)* el test de supresión con dexametasona no frena el cortisol; *d)* existencia de un ritmo de cortisol y de una respuesta del eje hipófiso-suprarrenal al estrés normal aunque a un nivel elevado de corticoides, y *e)* existencia de datos familiares de la enfermedad.

Tumores suprarrenales

Son relativamente poco frecuentes. Pueden ser benignos (adenomas) o malignos (carcinomas) y tanto unos como otros secretores de hormonas o no secretores[5,6]. En general aparecen en la primera década de la vida y son más frecuentes en niñas que en niños (2,5:1). Ocasionan un cuadro de virilización en niñas y de seudopubertad precoz isosexual en niños. El cuadro suele ser rápidamente progresivo. Analíticamente se encuentran niveles extraordinariamente elevados de diversos andrógenos DHA, DHAS, δ^4-A y testosterona, sin un patrón específico y sin que señalen el carácter benigno o maligno del tumor. La producción de cortisol puede estar elevada, pero las manifestaciones cushingoides son raras y en todo caso de pequeña intensidad. La administración de dexametasona no reduce de forma constante los niveles de andrógenos y no permite separar los tumores benignos de los malignos. El diagnóstico se basa en las técnicas de imagen (TC y RM), los tumores benignos suelen ser de menor tamaño (< 5 cm de diámetro) que los malignos, en los que precozmente se observa invasión de la cápsula y de los tejidos vecinos.

TABLA 3. **Principales causas prenatales de hiperandrogenismo fetal**

Aumento de producción de andrógenos por el feto
Hiperplasia suprarrenal congénita
Aumento de andrógenos de origen materno
Origen suprarrenal
Hiperplasia suprarrenal congénita, tumores suprarrenales
Origen ovárico
Luteomas, *Hiperreactio luteinalis*, síndrome de ovario poliquístico, e hiperandrogenismo ovárico, tumores (arrhenoblastoma, tumor de células Sertoli-Leydig, tumor de Krukemberg, tumor de Brenner, otros)
Fármacos tomados por la madre
Testosterona y derivados, progestágenos y derivados, medroxiprogesterona, noretindrona, metistetosterona, danazol, estilbestrol
Aumento de andrógenos de origen fetal y materno
Deficiencia de P-450 aromatasa

TABLA 4. **Principales causas posnatales de hiperandrogenismo**

Origen suprarrenal
Primarias (autónomas)
Pubarquia simple
Hiperandrogenismo suprarrenal funcional (síndrome de ovarios poliquísticos)
Tumores benignos y malignos
Síndrome de Cushing
Secundarias al aumento de ACTH
Hiperplasia suprarrenal congénita
Déficit de 21-hidroxilasa
Déficit de 3β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa
Déficit de 11β-hidroxilasa
Síndrome de Cushing ACTH dependiente
Resistencia a los glucocorticoides
Origen ovárico
Hiperandrogenismo ovárico funcional (síndrome de ovarios poliquísticos)
Tumores virilizantes
Origen testicular
Tumores
Testotoxicosis
Origen placentario en madres gestantes
Déficit de P-450 aromatasa en el feto
Aumento de la producción periférica
Obesidad
Hiperandrogenismo idiopático
Exógeno
Administración de fármacos (corticoides sintéticos, andrógenos, esteroides anabolizantes, levonorgestrel y progestágenos sintéticos)

PUBARQUIA PRECOZ IDIOPÁTICA

Se llama así a la aparición aislada de pelo en el área genital en niños antes de los 9 años y en niñas antes de los 8 años sin causa conocida. Pueden estar presentes otros signos de androgenización como pelo axilar, acné, desarrollo de las glándulas cutáneas apocrinas con cambio del olor corporal y moderada aceleración del crecimiento y de la maduración ósea. El pelo, una vez aparecido, sigue un curso lentamente progresivo. La pubarquia precoz es mucho más frecuente en el sexo femenino que en el masculino. Este trastorno no parece tener un efecto negativo ni sobre el comienzo de la pubertad ni sobre la talla definitiva[7].

La pubarquia precoz se debe a la maduración adelantada de la suprarrenal (adrenarquia prematura). Los niveles plasmáticos de los andrógenos suprarrenales, DHEA, DHAS, y δ^4-A están moderadamente aumentados para la edad cronológica y corresponden a los propios de un niño que se encuentra en el estadio puberal II de Tanner.

El diagnóstico diferencial se plantea con las formas tardía y heterozigota de hiperplasia suprarrenal congénita y con la pubertad precoz central. Las formas tardías de hiperplasia suprarrenal congénita se identifican con el test de ACTH, pero las formas heterozigotas exigen el estudio genético. En las formas tardías la existencia de otros signos de virilización, como clitoromegalia, avance marcado de la edad ósea o hipercrecimiento orientarán a este diagnóstico, pero el test de ACTH es la clave diagnóstica. En el caso más frecuente, deficiencia de 21 hidroxilasa, el hallazgo de niveles basales moderadamente altos de 17-OHP (cifras superiores a 100 ng/dl) indicarían la conveniencia de hacer el test de ACTH, que puede valorarse con normogramas y valores de referencia publicados[8].

En la pubertad precoz central clínicamente aparecen otros cambios de maduración sexual como desarrollo de la mama en la niña o aumento del tamaño del pene en el niño. Los niveles basales de gonadotropinas pueden estar elevados y se elevan aún más con el test de la GnRH o mejor con los agonistas de GnRH (A-GnRH).

La pubarquia precoz en las niñas despierta en la actualidad gran interés por tres hechos: uno, porque un porcentaje elevado de estas pacientes, hasta el 45%, presenta pasados tres o más años de la menarquia un típico cuadro de hiperandrogenismo ovárico funcional, caracterizado por una respuesta aumentada de 17-OH progesterona al estímulo con agonistas de la GnRH, que suele estar precedido por una disfunción ovárica sin traducción clínica[9,10]; dos, porque en estas pacientes es frecuente la existencia de hiperinsulinemia, con todo lo que ello supone de tolerancia alterada a la glucosa y dislipemia aterogénica, y estas alteraciones pueden encontrarse precozmente incluso ya en el momento de la pubarquia precoz[11]; y tres, porque muchas de estas niñas presentaron un bajo peso al nacer para la edad gestacional[12] y se ha sugerido la existencia de un trastorno endocrino secuencial de origen prenatal: bajo peso al nacer, pubarquia precoz durante la infancia, e hiperandrogenismo suprarrenal y ovárico en la pubertad[13], aunque los lazos fisiopatológicos que subyacen a esta secuencia aún no son conocidos.

La pubarquia precoz en el varón no se asocia a alteraciones endocrino-metabólicas ni a un bajo peso al nacer, lo que sugiere que esta enfermedad en el sexo masculino puede considerarse una variante normal del desarrollo.

SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS (SOP)

El SOP es el trastorno endocrino más frecuente en mujeres[14]. Lo padecen el 4-7% de las mujeres en edad reproductiva y en España, Asunción et al[15] confirman esta elevada frecuencia al encontrarlo en el 6,5% de 154 mujeres madrileñas no seleccionadas. La importancia de este síndrome depende no sólo de su frecuencia, sino de que es la causa más frecuente de infertilidad anovulatoria (80%) y de hirsutismo (el 75%)[16] y de que está muy relacionado con el síndrome metabólico X (hiperinsulinismo, obesidad, dislipemia, diabetes tipo 2 y afectación cardiovascular)[17,18].

El SOP fue inicialmente descrito por Stein y Leventhal en 1935 y estaba compuesto por la asociación de ovarios poliquísticos, hirsutismo, amenorrea y obesidad. Treinta años más tarde se llamó la atención sobre la existencia de alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (niveles elevados de LH, niveles normales de FSH, con el consiguiente aumento de la relación LH/FSH). Posteriormente la difusión del examen ecográfico de los ovarios señaló lo equívoco del nombre de "síndrome de ovarios poliquísticos", ya que la misma imagen ovárica se puede observar en más del 20% de mujeres "normales"[19] y en mujeres afectadas de diversas endocrinopatías y, por otra parte, puede faltar en pacientes que clínicamente tienen signos de hiperandrogenismo y anovulación y que se considera que están afectadas de un síndrome de ovarios poliquísticos. En 1990, los National Institutes of Health constituyeron un grupo para investigar este síndrome y no pudieron consensuar una denominación, pero establecieron como criterio conceptual que es razonable considerar el diagnóstico de SOP en mujeres que presentan hiperandrogenismo, con o sin manifestaciones cutáneas, y trastornos de la menstruación (anovulación u oligoovulación) si podían descartarse otras endocrinopatías como la hiperplasia suprarrenal congénita, la hiperprolactinemia, las enfermedades tiroideas y los tumores suprarrenales[20].

El hiperandrogenismo es pues uno de los datos fundamentales para el diagnóstico. El hiperandrogenismo puede ser clínico (acné, hirsutismo, alopecia temporal androgénica) y/o bioquímico (aumento de andrógenos en plasma). Los datos clínicos no tienen una relación estricta con los cambios hormonales. El hiperandrogenismo puede ser ovárico, suprarrenal o mixto. Conocer el origen de los andrógenos tiene interés a la hora de establecer el tratamiento. En la mayoría de las pacientes existe un hiperandrogenismo ovárico funcional relacionado posiblemen-

te con una disregulación del citocromo P-450c17 ovárico. El test del A-GnRH (test de Leuprolide) pone en evidencia una elevación de 17-OHP ovárica. En mayor o menor grado también existe participación suprarrenal en el hiperandrogenismo como se comprueba por la frecuente existencia de cifras elevadas de DHEAS, DHEA y por la respuesta exagerada de 17-OHP al test del ACTH. Algunas pacientes con este patrón hormonal eran diagnosticadas de una forma tardía de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 3β hidroxiesteroide-deshidrogenasa. Posteriormente, la realización de estudios moleculares ha permitido descartar este déficit enzimático y catalogar a estas pacientes como afectadas de hiperandrogenismo suprarrenal funcional[21].

Los trastornos de la menstruación son el otro dato fundamental para el diagnóstico. Típicamente las pacientes presentan amenorrea u oligomenorrea y existe anovulación. La anovulación es crónica y de inicio peripuberal. Excepcionalmente, las menstruaciones pueden ser normales pero ello no indica con certeza que los ciclos sean ovulatorios. También se han descrito formas atenuadas del síndrome en mujeres que ovulan[22]. Otros síntomas relacionados con la disfunción ovárica incluyen metrorragias, interrupciones del embarazo, complicaciones del embarazo y un riesgo aumentado de carcinoma endometrial.

La imagen ecográfica del ovario, tamaño superior a 9 ml, presencia de quistes con un diámetro de unos 10 mm de disposición preferentemente periférica y aumento del estroma, es muy característica, pero se debe insistir que aunque durante algún tiempo el hallazgo de ovarios poliquísticos era imprescindible para el diagnóstico e incluso su sola presencia era ya suficiente para hacerlo, en la actualidad se considera sólo un hallazgo que apoya el diagnóstico pero que no es imprescindible y, de hecho, muchos endocrinólogos ni siquiera solicitan ecografía ovárica cuando otros datos permiten establecer el diagnóstico de SOP.

Diversas alteraciones se encuentran con frecuencia asociadas a este trastorno: hiperinsulinemia, insulinorresistencia, tolerancia alterada a la glucosa, dislipemia, alteración de la fibrinólisis, obesidad y afectación cardiovascular. La insulinorresistencia no suele ser intensa y para su diagnóstico es suficiente hallar elevada en ayunas la relación glucosa/insulina. La insulinorresistencia se observa en mujeres con SOP sin obesidad y al parecer es más intensa en las pacientes con anovulación que en aquellas que tienen algunos ciclos ovulatorios. Debido a esta resistencia a la insulina, las mujeres con SOP tienen un riesgo aumentado de presentar tolerancia alterada a la glucosa y diabetes tipo 2. En un estudio reciente[23] el 31% de las mujeres obesas con SOP y edad fértil tenían tolerancia alterada a la glucosa y el 7,5% padecían diabetes. A medida que avanza la edad el riesgo de diabetes parece ser mayor. Parece pues obligado controlar periódicamente el metabolismo glucídico en pacientes con SOP.

Entre las alteraciones del perfil lipídico encontradas se encuentran aumento del colesterol total, triglicéridos y LDL-colesterol, y reducción de los niveles de HDL-colesterol y de apolipoproteína A-I. Estas alteraciones están en relación con el hiperandrogenismo pero sobre todo con el hiperinsulinismo.

La actividad reducida de la fibrinólisis y la elevación de la actividad en plasma del inhibidor 1 del activador del plasminógeno se han relacionado con el posterior aumento de la patología cardiovascular de estas pacientes.

La obesidad se encuentra en un porcentaje próximo al 50% y con frecuencia es de tipo androide (elevación de la relación cintura/caderas); la obesidad aumenta el riesgo de intolerancia a la glucosa y diabetes, así como de enfermedad cardiovascular. En las pacientes jóvenes es rara la hipertensión, pero con la edad aumenta la frecuencia hasta llegar a ser del 40%, igualmente está aumentado el riesgo de ateroesclerosis y de infarto de miocardio.

El trastorno tiene una base genética. Existe una clara asociación familiar. Estudios que estudian la correlación madre-hija, hermana-hermana y gemelas univitelinas así lo atestiguan. Se han buscado diversos marcadores genéticos de susceptibilidad y se ha señalado que en la porción N-terminal del gen del receptor de los andrógenos existe una secuencia altamente polimórfica de trinucleótidos CAG repetidos y que cuanto menor es el número de CAG mayor es la actividad del receptor y recientemente variaciones del número de este triplete, incluso dentro del rango normal (11-38), se han relacionado con el SOP[24].

Junto a formas "primarias" de SOP existen formas secundarias a otras endocrinopatías como aumento de la producción de andrógenos (hiperplasia suprarrenal congénita) e hiperinsulinismos de distinta etiología. La relación de hiperinsulinismo y SOP es íntima. Se ha señalado previamente su frecuente asociación y posiblemente en muchos casos el hiperinsulinismo sea la causa del hiperandrogenismo. En los casos de hiperinsulinismo intenso por insulinorresistencia primaria y grave se producen intensos hiperandrogenismos, en mujeres con diabetes tipo 1, frecuentemente hiperinsulinizadas, existe una frecuencia aumentada de SOP, como ha señalado recientemente entre nosotros Escobar-Morreale et al[25], y cuando las pacientes con SOP son tratadas con agentes sensibilizantes a la insulina disminuye la hiperandrogenemia, el hirsutismo, la hiperrespuesta ovárica a los A-GnRH y llega a restaurarse la función ovárica[26].

Hiperandrogenismo idiopático

Hasta en el 10% de los pacientes la hiperandrogenemia a pesar de una investigación exhaustiva, es de causa desconocida.

Conducta diagnóstica

Historia clínica completa

Deben recogerse datos como: historia familiar positiva, incidencias durante el embarazo (en especial virilización

materna y fármacos tomados por la madre), presencia de anomalías genitales en el recién nacido, peso y talla al nacer, fármacos que toma, edad de aparición de los síntomas de hiperandrogenismo y rapidez de su progresión, antecedentes de pubarquia precoz.

Valoración clínica

Interesa valorar todos los síntomas de hiperandrogenismo (tabla 2) y especialmente la existencia e intensidad del hirsutismo. Se considera anormal una puntuación superior a 8 en el escore de Ferriman y Gallwey. Muchas mujeres se creen hirsutas con puntuaciones inferiores a 8 o con presencia de pelo en áreas corporales donde la mujer tiene normalmente pelo (hirpertricosis).

Valoración de los trastornos menstruales

Debe tenerse presente que irregularidades menstruales en los primeros 2 años posmenarquia se consideran normales. Se habla de oligomenorrea para ciclos de más de 45 días y de amenorrea para la ausencia de ciclos durante más de 3 meses consecutivos.

Exploración clínica completa

Interesa en especial el índice de masa corporal (peso [kg]/talla [m^2]), la relación cintura/caderas y la exploración de los caracteres sexuales, comprobar si existe desarrollo o involución de las mamas y conocer la existencia de clitoromegalia.

Determinaciones analíticas basales

Se debe solicitar la determinación de andrógenos (T total, δ^4-A, DHAS), 17-OHP, SHBG, LH, FSH, prolactina, cortisol, glucemia, insulinemia, lípidos plasmáticos, y calcular el índice de andrógenos libre, equivalente a la testosterona libre, o biológicamente activa [testosterona (nmol/l) $\times$ 100/SHBG (nmol/l)]. En el período peripuberal y pospuberal las determinaciones se deben efectuar en la fase folicular del ciclo (3.er-8.º día del ciclo) o después de, al menos, 2 meses de amenorrea.

La clínica junto a las determinaciones basales son suficientes en algunos casos para el diagnóstico. Si toda la analítica es normal se habla de hiperandrogenismo clínico idiopático. Cifras muy elevadas de 17-OHP son propias del déficit de 21 hidroxilasa. Cifras de T muy altas se observan en los tumores suprarrenales y también en la hiperplasia suprarrenal congénita. Cifras muy altas de DHAS son también características de los tumores suprarrenales. Cuando está elevado el cortisol y los andrógenos se debe sospechar síndrome de Cushing o tumor suprarrenal, especialmente en este último si predominan los síntomas androgénicos. Un intenso hipercortisolismo sin clínica sugestiva de ello señala una posible resistencia al cortisol. Niveles moderadamente elevados de DHAS son propios del hiperandrogenismo suprarrenal, mientras que la elevación de la δ^4-A sugiere hiperandrogenismo ovárico. Niveles elevados de LH y normales de FSH con una relación LH/FSH > 2,5 apoyan el diagnóstico de SOP. Cifras elevadas de prolactina identifican la hiperprolactinemia y una relación muy elevada de glucemia/insulina (igual o superior a 20 μU/ml) es diagnóstica de hiperinsulinemia.

Tests funcionales

Test de ACTH: se administran 0,25 mg, i.v., una dosis y se determinan 17-OHP, 17-OHpreg, cortisol, DHEA, DHAS y δ^4-A a los 0 y 60 minutos. Una respuesta elevada señala el origen adrenal del hiperandrogenismo. Si el test de leuprolide es normal, se puede hacer el diagnóstico de hiperandrogenismo suprarrenal funcional.

Test de leuprolide se administran 500 μg, s.c. en una dosis y se determinan LH, FSH, 17-OHP, y estradiol a las 0 y 24 h, y LH y FSH a las 3 h. Una respuesta elevada de 17-OHP señala el origen ovárico del hiperandrogenismo, si en el test de ACTH la respuesta de los esteroides suprarrenales fue normal se hace el diagnóstico de hiperandrogenismo ovárico funcional. Si existe una respuesta aumentada tanto al test de ACTH como al de leuprolide el hiperandrogenismo se califica de mixto.

Test de supresión con dexametasona: se administran 0,5 mg/8 h/5 días y se determina cortisol, 17-OHP, T, DHEA. Una frenación de los andrógenos en presencia de niveles suprimidos de cortisol ($\leq$ 1 μg/dl) confirma el origen suprarrenal del hiperandrogenismo. En los tumores suprarrenales la supresión puede ser escasa o nula.

Test de tolerancia oral a la glucosa: indicado en los casos de hiperandrogenismo ovárico y cuando la relación glucemia/insulinemia es elevada. En las adolescentes con hiperandrogenismo ovárico es típico el hallazgo de picos de insulina > 100-150 μU/ml durante el test, y la persistencia de cifras de insulinemia > 50 μU/ml a las 2 h de la administración de la glucosa.

Exploraciones de imagen

La RM es muy útil para la localización de los tumores suprarrenales y gonadales. La ecografía ovárica añade poco al diagnóstico de un hiperandrogenismo funcional ovárico y su utilidad práctica es controvertida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grumbach MM, Auchus RJ. Estrogen: consequences and implications of human mutations in synthesis and action. J Clin Endocrinol Metabol 1999; 84: 4677-4694.
2. Vottero A, Combe H, Lecomte P, Longui CA, Chrousos GP. A novel mutation of the glucocorticoid receptor in familial glucocorticoid resistance. San Diego: Proc 81st Annual Meeting of The Endocrine Society, 1999; 90.
3. Shahidi H, Vottero A, Stratakis CA et al. Imbalanced expression of the glucocorticoid receptor isoforms in cultured lymphocytes from a patient with systemic glucocorticoid resistance and chronic lymphocytic leukemia. Biochem Biophys Res Commun 1999; 254: 559-565.
4. De Castro M, Chrousos CP. Glucocorticoid resistance. Curr Ther Endocrinol Metab 1997; 6: 188-189.

5. Flack MR, Chrousos GP. Neoplasms of the adrenal cortex. En: Holland R, ed. Cancer medicine, 4.ª ed. New York: Lea and Fibiger, 1996; 1563-1570.

6. Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience: adrenocortical tumors. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1317-1324.

7. Ibáñez L, Virdis R, Potau N et al. Natural history of premature pubarche: An auxological study. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 254-257.

8. Azziz R, Dewailly D, Overbach D. Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: Currents concepts. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 810-815.

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

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

11. Ibáñez L, Potau N, Chacon P, Pascual C, Carrascosa A. Hyperinsulinaemia, dyslipaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. Diabetologia 1998; 41: 1057-1063.

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

13. Ibáñez l, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Adrenal hyperandrogenism in adolescent girls with a history of low birthweight and precocious pubarche. Clin Endocrinol 2000; 53: 523-527.

14. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): Arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1897-1879.

15. Asunción M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2434-2438.

16. Franks S. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1995; 333: 853-861.

17. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DI, Jacobs HS. Risk factors for coronary arterydisease in lean and obese women with the polycystic ovaries. Clin Endocrinol (Oxf) 1992; 37: 119-125.

18. Robinson S, Henderson AD, Gelding SV et al. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. Clin Endocrinol (Oxf) 1996; 44: 277-284.

19. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries: A common finding in normal women. Lancet 1988; 1: 870-872.

20. Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. En: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. Polycystic ovary syndrome. Oxford: Blackwell Scientific, 1992; 377-384.

21. Rosenfield RL. Editorial. Evidence that idiopathic functional adrenal hyperandrogenism is caused by dysregulation of adrenal steroidogenesis and that hyperinsulinemia may be involved. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 878-880.

22. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovaries in hirsute women with normal menses. Am J Med 2001; 111: 602-606.

23. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of the risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance un polycystic ovary syndrome: A prospective controlled study in 254 affected woman. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 185-189.

24. Mifsud A, Ramirez S, Yong EL. Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3484-3488.

25. Escobar-Morreale HF, Roldan B, Barrio R, Alonso M, Sancho J, De la Calle H et al. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4182-4187.

26. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism in nonobese, adolescent girls: effect of flutamide. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3251-3255.

Tratamiento del hirsutismo

L. Ibáñez Toda y F. Rodríguez Hierro

Sección de Endocrinología. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona.

(An Esp Pediatr 2002; 56 [Supl 4]: 34-37)

INTRODUCCIÓN

Los andrógenos son necesarios para el desarrollo de las denominadas unidades pilosebáceas (UP), en las zonas corporales sensibles a dichas hormonas. Cada UP está compuesta por un folículo piloso y una glándula sebácea, y tiene la capacidad de diferenciarse en pelo terminal o en folículo sebáceo (en el que el componente sebáceo predomina y el folículo piloso permanece como vello fino). Antes de la pubertad, en ausencia de estimulación androgénica, el folículo piloso siempre permanece como vello fino. Al iniciarse la pubertad, y como consecuencia del aumento progresivo de las concentraciones de andrógenos, parte de las UP se transforman en pelo terminal, dando lugar a la aparición de vello sexual (pubis y axilas), mientras que el resto se convierte en folículos sebáceos. La mayor densidad de pelo en zonas andrógeno-sensibles en el hombre, con respecto a la mujer, es debido a una mayor proporción de UP que evolucionan a pelo terminal[1].

El *hirsutismo* es una entidad relativamente frecuente en la mujer, de inicio en general peripuberal, caracterizado por un exceso de crecimiento de vello corporal en zonas consideradas típicamente androgénicas: zona supralabial, mentón, mejillas, pabellones auriculares, tórax (zona supraesternal y areolas mamarias), abdomen (línea alba), espalda, glúteos, y cara interna y anterior de los muslos. En general, el hirsutismo se debe a un exceso de producción de andrógenos o a un aumento del metabolismo de los andrógenos a nivel cutáneo. La respuesta de los folículos pilosos y de las glándulas sebáceas cutáneas varía según su localización[1,2], lo que explica la diferente expresividad clínica frente a un mismo grado de hiperandrogenismo o de hiperactividad metabólica androgénica a nivel cutáneo.

TRATAMIENTO DEL HIRSUTISMO

La elección de la terapéutica farmacológica se realizará en función de la etiología del hirsutismo, de las manifestaciones clínicas acompañantes y de la edad de la paciente[3]. Las diferentes opciones terapéuticas se muestran en la tabla 1.

El tratamiento farmacológico va dirigido a enlentecer el crecimiento del nuevo vello, pero no actúa sobre el ya establecido. El efecto máximo se consigue entre 9 y 12 meses después del inicio de la terapéutica, por lo que es recomendable realizar simultáneamente medidas cosméticas. En las pacientes obesas, la reducción de peso en ocasiones mejora la hiperandrogenemia y los trastornos menstruales.

Hiperandrogenismo ovárico

En el hiperandrogenismo ovárico se ha utilizado, tradicionalmente, una terapéutica sintomática. Si el único síntoma presente son las irregularidades menstruales, puede realizarse tratamiento cíclico con progestágenos, en dosis de 5-10 mg/día durante 5 días, a intervalos de 3 semanas a 2 meses. Los intervalos serán más cortos si la paciente presenta hemorragia uterina disfuncional, y más prolongados en los casos de amenorrea. Si el sangrado uterino no puede controlarse con progestágenos, puede administrarse una combinación estroprogestágena (Gynovin®, 0,075 mg gestodeno + 0,030 mg etinilestradiol). Si existe hirsutismo moderado, puede utilizarse una terapia combinada estroprogestágena que suprime la secreción de gonadotropinas hipofisarias y de esteroides gonadales. La disminución de las gonadotropinas reduce los niveles de testosterona libre, aumenta los niveles de la proteína transportadora de las hormonas sexuales (*sex hormone binding globulin* [SHBG]), y reduce moderadamente las cifras de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS)[4]. La elección de un progestágeno con poca actividad androgénica es fundamental (p. ej., Meliane®, 0,075 mg gestodeno + 0,020 mg etinilestradiol).

Si el hirsutismo es moderado o intenso o se acompaña de acné, pueden utilizarse antiandrógenos. Hasta hace pocos años, el antiandrógeno más utilizado era el acetato de ciproterona, en dosis de 25-50 mg/día durante los primeros 10 días del ciclo asociado a un tratamiento estroprogestágeno cíclico[5]. Este esteroide sintético, derivado de la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) tiene actividad antiandrogénica y antigonadotropínica, y es efectivo en la reducción del hirsutismo y del acné. Sin embargo, en algunas adolescentes puede favorecer un incremento ponderal significativo y el desarrollo de *spotting*. Actualmente, se recomienda la utilización de flutamida en dosis bajas (125-250 mg/día) asociada o no a un estroprogestágeno[6-9]. Este preparado es un antiandrógeno selectivo que actúa a nivel del receptor androgénico, reduce la síntesis de andrógenos, y disminuye los niveles de triglicéridos y de colesterol. Carece de actividad progestágena, estrogénica,

TABLA 1. **Fármacos utilizados en el tratamiento del hirsutismo**

Fármaco	Dosis	Modo de acción	Indicaciones
Dexametasona (Decadran® 0,5 mg)	0,25 mg/día	Supresión andrógenos suprarrenales	h. suprarrenal/mixto
Acetato de medroxiprogesterona (Progevera® 10 mg)	10 mg/día 5 días	Aumento niveles de progesterona	h. ovárico con hemorragia uterina disfuncional
Estroprogestágenos (EP) (Suavuret®, Meliane®)	1 comp/día 21 días	Supresión de las gonadotropinas	h. ovárico con irregularidades menstruales y/o hirsutismo moderado
Acetato de ciproterona (Androcur® 50 mg)	1 comp/día 10 días	Antiandrógeno, progestágeno antigonadotropínico	h. ovárico con hirsutismo marcado Hirsutismo idiopático. Asociar EP
Espironolactona (Aldactone® 100 mg)	50-100 mg/día	Antiandrógeno Antialdosterónico	h. ovárico con hirsutismo marcado Hirsutismo idiopático. Asociar EP
Flutamida (Flutamida® 250 mg)	250 mg/día	Antiandrógeno	h. ovárico con hirsutismo marcado Hirsutismo idiopático. Asociar EP
Finasteride (Proscar® 5 mg)	5 mg/día	Inhibidor de la 5α-R	Hirsutismo idiopático
Agonistas de GnRH* (Decapeptyl® 3,75 mg)	1 inyect/28 días	Supresión del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal	h. ovárico con hirsutismo marcado Asociar terapia estrogénica sustitutiva
Metformina (Dianben® 850 mg)	1.275 mg/día	Aumenta la sensibilidad a la insulina	h. ovárico asociado a insulino resistencia
Troglitazona**	400 mg/día	Aumenta la sensibilidad a la insulina	h. ovárico asociado a insulino resistencia
Metformina asociada a flutamida	1.275 mg/día 125 mg/día	Aumenta la sensibilidad a la insulina, antiandrógeno	h. ovárico asociado a insulino resistencia

*No indicado en adolescentes; **no comercializado en Europa.
h: hiperandrogenismo; 5α-R: 5α-reductasa.

corticoidea o antigonadotrópica. Tiene pocos efectos colaterales, aunque en dosis elevadas (iguales o superiores a 500 mg/día) se han descrito casos aislados de hepatitis fulminante[10].

La espironolactona es un antialdosterónico que interfiere en la unión de la dihidrotestosterona (DHT) con su receptor y forma complejos inactivos a nivel nuclear, minimizando el efecto androgénico en el crecimiento del pelo. En dosis bajas (100 mg/día) actúa preferentemente bloqueando el receptor androgénico; en dosis más altas (200 mg/día) también disminuye los niveles de testosterona y androstendiona[11]. El efecto adverso más frecuente es la polimenorrea. La adición de dexametasona a este preparado antiandrogénico parece prolongar el período de remisión al suspender el tratamiento[12].

En adultas se han utilizado los agonistas del GnRH como inhibidores de la síntesis androgénica ovárica[13]. Dados sus efectos secundarios (hipoestrogenismo y pérdida de masa ósea) es necesaria la adición de una terapéutica sustitutiva estrogénica[14], por lo que no es recomendable en adolescentes.

En el hiperandrogenismo ovárico asociado a hiperinsulinismo, la utilización de antiandrógenos no modifica los niveles de insulina ni consigue incrementar las cifras de HDL-colesterol, por lo tanto, no modifica los factores de riesgo cardiovascular[9]. Por el contrario, los agentes sensibilizantes de la insulina, como la metformina y la troglitazona consiguen reducir concomitantemente las cifras de insulina y de andrógenos, mejoran el perfil lipídico aumentando las cifras de HDL-colesterol, regularizan los ciclos menstruales e inducen la ovulación[15-22] (fig. 1). En nuestra experiencia, la utilización de metformina en dosis de 1.275 mg/día en adolescentes hiperandrogénicas puede ser la terapéutica de elección en el futuro, si los resultados a largo plazo confirman los buenos efectos iniciales[19,20]. Los resultados preliminares de la asociación de un antiandrógeno y de un agente sensibilizante de la insulina en dosis bajas parecen indicar que la combinación de estos fármacos es aún más efectiva[23] (fig. 2).

Hiperandrogenismo suprarrenal

En las formas tardías de *hiperplasia suprarrenal congénita*, la terapéutica de elección son los glucocorticoides[24]. Puede utilizarse hidrocortisona en dosis de 8-10 mg/m^2 de

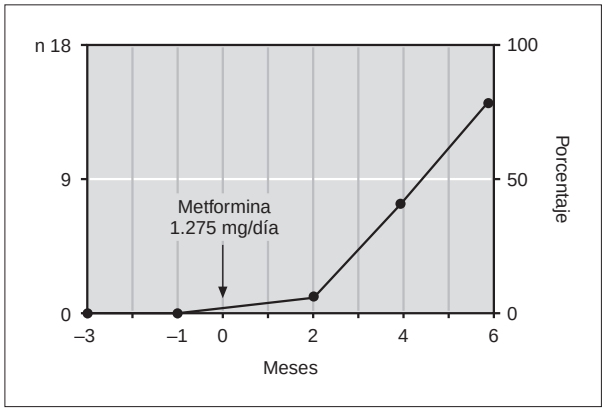


Figura 1. *Aumento de la frecuencia ovulatoria después del tratamiento con metformina en adolescentes con hiperandrogenismo ovárico, hiperinsulinismo, y anovulación crónica. Adaptada de Ibáñez et al[20].*

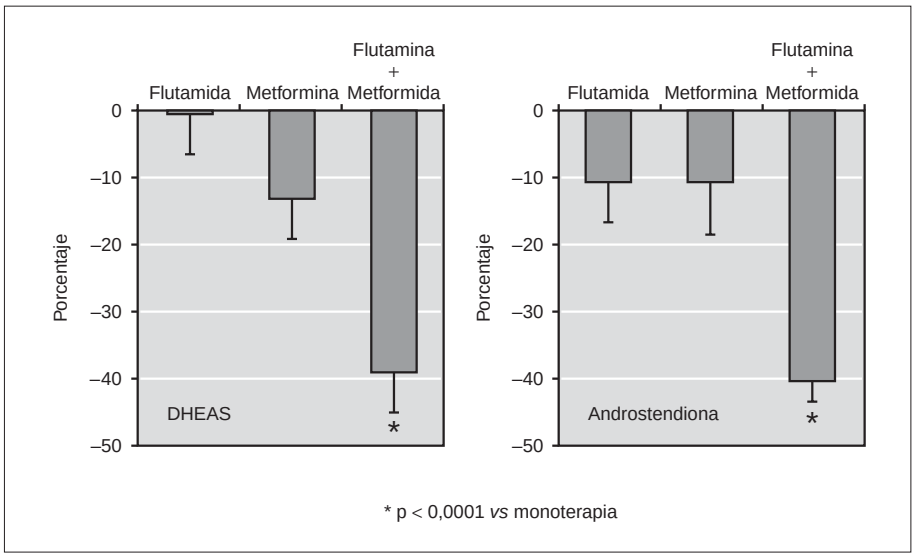


Figura 2. *Reducción de las cifras de androstendiona y DHEAS después de 9 meses de tratamiento combinado con metformina y flutamida en adolescentes con hiperandrogenismo ovárico e hiperinsulinismo. Adaptada de Ibáñez et al[23].*

superficie corporal, o dexametasona, una vez alcanzada la talla final, en dosis de 0,25-0,5 mg/día. En el *hiperandrogenismo suprarrenal funcional* pueden ser útiles los glucocorticoides en aquellos casos en los que la supresión con dexametasona consiga frenar los niveles de andrógenos[25]. Una dosis nocturna de dexametasona (0,25 mg), consigue en general la normalización de los ciclos menstruales, aunque no suele ser muy efectiva ni sobre el hirsutismo ni sobre el acné. En estos casos, se aconseja la adición de un antiandrógeno.

Hirsutismo idiopático

En estas pacientes pueden administrarse antiandrógenos, en dosis parecidas a las utilizadas en el hiperandrogenismo ovárico. Aunque los inhibidores de la 5α-reductasa (finasteride, 5 mg/día) se han utilizado con éxito en adultas[2,26], no existe experiencia suficiente para recomendar su uso sistemático en adolescentes.

Duración del tratamiento

No existen datos concluyentes sobre la duración del tratamiento, y las recidivas al suspender la terapéutica son frecuentes. Nosotros recomendamos un período mínimo de 2 años de tratamiento con antiandrógenos asociados o no a estroprogestágenos o bien sensibilizantes de la insulina, con reevaluación posterior del perfil lipídico y hormonal. Estudios preliminares indican que la utilización de productos tópicos como la eflornitina puede prolongar los períodos de remisión[27] y reducir las necesidades de reiniciar la terapéutica con antiandrógenos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. Endocr Rev 2000; 21: 363-392.
2. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. Endocr Rev 2000; 21: 347-362.
3. Ibáñez L, Potau N. Hiperandrogenismo. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, eds. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Madrid: Editores Médicos, 2000; 1043-1061.
4. Lobo RA, Carmina E. Androgen excess. En: Lobo RA, Mishell DR, eds. Infertility, contraception and reproductive endocrinology. Oxford: Blackwell Publications, 1997; 341-362.
5. Barth JH, Cherry CA, Wojnarowska F, Dawber RP. Cyproterone acetate for severe hirsutism: Results of a double blind dose-ranging study. Clin Endocrinol (Oxf) 1991; 35: 5-10.
6. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, Macrelli S, Ravaioli B, Bagnoli A et al. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1304-1310.
7. Müderris II, Bayram F, Sahin Y, Kelestimur F. A comparison between two doses of flutamide (250 mg/d and 500 mg/d) in the treatment of hirsutism. Fertil Steril 1997; 68: 644-647.
8. De Leo V, Lanzetta D, D'Antona D, la Marca A, Morgante G. Hormonal effects of flutamide in young women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 99-102.
9. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia and hyperinsulinism in non-obese, adolescent girls: effect of flutamide. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3251-3255.
10. Wysowski DK, Freiman JP, Tourtelot JB, Horton ML III. Fatal and nonfatal hepatotoxicity associated with flutamide. Ann Inter Med 1993; 118: 860-864.
11. Young RL, Goldzieher JW, Elkind-Hirsch K. The endocrine effects of spironolactone used as an antiandrogen. Fertil Steril 1987; 48: 223-228.
12. Carmina E, Lobo RA. The addition of dexamethasone to antiandrogen therapy for hirsutism prolongs the duration of remission. Fertil Steril 1998; 69: 1075-1079.
13. Falsetti L, Pasinetti E. Treatment of moderate and severe hirsutism by gonadotropin-releasing hormone agonists in women with polycystic ovary syndrome and idiopathic hirsutism. Fertil Steril 1994; 61: 817-822.
14. Azziz R, Ochoa TM, Bradley EL et al. Leuprolide and estrogen versus oral contraceptive for the treatment of hirsutism: a prospective randomized study. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 3406-3411.

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

16. Moghetti P, Castello R, Negri C et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 139-146.

17. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1998; 338: 1876-1880.

18. DeLeo V, la Marca A, Ditto A, Morgante G, Cianci A. Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1999; 72: 282-285.

19. Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia and hyperinsulinism after precocious pubarche. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3526-3530.

20. Ibáñez L, Valls C, Ferrer A, Marcos MV, Rodriguez-Hierro F, De Zegher F. Sensitization to insulin induces ovulation in non-obese adolescents with anovulatory hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3595-3598.

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

22. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1626-1632.

23. Ibáñez L, Valls C, Ferrer A, Rodriguez-Hierro F, Potau N, de Zegher F. Additive effects of anti-androgen and insulin-sensitizing treatment to normalize dyslipidemia, adrenal hyperandrogenemia and anovulation in non-obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2002 (en prensa).

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

25. Rittmaster RS. Clinical Review 73. Medical treatment of androgen-dependent hirsutism. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 2559-2563.

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

27. Carmina E. Topical eflornithine. A viewpoint. Am J Clin Dermatol 2001; 2: 202.

Hormonas tiroideas y sistema nervioso central

J. Bernal

Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Universidad Autónoma de Madrid.

(An Esp Pediatr 2002; 56 [Supl 4]: 38-41)

INTRODUCCIÓN

Las hormonas tiroideas intervienen de forma crítica en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC)[1]. El hipotiroidismo fetal y/o neonatal ocasiona defectos de mielinización, y de migración y diferenciación neuronal, que originan el retraso mental, que puede ser profundo, y en determinados casos a alteraciones neurológicas irreversibles. Se acepta que la mayoría de las acciones de las hormonas tiroideas son debidas a la interacción de la hormona tiroidea activa, triyodotironina (T_3), con receptores nucleares. La hormona tiroidea regula la expresión de una serie de genes que codifican proteínas de funciones fisiológicas muy diversas: proteínas de mielina, proteínas implicadas en adhesión y migración celular, proteínas de señalización, componentes del citoesqueleto, proteínas mitocondriales, factores de transcripción, etc.[1].

La T_3 se origina parcialmente en la glándula tiroides, pero en su mayor parte se genera localmente en tejidos diana a partir de tiroxina (T_4). La concentración de T_3 en el SNC está estrechamente regulada por las desyodasas tipos II y III[2]. La desyodasa tipo II, que se expresa en tanicitos y en astrocitos[3], produce hasta un 80 % de la T_3 presente en el SNC. La desyodasa tipo III, presente en neuronas, degrada T_4 y T_3 a metabolitos inactivos[2,4].

Los receptores T_3 están ya presentes en el cerebro fetal de rata, en el ARNm, a partir del día 11,5 después de la concepción[5], y la proteína puede ser detectada ya en el feto de 14 días[6]. En el feto humano, el receptor T_3 está presente al menos desde la 10.ª semana de gestación[7], lo que indica que la hormona tiroidea puede tener acciones en el cerebro fetal humano. Desde luego, en los tejidos de feto humano puede detectarse T_4 en la mayoría de ellos, y T_3 en el cerebro, que podría proceder en su mayor parte de la T_4. Las hormonas tiroideas presentes en el feto, especialmente la T_4, pueden ser de procedencia materna o fetal. En el ser humano, la T_4 de origen materno podría representar más del 50 % de la T_4 fetal a término, en circunstancias normales[8].

La presencia de receptores desde épocas tempranas del desarrollo fetal explica la patogenia de síndromes como el cretinismo neurológico[9]. Este síndrome, caracterizado por alteraciones neurológicas, pero no necesariamente acompañado de hipotiroidismo, ocurre tras deficiencias graves de yodo durante los primeros meses de embarazo, lo que afecta a núcleos como el estriado, en los que hay una activa neurogénesis durante el segundo trimestre de gestación. En condiciones de ingesta normal de yodo, el paso de suficiente hormona materna a través de la placenta proporciona una protección al cerebro del feto en el hipotiroidismo congénito[10], por lo que la sintomatología en estos casos no es tan grave como en el cretinismo neurológico. Por otro lado, la posibilidad de que la hormona tiroidea materna influya en el desarrollo del cerebro fetal, abre nuevas perspectivas sobre los estados de hipotiroxinemia materna, más frecuentes de lo que sería de esperar en regiones desarrolladas. La hipotiroxinemia materna, que no se acompaña de hipotiroidismo ni de hormona tirotropa (TSH) elevada, se debe a deficiencia moderada de yodo, y puede tener efectos sutiles en el desarrollo del cerebro fetal, por lo que es necesario prestar mucha atención a la ingesta de yodo de las embarazadas[10].

DIVERSIDAD DE LOS RECEPTORES DE HORMONA TIROIDEA

Las acciones fisiológicas de las hormonas tiroideas sobre el desarrollo del SNC, al igual que en el resto del organismo, son debidas a la interacción de la hormona tiroidea activa, T_3, con receptores nucleares. Estos receptores son factores de transcripción cuya actividad es modulada por la unión del ligando. Hay varias isoformas de receptor de T_3, que son a su vez productos de dos genes denominados *TRα* y *TRβ*. Estos dos genes, localizados en distintos cromosomas, originan varias proteínas[11]. El gen *TRα* codifica tres proteínas, denominadas TRα1, TRvα2 y TRvα3, que difieren en el extremo carboxilo y se originan a partir del mismo transcrito mediante procesos de *splicing* alternativo. De estas tres proteínas, sólo el TRα1 es un auténtico receptor, puesto que es capaz de unir T_3 y activar o reprimir genes diana. Las variantes TRvα2 y TRvα3 no unen T_3 y es posible que en determinadas circunstancias antagonicen la

acción de la hormona. El gen *TRα* también produce proteínas truncadas, denominadas Δα1 y Δα2, cuyo papel fisiológico no es bien conocido, pero podrían desempeñar un papel en la regulación del desarrollo intestinal[12]. Por su parte, el gen *TRβ* también origina varias proteínas, de las cuales dos son conocidas desde hace tiempo, las TRβ1 y TRβ2, y otras dos que han sido identificadas recientemente, TRβ3 y la proteína truncada ΔTRβ3[13]. Las proteínas producto del gen *TRβ* se diferencian en el extremo aminoterminal y todas son capaces de unir T_3. La proteína truncada ΔTRβ3, por su parte, no se une a ADN.

Así pues, existen al menos cuatro formas distintas de receptor de T_3 (una de ellas producto del gen *α*, y las otras tres producto del gen *β*), entendiendo por receptor la molécula capaz de unir T_3 y ADN. Además, hay una serie de proteínas producidas por los mismos genes, de las cuales sólo ΔTRβ3 tiene la propiedad de unir T_3. La razón de la existencia de varias moléculas receptoras no se conoce, y el papel fisiológico de cada una de ellas y su contribución individual a los efectos tan diversos de las hormonas tiroideas se está empezando a diseccionar gracias al uso de animales modificados genéticamente.

El uso de animales deficientes en isoformas específicas del receptor de T_3 han permitido asignar algunas funciones específicas para dichas isoformas[14,15]. Así, por ejemplo, se sabe que *TRβ* está implicado en regulación de la secreción de TSH (TRβ2), metabolismo hepático (TRβ1), audición (TRβ1) y generación de fotorreceptores específicos para determinadas longitudes de onda (TRβ2), mientras que TRα1 controla la función cardíaca y el desarrollo intestinal. Los animales deficientes de todas las formas de receptor son viables y presentan un incremento desmesurado de la secreción de TSH y de hormona tiroidea, retraso en el crecimiento, e intolerancia al frío, pero no tienen anomalías obvias en desarrollo del SNC, lo que resulta muy paradójico, teniendo en cuenta las alteraciones profundas en el desarrollo posnatal debidas a la deprivación de hormona tiroidea desde períodos tempranos del desarrollo.

En nuestro laboratorio estamos interesados en las razones de estas discrepancias y en definir el papel de las isoformas de receptor en los procesos del desarrollo del SNC dependientes de hormona tiroidea. En este artículo se describe un trabajo nuestro reciente realizado sobre el papel de la isoforma TRα1 en el desarrollo del cerebelo[16].

Hormonas tiroideas necesarias para el desarrollo normal del cerebelo

La hormona tiroidea es esencial para le desarrollo armónico del cerebelo. El cerebelo es una estructura relativamente simple. De entre los grupos celulares del cerebelo, las células granulares y las células de Purkinje, son las más dependientes de las hormonas tiroideas durante el desarrollo. Las células de Purkinje se caracterizan por poseer una estructura muy ramificada, con un árbol dendrítico muy elaborado. En ausencia de hormona tiroidea estas células no se desarrollan normalmente y presentan alteraciones muy características[17], principalmente hipoplasia grave del árbol dendrítico y elongación de la dendrita proximal. Por otro lado, durante la morfogénesis del cerebelo se produce la migración de las células granulares desde la capa geminal externa, en la superficie del esbozo de cerebelo, hacia la capa granular interna. La hormona tiroidea es esencial para que este proceso se produzca a tiempo[18], de forma que en una rata normal la migración se completa a los 20 días, mientras que en una rata hipotiroidea todavía a los 25 días existen células en la capa germinal externa que no han migrado.

Es presumible que estos efectos de la hormona tiroidea tengan lugar a través de los receptores T_3. Por tanto, los animales deficientes del receptor deberían presentar alteraciones similares a las presentes en el hipotiroidismo. El estudio del cerebelo tiene la ventaja de que la expresión de los genes del receptor está bien segregada, de forma que TRα1 se expresa en las células germinales, mientras que TRβ1 se expresa en las células de Purkinje. Por tanto, los animales con deficiencia de TRα1 deberían presentar, al menos, un retraso en la migración de las células granulares.

El desarrollo del cerebelo en animales deficientes de TRα1 es normal

Hemos examinado la estructura del cerebelo de ratones normales y de ratones deficientes (KO) de TRα1. El análisis reveló que a los 21 días después del nacimiento la migración celular había tenido lugar normalmente en ambos tipos de ratones, lo que está en abierta contradicción con la necesidad de T_3 para que se produzca dicha migración. Por otra parte, el tratamiento con T_3 a animales hipotiroideos fue capaz de normalizar el retraso en la migración que presentan estos animales, por lo que no se entiende por qué la ausencia de receptor no produjo ningún efecto.

El hipotiroidismo no produce alteraciones del desarrollo del cerebelo en animales deficientes de TRα1

Una posibilidad es que las isoformas de receptor TRβ sean capaces de compensar la ausencia de receptor TRα1. A pesar de que las células granulares parecen expresar sólo TRα1, no puede descartarse la presencia de pequeñas cantidades de TRβ1 en estas células, difíciles de detectar, pero que en ausencia de TRβ1 fuesen capaces de compensar la ausencia de este receptor. Esto explicaría por qué los animales KO para TRα1 no presentan defectos de migración. Esta posibilidad es fácil de comprobar experimentalmente, simplemente haciendo hipotiroideos a los animales KO. El hipotiroidismo, en estos animales, tendría que producir un defecto de migración, al igual que en los animales normales, si el receptor TRβ1 estuviese implicado en la migración. Pues bien, la inducción de hipotiroi-

dismo en los animales KO no tiene ningún efecto en la migración de células granulares, como tampoco la tiene la diferenciación de las células de Purkinje.

¿Cómo puede explicarse que los animales KO para TRα1 no sólo no presenten alteraciones en el desarrollo del cerebelo, sino que, además, sean resistentes a los efectos del hipotiroidismo? La posibilidad de que la inducción del hipotiroidismo en estos animales no fuese completa, quedó descartada tras la determinación de las concentraciones de hormonas tiroideas en la corteza cerebral, que indicó disminuciones similares en las concentraciones de T_4 y de T_3 en los animales normales y en los KO tras la inducción de hipotiroidismo.

EFECTOS DE GC-1, UN ANÁLOGO DE T_3 ESPECÍFICO DE TRβ, EN EL DESARROLLO DEL CEREBELO

La posibilidad de un efecto de T_3 a través de TRβ sobre la migración se descartó también mediante el uso de GC-1, un compuesto análogo de T_3 específico para esta isoforma de receptor[19]. Este compuesto tiene acciones similares a T_3 en respuestas dependientes de TRβ, como inhibición de TSH hipofisaria, reducción de colesterol y triglicéridos, inducción de UCP-1 en tejido adiposo marrón o de enzimas hepáticas[20]. Sin embargo, no tiene defectos sobre la frecuencia cardíaca o en la inducción de genes cardíacos, respuestas típicas de TRα1[21]. Para estudiar el efecto de este compuesto sobre la estructura del cerebelo se indujo hipotiroidismo en ratones y se les administró T_3 o GC-1 en dosis equivalentes. Puesto que las células de Purkinje expresan TRβ1, se estudió el efecto de GC-1, en comparación con T_3, la inducción de un gen específico de estas células, denominado *PCP-2*. La expresión de este gen estaba disminuida en el cerebelo de los ratones hipotiroideos y tanto la administración de T_3, como de la de GC-1 fueron capaces de inducir el gen de forma similar. Es decir, GC-1, actuando a través del TRβ de las células de Purkinje, tuvo el mismo efecto que T_3 sobre la inducción de *PCP-2*. En cambio, la administración de GC-1 no tuvo ningún efecto sobre la migración de las células granulares, mientras que la administración de T_3 la normalizó. Por tanto, hemos descartado que la falta de efecto del hipotiroidismo sobre la migración de las células granulares en las animales deficientes de TRα1 sea debida a compensación por el TRβ.

UNA HIPÓTESIS DE TRABAJO A MODO DE CONCLUSIÓN: EL EFECTO DEL HIPOTIROIDISMO SOBRE EL DESARROLLO DEL CEREBELO SE DEBE A LA INHIBICIÓN EJERCIDA POR EL RECEPTOR EN AUSENCIA DE LA HORMONA

Por tanto, es necesario encontrar alguna explicación alternativa. Lo que nuestros experimentos indican es que la migración de las células granulares del cerebelo ocurre normalmente en ausencia de TRα1, por lo que este receptor no es necesario para la migración de estas células. En el hipotiroidismo, la presencia del receptor, en ausencia de la hormona, debe tener un efecto inhibidor de la migración, con efectos negativos sobre la estructura del cerebelo y sobre la diferenciación de las células de Purkinje. Esto es debido a que el receptor, en ausencia de hormona, tiene un efecto muy potente de represión de la expresión de genes. Los efectos del hipotiroidismo, al menos sobre la estructura del cerebelo, se deberían al efecto represor de la expresión génica por el receptor en ausencia de la hormona. El papel fisiológico de ésta sería, por tanto, impedir la represión por el receptor. Aunque este concepto aparentemente relega a la hormona tiroidea a un papel secundario, nuestra hipótesis de trabajo es que la represión ejercida por el receptor, controlada por la hormona durante el desarrollo, proporciona un posible mecanismo por el cual la hormona tiroidea podría controlar tiempos de desarrollo, es decir el *timing* de dichos procesos, proporcionando un mecanismo fino de coordinación de los mismos.

Agradecimientos

El trabajo experimental en el laboratorio del autor está financiado por la DGYCT (PM98-0118), la Comunidad de Madrid (08.5/0044/2000 1) y la Unión Europea (QLG3-CT-2000-00930).

BIBLIOGRAFÍA

1. Bernal J. Mecanismos de regulación de la hormona tiroidea en el desarrollo neural. Endocrinología 2001; 48: 202-216.
2. St. Germain DL, Galton VA. The deiodinase family of selenoproteins. Thyroid 1997; 7: 655-668.
3. Guadaño-Ferraz A, Obregón MJ, St. Germain D, Bernal J. The type 2 iodothyronine deiodinase is expressed primarily in glial cells in the neonatal rat brain. Proc Natl Acad Sci (USA) 1997; 94: 10391-10396.
4. Escámez MJ, Guadaño-Ferraz A, Bernal J. Type 3 iodothyronine deiodinase is selectively expressed in areas related to sexual differentiation in the newborn rat brain. Endocrinology 1999; 140: 5443-5446.
5. Bradley DJ, Towle HC, Young WS. Spatial and temporal expression of α- and β-thyroid hormone receptor mRNAs, including the β_2-subtipe, in the developing mammalian nervous system. J Neurosci 1992; 12: 2288-2302.
6. Mellström B, Naranjo JR, Santos A, González AM, Bernal J. Independent expression of the α and β *c-erbA* genes in developing rat brain. Mol Endocrinol 1991; 5: 1339-1350.
7. Bernal J, Pekonen F. Ontogenesis of the nuclear 3,5,3′-triiodothyronine receptor in the human fetal brain. Endocrinology 1984; 114: 677-679.
8. Vulsma T, Gons MH, De Vijlder J. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid dysgenesis. N Engl J Med 1989; 321: 13-16.
9. DeLong GR, Stanbury JB, Fierro-Benitez R. Neurological signs in congenital iodine-deficiency disorder (endemic cretinism). Dev Med Child Neurol 1985; 27: 317-324.
10. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escibar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism, or to maternal hypothyroxinemia? J Clin Endocrinol Metabol 2000; 85: 3975-3987.
11. Ribeiro RCJ, Appriletti JW, Wagner RL, West BL, Feng W, Huber R et al. Mechanisms of thyroid hormone action: Insights from X-ray

crystallographic and functional studies. Rec Prog Horm Res 1998; 53: 351-394.

12. Gauthier K, Plateroti M, Harvey CB, Williams GR, Weiss RE, Refetoff S et al. Genetic analysis reveals different functions for the products of the thyroid hormone receptor alpha locus. Mol Cell Biol 2001; 21: 4748-4760.

13. Williams GR. Cloning and characterization of two novel thyroid hormone receptor beta isoforms. Mol Cell Biol 2000; 20: 8329-8342.

14. Hsu JH, Brent GA. Thyroid hormone receptor gene knockouts. Trends Endocrinol Metabol 1998; 9: 103-112.

15. Forrest D, Vennström B. Functions of thyroid hormone receptors in mice. Thyroid 2000; 10: 41-52.

16. Morte B, Manzano J, Scanlan TS, Vennström B, Bernal J. Deletion of the thyroid hormone receptor alpha 1 prevents the structural alterations of the cerebellum induced by hypothyroidism. Proc Natl Acad Sci (USA) 2001. En prensa.

17. Hajos F, Patel AJ, Balazs R. Effects of thyroid deficiency on the synaptic organization of the rat cerebellar cortex. Brain Res 1973; 50: 387-401.

18. Legrand J. Effects of thyroid hormones on Central Nervous System. En: Yanai J, ed. Neurobehavioral Teratology. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1984; 331-363.

19. Chiellini G, Apriletti JW, Al Yoshihara H, Baxter JD, Ribeiro RC, Scanlan TS. A high-affinity subtype-selective agonist ligand for the thyroid hormone receptor. Chem Biol 1998; 5: 299-306.

20. Ribeiro MO, Carvalho SD, Schultz JJ, Chiellini G, Scanlan TS, Bianco AC et al. Thyroid hormone-sympathetic interaction and adaptative thermogenesis are thyroid hormone receptor isoform-specific. J Clin Invest 2001; 108: 97-105.

21. Trost SU, Swanson E, Gloss B, Wang-Iverson DB, Zhang H, Volodarsky T et al. The thyroid hormone receptor-beta-selective agonist GC-1 differentially affects plasma lipids and cardiac activity. Endocrinology 2000; 141: 3057-3064.

Interpretación de las pruebas tiroideas

E. Mayayo, A. Ferrández Longás y J.I. Labarta

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

(An Esp Pediatr 2002; 56 [Supl 4]: 42-52)

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de las alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo (HHT) se basa en el reconocimiento de una disfunción de dicho eje y en la identificación de su etiología. La introducción de métodos sensibles para medir la tirotropina (TSH) y las hormonas tiroideas libres (FT_4 y FT_3) han simplificado mucho el reconocimiento de las disfunciones tiroideas, entendiendo por tales la alteración de la concentración sérica de cualquiera de ellas. Estas determinaciones junto a otras pruebas sencillas permiten identificar la mayoría de trastornos, aunque persisten casos difíciles de interpretar. En ocasiones los estudios requieren la realización de pruebas más sofisticadas que permitan seleccionar a los pacientes cuando se pretenda establecer el defecto molecular, si existe la sospecha de que los trastornos tengan una base genética.

Solamente se puede asegurar que la función tiroidea es normal cuando los niveles séricos de TSH, FT_4 y FT_3 son normales. Para ello se debe tener en consideración que dichos niveles varían con la edad, método utilizado y población estudiada, lo que hace necesario disponer de valores de referencia propios, de cada laboratorio, en diferentes edades y de la población autóctona (tabla 1)[1].

Los exámenes complementarios para el estudio del eje HHT pueden dividirse en tres grupos: *a)* exámenes que determinan el estado de la función tiroidea: niveles séricos basales de TSH, FT_4 y FT_3; *b)* pruebas que establecen el nivel anatómico de alteración del eje HHT: nivel basal de TSH y test de TRH; *c)* exámenes que estudian la etiología: gammagrafía-ecografía tiroideas, nivel sérico de tiroglobulina (Tg), cuantificación del título de anticuerpos antitiroideos, yoduria, tests dinámicos (captación ^{123}I, test de descarga con perclorato), técnicas de imagen como la RM, si se tiene que estudiar la región hipotálamo-hipofisaria, y estudios de biología molecular si es preciso establecer el defecto genético.

Con respecto a la determinación de los niveles séricos basales de TSH, FT_4 y FT_3 se pueden presentar seis patro-

TABLA 1. **Niveles séricos de T_3 total, T_4 total, T_4 libre, TSH y tiroglobulina (Tg), en niños zaragozanos sanos de 0-14 años de edad**

Grupo	T_3 total (ng/100 ml)			T_4 total (µg/100 ml)			FT_4 (pg/ml)			TSH (µU/ml)			Tg (ng/ml)		
	x	DE	n	x	DE	n	x	DE	n	x	DE	n	x	DE	n
Tanner I															
Cordón	67	13	19	8,05	1,88	19	12,95	2,71	19	8,70	4,33	19	66,40	62,10	19
3 días	127	34	19	14,87	2,54	19	28,89	6,12	19	6,54	2,48	19	120,70	52,50	19
4-30 días	147	33	35	10,92	1,84	35	18,32	3,35	35	1,72	0,90	34	55,80	29,10	35
1-6 meses	173	31	18	9,76	2,47	18	15,39	4,71	17	3,53	2,69	18	37,10	30,00	17
6 m-4 años	140	33	31	7,49	1,42	31	13,81	2,51	31	2,36	1,60	30	22,90	13,00	32
4-7 años	139	20	42	7,87	1,35	42	14,12	2,32	42	2,35	0,91	39	19,70	8,10	43
7-10 años	133	25	42	7,17	1,31	42	12,92	2,38	42	2,04	0,83	42	15,20	8,80	44
10-14 años	133	22	34	7,09	1,29	34	13,03	2,76	33	2,04	1,26	34	12,50	7,30	35
Tanner II	146	31	33	6,95	1,32	33	12,34	2,36	33	2,12	1,01	33	11,50	7,40	33
M	145	29	18	7,09	1,23	18	12,34	2,24	18	2,34	1,17	18	11,10	7,10	19
F	148	35	15	6,77	1,45	15	12,34	2,57	15	1,85	0,74	15	12,00	8,00	14
Tanner III	132	26	19	6,37	1,30	19	11,33	2,44	19	1,69	0,94	18	14,90	14,40	20
M	147	12	8	6,46	1,44	8	11,74	3,02	8	1,90	1,28	8	18,10	21,70	8
F	121	29	11	6,30	1,25	11	11,04	2,01	11	1,52	0,57	10	12,70	7,00	12
Tanner IV-V	130	21	15	6,35	0,94	15	11,40	1,82	15	1,97	1,43	14	9,10	6,80	15
M	148	23	4	6,50	0,53	4	10,63	1,70	4	1,64	0,66	3	9,20	11,70	4
F	124	16	11	6,65	0,83	11	11,68	1,85	11	2,06	1,59	11	9,10	4,80	11

nes diferentes: *1)* TSH alta; FT_4 o FT_3 bajas; *2)* TSH alta; FT_4 o FT_3 normales; *3)* TSH alta o normal; FT_4 o FT_3 altas; *4)* TSH baja o normal; FT_4 o FT_3 bajas; *5)* TSH baja; FT_4 o FT_3 normales, y *6)* TSH baja; FT_4 o FT_3 altas[2].

TSH ALTA; FT_4 O FT_3 BAJAS (tabla 2)

Este es el patrón característico del hipotiroidismo primario, es decir, del hipotiroidismo, cuya causa radica en la propia glándula tiroides. En esta entidad la determinación de FT_3 carece de valor porque es normal en un número considerable de casos.

La sistemática diagnóstica varía en función de si el hipotiroidismo primario es congénito o adquirido.

Hipotiroidismo primario congénito

La importancia de un nivel adecuado de hormonas tiroideas para el desarrollo cerebral del niño y la ausencia de sintomatología clínica durante los primeros meses de vida obligan a su detección sistemática mediante *screening* neonatal con objeto de que el tratamiento se pueda instaurar precozmente y evitar el retraso mental. En la figura 1 se esquematiza la sistemática diagnóstica.

El método *screening* consiste en medir la concentración de TSH en sangre total obtenida del talón de los recién nacidos entre las 48 y 72 h. El nivel de corte es de 10 μU/ml. En los casos cuya TSH tiene un nivel superior se procede al estudio de confirmación diagnóstica que se basa en la medida del nivel sérico de TSH y de FT_4 y se completa mediante la realización de gammagrafía-ecografía tiroideas, nivel sérico de tiroglobulina, anticuerpos antitiroideos, yoduria y estudio de la maduración ósea (superficie de la epífisis distal del fémur en mm^2). Estos estudios permiten establecer el diagnóstico de hipotiroidismo primario (niveles de TSH y FT_4) y el diagnóstico etiológico provisional de disgenesia tiroidea (agenesia, ectopia, hipoplasia) o de tiroides *in situ*.

El valor sérico de TSH está por definición siempre elevado en el hipotiroidismo primario (100% de los casos) y constituye la determinación analítica más sensible y la que se altera más precozmente. Generalmente el nivel está francamente elevado, aunque existen casos *borderline* en los que la TSH está ligeramente alta.

La concentración de T_4 total y de FT_4 en suero generalmente están descendidas. Es preferible determinar el nivel de FT_4 que el de T_4 total ya que en la fracción libre no influye el nivel de TBG y, por tanto, discrimina los auténticos hipotiroidismos de los déficit de TBG.

Existen casos de ectopia en los que el nivel de T_4 es normal (en nuestra experiencia en el 36,8% para la T_4 total y en el 18,1% para la FT_4)[3].

Los niveles séricos de TSH y de T_4 no tienen valor discriminativo etiológico, aunque las agenesias muestran mayor severidad bioquímica (mayor nivel de TSH y menor de T_4) que las ectopias y que los hipotiroidismos transitorios. El nivel medio de TSH en nuestros pacientes con agenesia es de 256, 4 de 132,5 en las ectopias, de 109,6 en las dishormonogénesis y de 112,6 μU/ml en los hipotiroidismos transitorios. Los de FT_4 son, respectivamente de 0,7, 8,0, 2,4 y 2,4 pg/ml[3].

TABLA 2. **TSH alta, FT_4 baja, FT_3 baja o normal (hipotiroidismo primario)**

Hipotiroidismo congenito
Permanente: Gammagrafía-ecografía; tiroglobulina sérica (Tg)
Tejido tiroideo anormal: disgenesias tiroideas
  Ausente; Tg indetectable: agenesia
  Ectópico; Tg variable: ectopias
  Hipoplásico; Tg variable: hipoplasia
Tejido tiroides *in situ*: dishormonogénesis
  Captación ^{123}I baja:
    Tejido tiroideo atrófico o normal; Tg baja pero detectable: insensibilidad TSH
    Discrepancia gammagrafía-ecografía; Tg alta: defecto captación-transporte de yoduro
  Captación ^{123}I normal o alta; test perclorato positivo:
    Tg alta: defecto organificación
    Tg baja: defecto síntesis Tg (cuantitativo)
  Captación ^{123}I normal o alta; test perclorato negativo:
    Tg alta: defecto yodotirosina deyodinasa
    Tg baja: defecto síntesis Tg (cuantitativo)

Transitorio: tiroides *in situ*; anticuerpos antitiroideos; yoduria
Yatrógeno: exceso yodo (antisépticos, contrastes)
  Fármacos antitiroideos
Déficit de yodo
Inmunológico: anticuerpos anti-Tg, anti-TPO, TBII
Idiopático
Genético. Mutaciones del gen *thox2*

Hipotiroidismo adquirido
Tiroides *in situ*; anticuerpos antitiroideos; yoduria
Anticuerpos antitiroideos positivos (anti-Tg, anti-TPO):
  tiroiditis autoinmune
Anticuerpos antitiroideos negativos:
  Déficit de yodo
  Yatrógeno: tiroidectomía, yodo radiactivo, radioterapia, exceso de yodo, fármacos, alimentos
  Enfermedad infiltrativa: histiocitosis, amiloidosis, cistinosis, etc.
  Otras tiroiditis

La gammagrafía tiroidea, que se aconseja realizarla con ^{123}I o con ^{99}Tc, se utiliza para detectar la existencia o no de la glándula tiroides, así como su tamaño y forma, localizar las ectopias y apreciar la estructura del tiroides. Es una exploración que continúa siendo imprescindible en el estudio de los hipotiroidismos congénitos. No obstante, en ocasiones, no detecta tejido tiroideo existente (falsas agenesias). Las posibilidades ante una agenesia gammagráfica incluyen: verdaderas agenesias; defectos de captación-transporte de yoduro; insensibilidad a la TSH; hipotiroidismo transitorio por paso transplacentario madre-feto de anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH (TBII); sobrecarga aguda de yodo y ectopias de localización intratorácica. En estos casos son de utilidad la determinación plasmática de tiroglobulina y la ecografía tiroidea.

La ecografía tiroidea permite evaluar el tamaño, localización y características de la glándula. En el recién nacido

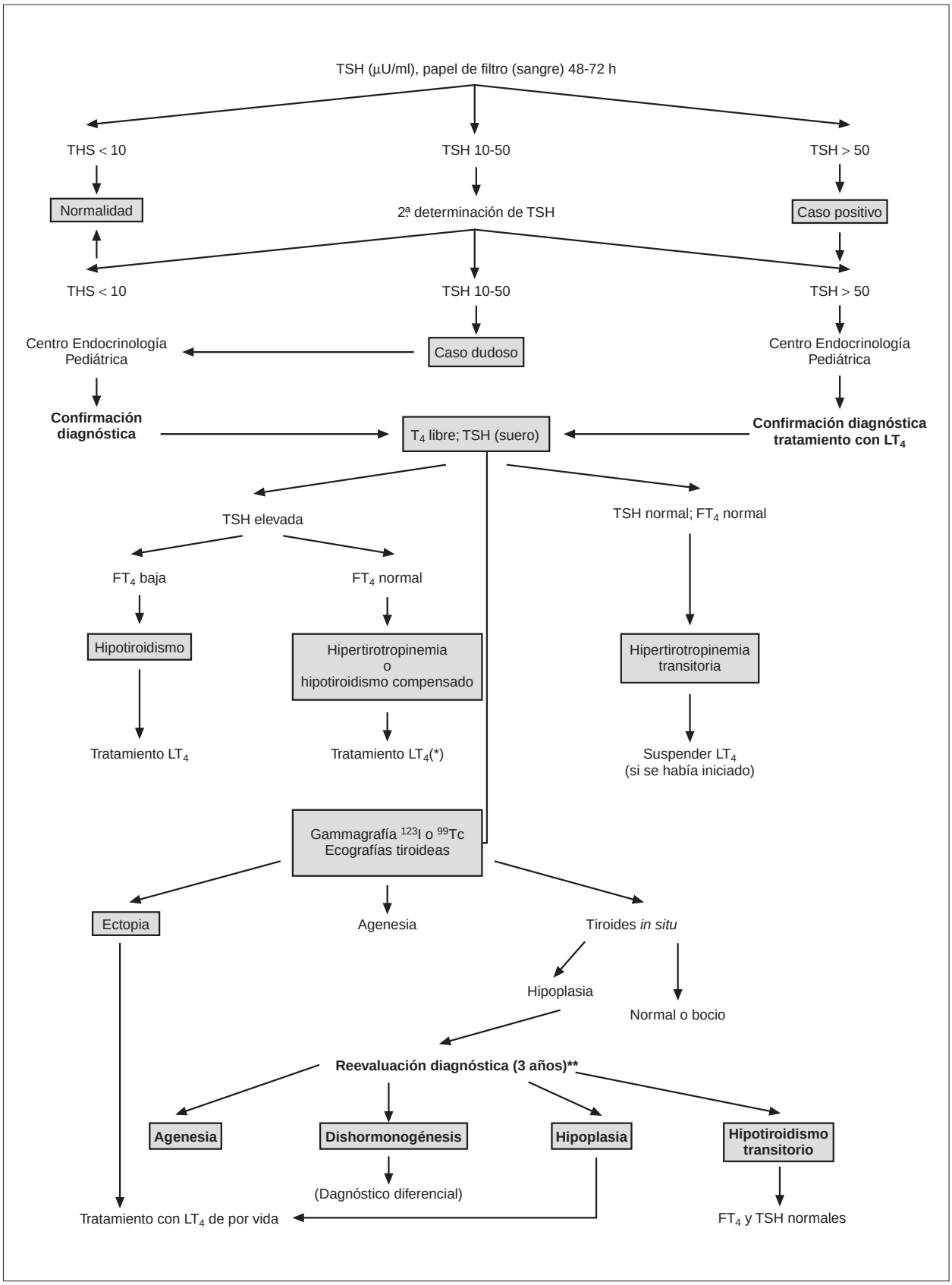


Figura 1. *TSH (μU/ml), papel de filtro (sangre) 48-72 h. *Inicial tratamiento en todas la disgenesias y en los tiroides* in situ *si las FT4 ≤ p 10 y/o TSH ≥ μU/ml. **Mismo estudio que para la confirmación diagnóstica.*

tiene todavía limitaciones técnicas, especialmente en las ectopias.

El valor sérico de tiroglobulina (Tg) es importante para el diagnóstico etiológico. Se ha señalado que la Tg sérica es un marcador más exacto que la gammagrafía tiroidea de la presencia o ausencia de tejido tiroideo. En las verdaderas agenesias el nivel de Tg es indetectable (≤ 3 ng/ml). En las ectopias la concentración puede estar disminuida, normal o aumentada. En los hipotiroidismos transitorios siempre la hemos constatado elevada[3]. En las dishormonogénesis el nivel varía en función del defecto: disminuido o normal en la insensibilidad a la TSH, aunque siempre detectable, disminuido en el déficit cuantitativo de síntesis de tiroglobulina y aumentado en el resto de trastornos.

La medida del título de anticuerpos antitiroideos clásicos (antitiroglobulina y anti-TPO) resulta fundamental para el diagnóstico de hipotiroidismos transitorios de naturaleza autoinmune producido por el paso transplacentario de dichos anticuerpos. Asimismo, la yoduria permite establecer si otros hipotiroidismos transitorios se han producido por déficit o por exceso de yodo.

La maduración ósea evaluada al nacimiento mediante el cálculo de la superficie de la epífisis distal del fémur en mm^2 está globalmente retrasada en el hipotiroidismo congénito permanente, aunque sin valor discriminativo etiológico. En los hipotiroidismos transitorios la hemos constatado normal[3].

Tras el diagnóstico etiológico inicial, a los 3 años de edad se procede a la reevaluación diagnóstica con objeto de establecer si el hipotiroidismo ha sido transitorio (TSH o FT_4 normales) o si el hipotiroidismo es permanente (TSH elevada; FT_4 baja). Además, este estudio de reevaluación permite el diagnóstico etiológico, de agenesias, ectopias, hipoplasias y dishormonogénesis (hipotiroidismo con tiroides *in situ*). Este es el momento que parece más adecuado para realizar el diagnóstico diferencial de las dishormonogénesis mediante estudios no específicos que permiten una aproximación diagnóstica y una selección de los pacientes para la realización posterior de estudios específicos de biología molecular e identificación del defecto causante[4] (fig. 2).

El primer estudio a realizar es la captación de ^{123}I que se considera normal cuando a las 24 h se capta el 15-30 %, a las 6 h el 50 % de la captación a las 24 h y a las 2 h el 25 % de la captación a las 24 h. Está disminuida en la insensibilidad a la TSH y en el defecto de captación transporte y es normal o está aumentada en los defectos de organificación, defecto de síntesis y secreción de tiroglobulina y en el déficit de yodotirosina deyodinasa.

El diagnóstico de insensibilidad a la TSH, se realiza en base al hallazgo de un tiroides normal o atrófico en cuyo caso la gammagrafía muestra una hipoplasia o no visualiza glándula, el valor de TSH está elevado y su bioactividad intacta y los valores séricos de tiroglobulina son normales o descendidos, aunque detectables. El fenotipo es variable desde hipertirotropinemias persistentes asintomáticas con valores normales de T_4 hasta hipotiroidismos severos. El estudio del gen del receptor de TSH permite identificar mutaciones inactivadoras con pérdida de función, y herencia recesiva[5].

En el defecto de captación-transporte de yoduro, la concentración plasmática de tiroglobulina está elevada. Este dato junto con la discrepancia entre la gammagrafía que no detecta tiroides y la ecografía que si lo visualiza permiten la sospecha del trastorno, en el que hay una disminución del cociente saliva/suero de yodo < 10 (valor normal > 20). El grado de expresividad de este trastorno es variable, desde casos de bocio con eutiroidismo a casos con bocio e hipotiroidismo. El defecto molecular radica en mutaciones del gen *NIS*[6,7].

Cuando la captación de ^{123}I es normal o alta debe procederse a la realización de un test de descarga con perclorato. El test de descarga de perclorato positivo orienta el diagnóstico hacia el defecto de organificación, aunque no es patonogmónico, en el que se observa una descarga rápida con ^{123}I administrado. En los defectos totales la descarga es superior al 90 % y en los defectos parciales superior al 20 %. Sirve de ayuda la detección de niveles plasmáticos elevados de tiroglobulina. El diagnóstico molecular se basa en el estudio del ADN del gen *TPO*[8-11].

En el defecto de síntesis y secreción de tiroglobulina, la captación de ^{123}I está invariablemente elevada. El test de descarga con perclorato es generalmente negativo (< 25 % del yodo atrapado tras una dosis de 2 g de perclorato potásico). En el niño pequeño, cuando el bocio no es grande el test puede ser positivo, de hasta el 25 % de la dosis acumulada a las 2 h. Normalmente los niveles de Tg son bajos (déficit cuantitativos), aunque algunos pacientes presentan concentraciones normales o elevadas (déficit cualitativos). En tales casos, el test de TSH ayuda al diagnóstico. En los déficit cuantitativos la Tg no se eleva tras 48 h de la administración de 10 U de TSH, lo que sí ocurre en los déficit cualitativos. Para el diagnóstico del defecto molecular se estudia el gen *Tg*[12-16].

Cuando el estudio molecular de los genes *TPO* y *Tg* es negativo debe procederse al estudio de los genes de los factores de transcripción específicos tiroideos (*TTF1*, *TTF2* y *Pax8*)[17] y en caso de sospecha de síndrome de Pendred el gen *PDS* codificante de la pendrina. En este síndrome la actividad *TPO* es normal[18].

En el déficit de yodotirosina deyodinasa la clave diagnóstica consiste en demostrar la pérdida incrementada de yodo por orina, en cuyo caso DIT en orina y en suero están elevadas. El nivel sérico de Tg está elevado y no se conoce el defecto molecular responsable[19].

Además de los trastornos mencionados que son permanentes existen hipotiroidismos primarios congénitos transitorios. Tales hipotiroidismos pueden ser de origen yatrógeno por exceso de yodo (ingestión materna de yoduro potásico, uso de povidona yodada en la piel de la madre du-

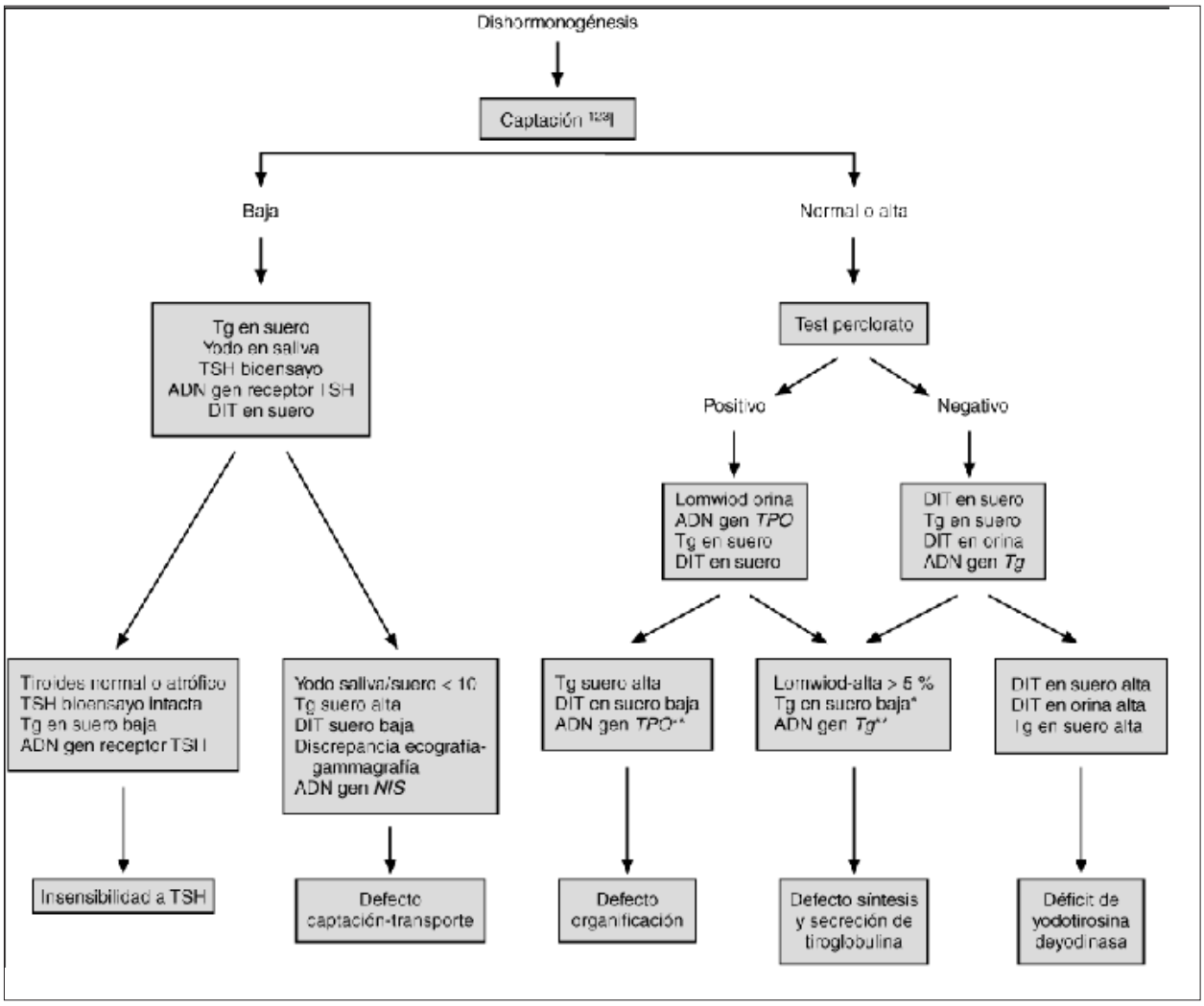


Figura 2. *Dishormonogénesis. Tg: tiroglobulina; DIT: diyodotirosina; Lomwiod: material yodado de bajo peso molecular. *En los déficit cualitativos es normal o elevada (diagnóstico diferencial, déficit cuantitativos-déficit cualitativos: test TSH bovina. **Ante resultados negativos estudiar los genes* TTF1 *y* Pax8.

rante el parto o en la piel o cordón umbilical del recién nacido, y uso de contrastes radiológicos con yodo) o por fármacos antitiroideos administrados a la madre. El déficit de yodo es otras causa productora. También puede ser de naturaleza inmunológica (paso transplacentario de anticuerpos anti-Tg, anti-TPO, TBII de la madre al feto). Recientemente se ha descrito la existencia de hipotiroidismos transitorios de origen genético por mutaciones del gen *ThOx2*[20].

Hipotiroidismo adquirido

En esta situación el diagnóstico se basa en la sospecha clínica (anamnesis y examen físico). Además del patrón hormonal que señala hipofunción tiroidea primaria, el diagnóstico se apoya en la constatación de la glándula tiroides *in situ*, generalmente aumentada, la determinación de anticuerpos antitiroideos clásicos (anti-Tg y anti-TPO) y en la yoduria.

La causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido es el déficit de yodo, y en áreas suficientes de yodo la tiroiditis autoinmune o tiroiditis de Hashimoto. La determinación del título de anticuerpos antitiroideos, fundamentalmente anti-TPO es la piedra angular para el diagnóstico de tiroiditis autoinmune, en la que los anticuerpos antitiroideos son positivos en el 90% de los casos. Basta su positividad en un paciente hipotiroideo para establecer el diagnóstico. No obstante, existen casos con mayor dificultad diagnóstica si los anticuerpos antitiroideos son negativos. Los criterios diagnósticos son: bocio palpable, gammagrafía con captación irregular del contraste, anticuerpos antitiroideos positivos; TSH elevada o respuesta elevada tras TRH y test de perclorato positivo. Con dos de estos criterios el diagnóstico es probable y con cuatro criterios el diagnóstico es seguro[21]. En la práctica no es necesaria la realización de gammagrafía tiroidea y mucho menos el test de perclora-

to. La ecografía tiroidea no es tampoco específica. Típicamente en la fase aguda pueden observarse irregularidades en el contorno tiroideo, y pequeñas áreas hipoecogénicas distribuidas difusamente. La PAAF tampoco es una exploración rutinaria.

Otros tipos de tiroiditis

Pueden presentar hipotiroidismo en el curso de la enfermedad y son muchísimo menos frecuentes que la tiroiditis autoinmune. En la tiroiditis aguda supurada la función tiroidea suele ser normal o en algunos casos puede producirse un aumento transitorio de la T_4. En la tiroiditis subaguda de De Quervain puede existir una segunda fase de la enfermedad en la que desciendan las hormonas tiroideas en suero y en las que la captación de yodo radiactivo es baja. En la tiroiditis crónica de tipo fibroso (tiroiditis de Riedel) la función tiroidea puede ser normal o estar alterada. El hipotiroidismo acontece en el 30 % de los casos; los anticuerpos antitiroideos pueden estar presentes, pero el papel de la autoinmunidad en la patogenia no está establecido[2].

Situaciones que cursan con anticuerpos antitiroideos negativos se aclaran mediante la anamnesis, especialmente si la causa productora es yatrogénica: exceso de yodo, tiroidectomía, yodo radiactivo, radioterapia, fármacos (antitiroideos, amiodarona, litio, interferón, interleucina 2, etc.), alimentos (col, soja, mandioca). También pueden producir hipotiroidismo primario enfermedades infiltrativas como histiocitosis, amiloidosis y cistinosis[21].

TSH ALTA; FT_4, FT_3 NORMALES (tabla 3)

Se trata de un patrón conocido con la denominación de hipertirotropinemias, o de hipotiroidismos primarios compensados o subclínicos.

En los niños recién nacidos, especialmente en el recién nacido prematuro, es posible observar hipertirotropinemias transitorias, es decir situaciones en las que los valores de TSH persisten altos tras la elevación fisiológica posnatal de las primeras horas de vida, a pesar de tener concentraciones normales de tiroxina. La duración de este trastorno es variable, entre unos días y varios meses. Se ha relacionado con situaciones de déficit o de exceso de yodo, aunque a veces la etiología es desconocida[3].

Existen situaciones de hipotiroidismo congénito producido por disgenesias tiroideas (ectopias e hipoplasias) en las que la FT_4 está normal (en nuestra experiencia en el 18,1 % de las ectopias) a pesar de que la TSH está siempre elevada. Asimismo, dishormonogénesis causadas por defectos parciales pueden presentar este mismo patrón, especialmente en los defectos del receptor de TSH (TSH-R), en los defectos parciales de TPO y en el síndrome de Pendred[3].

La causa más frecuente de hipotiroidismo primario compensado o hipotiroidismo subclínico es la producida por la tiroiditis autoinmune. Generalmente el aumento de la TSH basal y la positividad de los anticuerpos antitiroideos permiten el diagnóstico. Con menos frecuencia otras causas de hipotiroidismo adquirido (posradioyodo, postiroidectomía, posradioterapia) presentan este patrón[21].

Excepcionalmente, pacientes en los que la TSH tiene valores suficientemente elevados (> 20 μU/ml) que debían corresponderse con valores bajos de FT_4 pero en los que la FT_4 es normal, tienen este patrón por la presencia de anticuerpos heterófilos que interfieren con el ensayo utilizado para medir la TSH. Tales anticuerpos pueden persistir años, lo que hay que tener en consideración en estos individuos[2].

Los pacientes afectos de hipotiroidismo se tratan con dosis sustitutivas de L-tiroxina. La dosis se calcula en base a la monitorización de los niveles séricos de FT_4 y de THS. Bajo tratamiento pueden producirse diversas situaciones que conducen al patrón TSH elevada y FT_4 normal:

1. En recién nacidos hipotiroideos durante las primeras semanas de vida, la TSH puede permanecer alta a pesar de administrarse dosis adecuadas de LT_4. Durante estas primeras semanas la monitorización debe hacerse con los niveles de FT_4 y no con los niveles de TSH. El tiempo de normalización de la TSH está en relación con la dosis de LT_4 administrada. No obstante, algunos niños tienen alterado el mecanismo de *feed-back* y pueden tener la TSH elevada algunas semanas más a pesar de administrarse dosis suficientes de LT_4.

2. En edades posteriores este mismo patrón puede deberse a incumplimiento de la prescripción (tratamiento intermitente) lo que ocurre con más frecuencia en la adolescencia. En caso de buen cumplimiento la elevación de la TSH indica la necesidad de aumentar la dosis de LT_4.

TABLA 3. **TSH alta; FT_4, FT_3 normales (hipertirotropinemia o hipotiroidismo primario compensado)**

Hipertirotropinemia transitoria: recién nacido prematuro y recién nacido a término
Hipotiroidismo congénito
Disgenesias tiroideas: ectopias, hipoplasias
Dishormonogénesis: defectos receptor TSH
Defectos parciales TPO, Tg, S. Pendred
Hipotiroidismo adquirido
Autoinmune
Yodo radiactivo
Tiroidectomía, posradioterapia
Anticuerpos heterofilos que interfieren el método TSH
En pacientes que reciben tratamiento con L-tiroxina
Primeras semanas del tratamiento con dosis correctas
Tratamiento intermitente (mal cumplimiento) o insuficiente con LT_4
Malabsorción de tiroxina: enfermedad intestinal, colestiramina, hierro
Cambio de materia prima en la fabricación de L-tiroxina que disminuye la biodisponibilidad
Sertraline, amiodarona

3. En pacientes que tras un período de tiempo de tratamiento permanecen estables con una dosis suficiente de LT_4 el aumento "inexplicable" de la TSH puede deberse a malabsorción de tiroxina por enfermedad intestinal o por ser administrada concomitantemente con fármacos que pueden disminuir la absorción de LT_4 como por ejemplo colestiramina o Fe. También hay que tener en consideración la posibilidad de cambios en la materia prima en el proceso de fabricación de L-tiroxina, por ejemplo pasar de materia prima micronizada a no micronizada, que pudiera causar una disminución de la biodisponibilidad del fármaco[22].

Un cambio similar en los niveles de TSH se ha descrito en algunos individuos tratados con "sertraline" por mecanismo no aclarado, o con amiodarona durante los primeros tres meses de tratamiento, por inhibición de T_4 o conversión de T_3 en la hipófisis, situación diferente a la de los verdaderos hipotiroidismos inducidos por amiodarona[2].

La recuperación de una enfermedad no tiroidea severa puede asociarse con un pico transitorio de TSH tras haber estado descendidas las hormonas tiroideas[23].

TSH ALTA O NORMAL; FT_4 O FT_3 ALTAS (tabla 4)

Este patrón hormonal es muy poco frecuente. Las dos entidades más importantes que presentan este patrón de secreción son el síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas (SHRT), tanto general (SRGHT) como hipofisaria (SRHHT), y los tumores hipofisarios secretores de TSH.

La sospecha diagnóstica del síndrome de resistencia generalizada a las hormonas tiroideas (SRGHT) se basa en el hallazgo de valores séricos elevados de hormonas tiroideas libres y valores séricos no suprimidos de TSH. Los datos requeridos mínimamente exigen la existencia de un valor elevado de FT_4 junto con TSH normal o elevada. La TSH está siempre por encima del límite bajo del rango normal; El 85% de los pacientes tienen valores de TSH dentro del rango normal, el 11% tienen un valor ligeramente elevado, de 8-10 μU/ml, y el 4% restante lo tienen por encima de 10 μU/ml. La concentración plasmática de tiroglobulina es variable y en el 25% de los casos es normal[24].

Una aproximación diagnóstica al SRGHT lo proporciona el estudio de los efectos de las hormonas tiroideas endógenas y exógenas sobre los diferentes tejidos y órganos, midiendo los parámetros óseos, hepáticos, musculares, de corazón, pulmón, células sanguíneas, metabolismo lipídico y catabolismo proteico. Para el estudio de los efectos de las hormonas tiroideas endógenas estos parámetros carecen de especificidad y sensibilidad por lo que en la mayoría de los pacientes son normales. Tiene más valor el estudio de los efectos de las hormonas tiroideas exógenas mediante la administración de dosis crecientes de T_3. La respuesta depende del grado de resistencia. A nivel hipofisario la respuesta depende de la dosis; en el test de TRH la TSH no se suprime por completo con dosis fisiológicas, y con dosis crecientes de LT_3 de 50, 100 y 200 μg/día se ha observado una supresión progresiva mayor que la obtenida en individuos no resistentes. A nivel periférico los parámetros más sensibles son el colesterol, creatinfosfocinasa, excreción de hidroxiprolina y concentración de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). En los individuos resistentes no se producen cambios, al contrario de lo que ocurre en los no resistentes. La confirmación del diagnóstico se realiza mediante la secuenciación del ADNc de receptor de hormonas tiroideas y demostración de una mutación[24,25].

El diagnóstico diferencial del SRHT se plantea sobre todo con los adenomas hipofisarios secretores de TSH en los que existe un incremento de la subunidad α de la misma y el adenoma se visualiza mediante exploraciones neurorradiológicas con la RM. Las concentraciones de hormonas tiroideas o de TSH no difiere significativamente entre las dos entidades; signos que las distinguen, y a favor de la SRHT son: historia familiar en el SRHT, ausencia de lesión hipofisaria en el TC o RM, normalidad de la subunidad α de TSH, concentración normal de SHBG, respuesta normal de TSH a TRH e inhibición de TSH con dosis crecientes de LT_3[26,27].

Otra causa posible de este patrón hormonal es la existencia de anticuerpos antihormonas tiroideas (anti-T_4 y anti-T_3) que interfieren el ensayo utilizado para su medida. Estos anticuerpos se desarrollan en individuos que padecen una enfermedad tiroidea autoinmune y función tiroidea alterada. Tal situación debe sospecharse ante la discordancia entre los valores de FT_4 y FT_3, y entre dichos valores y el estatus clínico, en ausencia de otra patología causante de este patrón de secreción[28].

Resultados discordantes entre FT_4 y FT_3 se ha observado también en la disalbuminemia hipertiroxinémica familiar en la cual el individuo es eutiroideo pero un defecto de albúmina produce una afinidad incrementada por T_4. Esta enfermedad produce interferencia en los valores de T_4 total y FT_4 pero la concentración de FT_3 es habitualmente normal.

La ingestión de una sobredosis de LT_4 puede producir elevación del nivel de FT_4 y en menor proporción de FT_3 sin llegar a suprimirse la concentración de TSH[29].

Un patrón similar aunque menos intenso puede causarlo el tratamiento con amiodarona elevándose los niveles de

TABLA 4. **TSH alta o normal; FT_4 o FT_3 altas**

Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas (mutaciones del receptor de hormonas tiroideas)
Tumores hipofisarios secretores de TSH
Tratamiento intermitente con T_4 o sobredosis de T_4
Enfermedad aguda pospsiquiátrica (primeras 1-3 semanas)
Con discordancia de FT_4 frente a FT_3
Anticuerpos que interfieren las hormonas tiroideas (habitualmente están presentes también anti-TPO)
Disalbuminemia hipertiroxinémica familiar
Tratamiento con amiodarona

TSH y de FT_4 (por inhibición de la conversión de T_4 a T_3 a nivel periférico)[23].

Cambios parecidos en la función tiroidea se han comunicado también en la enfermedad aguda psiquiátrica, en el 16% de los pacientes, especialmente en los afectos de esquizofrenia, psicosis afectiva y abuso de anfetaminas. El mecanismo de este cambio bioquímico transitorio es desconocido[30].

TSH BAJA O NORMAL; FT_4 O FT_3 BAJAS (tabla 5)

Este patrón es típico del hipotiroidismo hipotálamo-hipofisario o central en el que el déficit hormonal se produce por falta de estímulo hipotálamo-hipofisario, denominándose terciario o hipotalámico cuando está producido por déficit de TRH y secundario o hipofisario cuando está causado por déficit de TSH. Puede ser congénito o adquirido.

El hipotiroidismo terciario suele ser esporádico y el hipotiroidismo secundario puede ser esporádico en algunos casos o familiar: deficiencia aislada de TSH, panhipopituitarismo, agenesia hipofisaria familiar y ausencia de silla turca.

La deficiencia aislada de TSH es una causa rara de hipotiroidismo congénito. Se debe a mutaciones del gen codificante de la subunidad β de TSH[31]. También existen más frecuentemente panhipopituitarismos de origen genético por mutaciones de los genes *Pit 1* (déficit de GH, PRL y TSH), *Prop 1* (déficit de GH, PRL, TSH, LH y FSH), LHX_3 (déficit de GH, PRL, TSH, FSH), *LHX_4* (déficit de GH, PRL, TSH, LH, FSH y ACTH), y del gen *HEX1* que puede dar lugar a deficiencia aislada o combinada de GH. Las manifestaciones clínicas, el tipo de herencia y las características de la RM craneal y cervical permiten la orientación diagnóstica[32-36].

Además de los hipotiroidismos centrales antedichos que tiene carácter permanente existen también otros de carácter transitorio. El prototipo de ellos es el producido en recién nacidos prematuros por su inmadurez. Excepcionalmente también se ha observado en recién nacidos hijos de madres hipotiroideas por enfermedad de Graves, secundarios probablemente a hipertiroidismos perinatales y alteración subsiguiente del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo[37-39].

El diagnóstico de laboratorio del hipotiroidismo central se basa en el valor sérico bajo de T_4, y bajo, o en rango normal de TSH. El test de TRH permite distinguir el origen hipotalámico (respuesta de TSH sérica fuerte y sostenida) o hipofisario (ausencia de respuesta), aunque no siempre este test es tan discriminativo. La RM pone en evidencia las anomalías anatómicas hipotálamo-hipofisarias.

El hipotiroidismo central adquirido puede ser de etiología diversa: infecciones, tumores, traumatismos, accidentes vasculares, enfermedad granulomatosa, irradiación craneal, cirugía, etc., y conducen con frecuencia a la producción y liberación reducida de una o varias hormonas hipotalámicas o hipofisarias y entre ellas la hormona liberadora de tirotropina (TRH) y la tirotropina (TSH) o ambas.

TABLA 5. **TSH baja o normal; FT_4 o FT_3 bajas**

Hipotiroidismo hipotálamo-hipofisario: terciario (déficit de TRH) y secundario (déficit de TSH).
Congénito:
Permanente: déficit de TRH, deficiencia aislada de TSH, panhipopituitarismo esporádico y genético
Transitorio: recién nacido prematuro; recién nacido hijo de madre hipertiroidea por enfermedad de Graves
Adquirido:
Lesiones hipotálamo-hipofisarias: infecciones, tumores, traumatismos, accidentes vasculares, enfermedad granulomatosa, radioterapia, cirugía, etc., e hipotiroidismo en el transcurso del tratamiento con GH
Hipotiroxinemia del recién nacido prematuro
Enfermedad no tiroidea (síndrome de eutiroidismo *sick*)
Tratamiento reciente del hipertiroidismo

Otra situación es la que se produce en pacientes con déficit de hormona de crecimiento (GH) que están sometidos a tratamiento con hGH en los que en los primeros meses de tratamiento puede aparecer un hipotiroidismo secundario funcional atribuido a que la GH aumenta el valor de somatostatina e inhibe el eje hipófiso-tiroideo, además de por el efecto de la GH al aumentar la conversión periférica de T_4 a T_3[21].

La hipotiroxinemia transitoria del recién nacido prematuro es muy frecuente por la inmadurez del tiroides del prematuro y en la que pueden intervenir diversos factores: interrupción del aporte yodado materno e incapacidad del tiroides del prematuro para acumular yodo y sintetizar hormonas tiroideas con la misma intensidad que el neonato a término; la falta de transporte plasmático de T_4 también es un elemento importante por lo que el prematuro tiene siempre valores más bajos de hormonas tiroideas que el feto de la misma edad gestacional[40,41].

La enfermedad no tiroidea puede dar lugar también a este patrón de secreción hormonal en la que típicamente la TSH está en rango normal y la FT_3 baja (síndrome de T_3 baja). Esta situación es particularmente frecuente en los niños recién nacidos prematuros y está relacionada con la malnutrición y mayor morbilidad.

Por último, es conocido que entre los 2-3 meses primeros del tratamiento del hipertiroidismo, las concentraciones de TSH pueden permanecer suprimidas, incluso en presencia de concentraciones bajas de FT_3 o de FT_4 dando un patrón similar al del hipotiroidismo central. La historia clínica debería aclarar el diagnóstico, pero un clínico no experimentado podría interpretar erróneamente que el pacientes está todavía tirotóxico al tener suprimida la TSH cuando en realidad está en situación de hipotiroidismo.

TABLA 6. **TSH baja; FT_4 o FT_3 normales**

Hipertiroidismo primario subclínico
Ingestión de tiroxina
Terapia esteroidea
Perfusión de dopamina o tolbutamina
Enfermedad no tiroidea
Tratamiento reciente del hipertiroidismo

TABLA 7. **TSH baja; FT_4 o FT_3 altas**

Hipertiroidismo primario congénito
Permanente: mutaciones activadoras del gen del receptor de TSH (TSH-R)
Transitorio: Hijos de madres con enfermedad tiroidea autoinmune
Hipertiroidismo primario adquirido
Enfermedad de Graves
Bocio multinodular hiperfuncionante
Nódulo tóxico
Tiroiditis: autoinmune crónica (fase inicial); subaguda (fase inicial); pospuerperal
Síndrome de McCune-Albright
Yatrógenas:
Ingestión de tiroxina
Inducida por yodo
Tratamiento con amiodarona, litio
Con test de embarazo positivo
Tirotoxicosis gestacional con hiperemesis gravídica
Mola hidatiforme
Hipertiroidismo gestacional familiar

TSH BAJA; FT_4 O FT_3 NORMALES (tabla 6)

Situaciones de hipertiroidismo primario subclínico o compensado pueden presentarse con este patrón, que suele acompañarse de un bocio multinodular. Es más frecuente en personas de edad avanzada[2]. Asimismo, la ingestión de tiroxina puede dar lugar a este perfil. Dosis altas de esteroides o la perfusión de dopamina o tolbutamida pueden suprimir la liberación de TSH hipofisaria. La enfermedad no tiroidea puede dar lugar también a este patrón. La normalización de la función tiroidea tras la mejoría de la enfermedad confirma este diagnóstico[42].

TSH BAJA; FT_4 O FT_3 ALTAS (tabla 7)

Este patrón indica hipertiroidismo primario que se produce con más frecuencia por enfermedad de Graves y con menos frecuencia por bocio multinodular o nódulo tóxico.

En la enfermedad de Graves, generalmente están elevadas tanto la FT_4 como la FT_3, pero en menos del 5% de los casos sólo está elevada la FT_3. El nivel sérico de TSH indetectable (< 0,1 μU/ml) es el dato más sugestivo. Las nuevas técnicas de estudio de la TSH hace casi innecesario realizar el test de TRH (respuesta frenada de la TSH) salvo en ocasiones en las que la clínica sea dudosa o la analítica esté en el límite.

En lo que respecta al diagnóstico etiológico de la enfermedad de Graves no existe un test definitivo ya que los anticuerpos estimulantes del receptor de TSH (TSI) son negativos en alrededor del 10% de los casos[2]. También pueden medirse los anticuerpos inhibidores o bloqueantes del receptor de TSH (TBII)[43]. La ausencia de dichos anticuerpos obliga a la realización de captación de yodo radiactivo que está elevada. Los anticuerpos antitiroideos clásicos (anti-Tg y anti-TPO) son frecuentemente positivos sugiriendo la naturaleza autoinmune de la enfermedad, aunque su título está menos elevado que en otros cuadros autoinmunes tiroideos.

En el bocio multinodular y nódulo tóxico la exploración física y la ecografía detectan el nódulo. La gammagrafía es la exploración que confirma la captación de uno o más nódulos y el diagnóstico de bocio nodular hiperfuncionante. Un nódulo único con inhibición total o parcial del resto de tejido tiroideo permite el diagnóstico de adenoma tóxico, y si existen varias áreas de captación el diagnóstico de bocio multinodular hiperfuncionante.

La tiroiditis de Hashimoto en etapas tempranas puede cursar con hipertiroidismo. En esas circunstancias puede ser difícil de distinguir de la enfermedad de Graves. Cuando la historia de hipertiroidismo es corta, la respuesta a los fármacos antitiroideos es inhabitualmente rápida, alcanzando la situación de eutiroidismo en las primeras 2 semanas debe sospecharse la tiroiditis[44], lo que puede confirmarse mediante una captación baja de ^{123}I o ^{99}Tc en la gammagrafía tiroidea, aunque también puede ser normal. Aunque el título de anticuerpos antirreceptor de TSH suelen estar más elevados en la enfermedad de Graves, también pueden ser positivos. También puede producirse en la tiroiditis subaguda y posparto.

Las causas de tirotoxicosis con captación baja del radioyodo incluyen también la ingestión de tiroxina (terapéutica o facticia) en cuya situación, además de la anamnesis ayuda al diagnóstico la constatación de niveles séricos bajos de tiroglobulina. También puede producirse en el hipertiroidismo inducido por yodo, pero en esta situación los niveles de tiroglobulina sérica y yoduria están elevados. La amiodarona produce tirotoxicosis en alrededor del 10% de los individuos tratados. El litio induciendo hipertiroidismo es raro y produce más a menudo hipotiroidismo[44].

Todas las causas mencionadas constituyen la etiología del hipertiroidismo adquirido con patrón hormonal de TSH baja y FT_4 o FT_3 altas. En el niño existe también un hipertiroidismo congénito que puede ser permanente o transitorio. El hipertiroidismo permanente congénito está producido por mutaciones activadoras del gen del receptor de TSH; La edad de presentación varía desde el período neonatal a la edad adulta[45,46]. La situación de hipertiroidismo transitorio se puede producir en fetos y recién nacidos hijos de madres afectadas de enfermedad tiroidea autoinmune por paso transplacentario de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH (TSI).

Mutaciones activadoras del gen de la subunidad a de la proteína G producen el hipertiroidismo asociado al síndrome de McCune-Albright. Estas mutaciones además de las que afectan al TSH-R también se consideran en la patogenia de bocios multinodulares y adenomas tóxicos[46].

Durante el embarazo el hipertiroidismo, además de por enfermedad de Graves, puede estar causado por sobreestimulación del receptor de TSH por concentraciones muy altas de gonadotropina coriónica humana o variantes (tirotoxicosis gestacional o mola hidatiforme) y más raramente por hipertiroidismo familiar gestacional en el que se han identificado recientemente mutaciones K183R en el receptor de TSH que es capaz de ser activado por la gonadotropina coriónica humana[47].

BIBLIOGRAFÍA

1. Cortés A, Mayayo E, Ferrández A, Labarta JI, Martínez Lázaro R. Valores de referencia de hormonas tiroideas, tirotropina y tiroglobulina en niños sanos zaragozanos. An Esp Pediatr 1999; 51: 361-368.
2. Dayan CM. Interpretation of thyroid function tests. Lancet 2001; 357: 619-624.
3. Mayayo E, Santisteban P, Vicens Calvet E. Patología tiroidea fetal y neonatal. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F, eds. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Barcelona: Doyma, 2000; 647-700.
4. Grüters A, Finke R, Krude H, Meinhold H. Etiological grouping of permanent congenital hypothyroidism with a thyroid gland in situ. Horm Res 1994; 41: 3-9.
5. Fujiwara H, Tatsumi K, Miki K, Harada T, Miyai K, Takai S et al. Congenital hypothyroidism caused by a mutation in the Na + /I' symporter. Nat Genet 1997; 16: 124-125.
6. Matsuda A, Kosugi S. A homozygous missense mutation of the sodium/iodide symporter gene causing iodide transport defect. J Clin Endocr Metab 1997; 82: 3966-3971.
7. Pohlenz J, Rosenthal I M, Weiss RE, Jhiang S M, Burant C, Refetoff S. Congenital hypothyroidism due to mutation in the sodium/iodide symporter: Identification of a nonsense mutation producing a downstream cryptic 3' splice site. J Clin Invest 1998; 101: 1028-1035.
8. Abramovicz MJ, Targovnik HM, Varela V, Cochaux P, Krawiec L, Pisarev MA et al. J Clin Invest 1992; 90: 1200-1204.
9. Bikker H, Den Hartog MT, Baas F, Gons MH, Vulsma T, De Vijlder JJM. A 20-basepair duplication in the human thyroid peroxidase gene results in a total iodide organification defect and congenital goiter. J Clin Endocr Metab 1994; 79: 248-252.
10. Bikker H, Waelkens JJJ, Bravenboer B, De Vijlder JJM. Congenital hypothyroidism caused by a premature termination signal in exon 10 of the human thyroid peroxidase gene. J Clin Endocr Metab 1996; 81: 2076-2079.
11. Bikker H, Baas F, De Vijlder JJM. Molecular analysis of mutated thyroid peroxidase in patients with total iodide organification defects. J Clin Endocr Metab 1997; 82: 649-653.
12. Medeiros-Neto G, Bunduki V, Tomimori E, Gomes S, Knobel M, Martin RT et al. Prenatal diagnosis and treatment of dyshormonogenetic fetal goiter due to defective thyroglobulin synthesis. J Clin Endocr Metab 1997; 82: 4239-4242.
13. Medeiros-Neto G, Kim PS, Yoo SE, Vono J, Targovnik HM, Camargo R et al. Congenital hypothyroid goiter with deficient thyroglobulin. Identification of an endoplasmic reticulum storage disease with induction of molecular chaperones. J Clin Invest 1996; 98: 2838-2844.
14. Kim PS, Kwon OY, Arvan P. An endoplasmic reticulum storage disease causing congenital goiter with hypothyroidism. J Cell Biol 1996; 133: 517-527.
15. Ieiri T, Emoto T, Kuroda H, Tarutami D, Shimoda SI, Perret J et al. A 3' splice mutation in the thyroglobulin gene responsible for congenital goiter with hypothyroidism. J Clin Invest 1991; 88: 1901-1905.
16. Targovnik HM, Medeiros-Neto G, Varela V, Cochaux P, Wajchenberg BL, Vassart G. A nonsense mutation causes human hereditary congenital goiter with preferential production of a 171-nucleotide-deleted thyroglobulin ribonucleic acid messenger. J Clin Endocr Metab 1993; 77: 210-215.
17. Acebrón A, Aza-Blanc P, Rossi DL, Lamas L, Santisteban P. Congenital human thyroglobulin defect due to low expression of the thyroid-specific transcription factor. J Clin Invest 1995; 96: 781-785.
18. Billerbeck AEC, Cavaliere H, Goldberg AC, Kalil J, Medeiros-Neto G. Clinical and molecular genetics studies in Pendred's syndrome Thyroid 1994; 4: 279-284.
19. St Germain DL, Galton VA. The deiodinase family of selenoproteins. Thyroid 1997; 7: 655-668.
20. Moreno JC. Nuevos genes implicados en el hipotiroidismo congénito. An Esp Pediatr 2001; 54 (Supl 1): 20-27.
21. Rodríguez Hierro F, Ferrer A. Hipotiroidismo y tiroiditis. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F, eds. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Barcelona: Doyma, 2000; 701-718.
22. Mayayo Dehesa E y Grupo de Tiroides de la SEEP de la AEP. Asunto Levothroid. Editorial. An Esp Pediatr 1997; 46: 109-110.
23. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarona on thyroid function. Ann Intern Med 1991; 126: 63-75.
24. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. Endocrine Rev 1993; 14: 348-399.
25. Bernal J. Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas. En: Diéguez C, Pavia C, Yturriaga R, eds. Actualizaciones en endocrinología pediátrica: tiroides. McGraw-Hill Interamericana, 1998; 181-194.
26. Bekers A, Alos R, Mahler C. Thyrotropin-Secreting pituitary adenomes: report of seven cases. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72: 477-483.
27. Chatterjee VKK, Beck-Peccoz P. Hormone nuclear interaction in health and disease thyroid hormone resistence. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1994; 8: 267-283.
28. Desai RK, Bredenkamp B, Jialai I, Omar MA, Raiput MC, Joubert SM. Autoantibodies to thyroxine and triiodothyroxine. Clin Chem 1988; 34: 944-946.
29. Stewart MF, Rarcliffe WA, Roberts I. Thiroid function tests in patients with familial dysalbuminaemia hyperthyroxinaemia (FDH). Ann Clin Biochem 1986; 23: 59-64.
30. Arem P, Cusi K. Thyroid function testing in acute psychiatric illness. Trends Endocrinol Metab 1997; 8: 282-287.
31. Doeker BM, Pfäffle RW, Pohlenz J, Andler W. Congenital central hypothyroidism due to a homozygous mutation in the thyrotropin β-subunit gene follows an autosomal recesive inheritance. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1762-1765.
32. Cohen LE, Wondisford FE, Salvatoni A, Maghnie M, Brucker-Daves F, Weintraub BD et al. A "Hot spot" in the Pit 1 gene responsible for combined pituitary hormone deficiency: Clinical and molecular correlates. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 679-684.

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

34. De Zegher F, Pernasetti F, Vanhole C, Devlieger H, Van Den Berghe G, Martial JA. The prenatal role of thyroid hormone evidenced by fetomaternal Pit 1 deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 3127-3130.

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

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

37. Mandel SH, Hanna Ch E, Lafranchi SH. Diminished thyroid-stimulating hormone secretion associated with neonatal thyrotoxicosis. J Pediatrics 1986; 109: 662-665.

38. Mitsuda N, Tamaki M, Amino N, Hosono T, Miyai K, Tanizawa O. Risk factors for development disorders in infants born to women with Graves disease. Obstet Gynecol 1992; 80: 359-364.

39. Roti E, Minelli R, Salvi M. Management of hyperthiroidism and hypothyroidism in the pregnant woman. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 1679-1682.

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

41. Van Vassenar AG, Kok JH, Dekker FW, De Vijdler JJM. Thyroid function in very preterm infants: Influences of gestational age and disease. Pediatr Res 1997; 42: 604-609.

42. Docter R, Krenning EP, De Jong M, Hennemann G. The sick euthyroid syndrome change in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. Clin Endocrinol 1993; 39: 499-518.

43. Maugendre D, Massart C. Clinical value of a new TSH binding inhibitory activity assay using human TSH receptors in the follow-up of antithyroid drug treated Graves'disease. Comparison with thyroid stimulating antibody bioassay. Clinical Endocrinology 2001; 54: 89-96.

44. Ross DS. Syndrome of thyrotoxicosis with low radiactive iodine uptake. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27: 169-85.

45. Paschke R, Ludgate M. The thyrotropin receptor in thyroid diseases. N Engl J Med 1997; 337: 1675-1681.

46. Corvilain B, Van Sande J, Dumont JE, Vassart G. Somatic and germline mutations of the TSH receptor and thyroid diseases. Clinical Endocrinology 2001; 55: 143-158.

47. Rodien P, Bremont C, Sanson ML. Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. N Engl J Med 1998; 339: 1823-1826.

Tratamiento del hipotiroidismo

M.D. Rodríguez Arnao, A. Rodríguez Sánchez, A.F. Pose Cabarcos y J. Rodríguez Arnao

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

(An Esp Pediatr 2002; 56 [Supl 4]: 53-61)

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del hipotiroidismo consiste en reemplazar la deficiencia de hormonas tiroideas (tratamiento hormonal sustitutivo) y, en ocasiones, suprimir los niveles de TSH (tratamiento hormonal inhibitorio).

Las hormonas tiroideas son necesarias para la vida. En la infancia destacan sus acciones sobre el desarrollo y maduración del sistema nervioso central (SNC) y el crecimiento longitudinal.

La glándula tiroides produce tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3), mecanismo regulado por la tirotrofina hipofisaria (TSH). Los conocimientos actuales de la fisiología tiroidea han sido objeto de numerosas revisiones (Morreale de Escobar y Rodríguez Hierro, 1995; De la Vieja et al, 1997, a; b; Larsen et al, 1998; Rodríguez Arnao, 1998; Escobar del Rey et al, 2000).

Almacenadas T_4 y T_3 en el folículo tiroideo, en la molécula de tiroglobulina, son liberadas al torrente circulatorio y transportadas en proteínas (TBG, albúmina, TBPA), siendo el porcentaje circulante libre de escasa cuantía. La hormona activa, T_3, proviene solamente en un 10% de la secreción directa tiroidea, la mayor parte de los niveles circulantes de esta hormona son producidos por desyodación periférica de la T_4 circulante, según las necesidades locales de cada tejido (tabla 1) (Escobar del Rey et al, 2000).

El receptor de T_3, situado en el núcleo de la célula diana, se activa y por mecanismos de acción moleculares induce la expresión de proteínas específicas (Oppenheimer, 1997; Anderson, 2001; Bernal, 2001).

La metabolización de las hormonas tiroideas tiene lugar por glucuronización y formación de sulfatos en el hígado y en el riñón. En el primer caso, son excretados por la bilis al intestino, hidrolizados y reabsorbidos parcialmente o excretados por las heces como conjugados de T_4/T_3. La desyodación "en cascada" (T_4-T_3-rT_3) por acción de las desyodasas I-II-III contribuyen a la biodisponibilidad específica de T_3 en cada célula.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El tratamiento del hipotiroidismo con extractos tiroideos comenzó en el Hospital Infantil de Newcastle upon Tyne, Inglaterra, siendo George R. Murray el primero en inyectar tiroides ovino en el año 1890 a una paciente mixedematosa, con excelentes resultados, publicando en 1892 los resultados del tratamiento con extracto tiroideo por vía oral en cuatro pacientes (Sawin, 1999).

El aislamiento de la tiroxina por Kendall, el 24 de diciembre de 1914, ha sido considerado uno de los mayores avances para la evolución de la Endocrinología Pediátrica en el siglo XX (Buckley, 2002). Haringtón realizó la síntesis de tiroxina en 1927 y disponemos de L-tiroxina sódica (L-T_4) desde 1949. Gross y Rosalind Pitt-Rivers sintetizaron la T_3 en 1952 (Medvei, 1992).

Extractos desecados de tiroides conteniendo cantidades variables de T_4, T_3 y tiroglobulina, fueron utilizados hasta la síntesis de L-T_4. Posteriormente durante años el preparado comercial disponible fue una mezcla estándar de L-T_4 y T_3 en proporción 90:10 μg/comprimido. La cantidad fija de T_3 producía efectos secundarios (taquicardia, palpita-

TABLA 1. **Desyodación periférica de hormonas tiroideas**

Desyodasa	Localización tisular	Hipotiroidismo	Sustrato
I	Hígado, riñón, tiroides, pulmón	Actividad ← hígado → tiroides	$rT_3 \rightarrow T_4 \rightarrow T_3$
II	SNC, adenohipófisis, grasa parda	Actividad → SNC	$T_4 \geq rT_3$
III	SNC, placenta, piel, retina	Actividad ← SNC	$T_3 > T_4$
	T_4 circulante	**T_3 circulante**	
	Adenohipófisis 50%	Músculo 100%	
	SNC 80-100%	Hígado 80%	

ciones). El descubrimiento fisiológico de la desyodación periférica de T_4 a T_3 en las células diana condujo a utilizar exclusivamente L-T_4 como tratamiento del hipotiroidismo (Braverman et al, 1970).

TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO. PREPARADOS GENÉRICOS

Actualmente en España disponemos de L-tiroxina sódica (L-T_4) en comprimidos de 50 y 100 μg (excipiente lactosa). Comprimidos de 25 μg están en vías de pre-comercialización. En Estados Unidos, preparados de similar composición están disponibles a dosis de 25/50/75/88/100/112/125/137/150/165/200/300 μg.

La absorción es por vía digestiva, con aumento rápido de los niveles circulantes de T_4 libre a las 1-6 h de su administración, que debe ser cada 24 h en toma única diaria, oral, de preferencia en ayunas. No es aconsejable administrar dosis distintas en días alternos. En la primera infancia se recomienda su administración 30 min antes de una de las tomas, para asegurar su absorción. Vida media de L-T_4: 7 días. Son necesarios controles analíticos 4-6 semanas después de modificar una dosis para demostrar la normalización de la función tiroidea (Trantow et al, 1995; De Groot, 1997).

Para uso parenteral (IM, IV), disponemos de L-tiroxina sódica en viales de 500 μg. Utilizable en casos de vómitos o intolerancia digestiva, a dosis de 80-100% las utilizadas por vía oral, cada 24 h, diluida en suero salino fisiológico al 9% y rechazando el preparado no utilizado.

Preparados comerciales de T_3 sintética (liotironina), de vida media muy corta (1 día), están disponibles a través del Departamento de Farmacia de Medicamentos Extranjeros de las Consejerías de Sanidad, en comprimidos de 25 μg. Poseen un comienzo de acción muy rápido y breve, administrándose cada 8 h. Contraindicada en el hipotiroidismo congénito, ya que el SNC depende de la desyodación periférica de la T_4 circulante. Se emplea en circunstancias especiales, como en los días anteriores al rastreo con yodo radioactivo en la pauta terapéutica del carcinoma tiroideo TSH-dependiente.

TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO. ¿UNA HORMONA O DOS?

La glándula tiroides segrega T_4/T_3 en proporción aproximada de 14:1, con una secreción fisiológica de T_3 de 6 μg/día. Hoy conocemos que la T_4 plasmática es necesaria para desyodarse en la neurona a T_3 pero otros órganos diana como el músculo o el hepatocito necesitan disponer de T_3 circulante como se ha expuesto anteriormente. Para lograr el eutiroidismo de todos los tejidos, ha sido demostrado por el grupo de la Dra. Gabriela Morreale, en animales de experimentación, la necesidad fisiológica del tratamiento combinado T_4/T_3 (Escobar-Morreale et al, 1996; 1997). La T_3 administrada deberá ser de larga duración (24 h como la tiroxina) y en relación aproximada T_4/T_3 de 100/6 μg para tratamientos hormonales sustitutivos, trabajos actualmente en experimentación (Bunevicius et al, 1999; Toft, 1999; Escobar-Morreale, 2001). En pacientes con síntomas de carencia de T_3 (fibromialgias) se ha utilizado, con resultados positivos, T_3 a dosis de 5 μg/12 h, combinada con L-T_4 oral (Woeber, 1999; 2000).

CONTROLES ANALÍTICOS DURANTE EL TRATAMIENTO CON L-TIROXINA

Controles en hipotiroidismo primario: T_4 libre (T_4L) y TSH plasmáticas. Controles en hipotiroidismo central: T_4L plasmática. El ritmo circadiano de la secreción de TSH (Rodríguez Arnao et al, 1983) precisa realizar los análisis de control del tratamiento en horario adecuado.

Es necesario conocer la hora de la ingesta de tiroxina en relación al control analítico: los niveles de T_4L se elevan significativamente una hora después de la dosis y permanecen elevados durante 6 h (Symons y Murphy, 1984).

Tratamiento del hipotiroidismo primario congénito

El objetivo del tratamiento es prevenir el daño cerebral. Las hormonas tiroideas son imprescindibles para el desarrollo y formación del SNC y su carencia en un limitado período de tiempo produce daños irreversibles ("efecto ventana") (Anderson, 2001).

La diferenciación del SNC no está completada en el recién nacido. El crecimiento rápido cerebral tiene lugar en las primeras semanas de gestación, con la formación de neuroblastos, ramificaciones dendríticas y circuitos neuronales. La proliferación neuronal cerebral aumenta hasta los 7 meses de gestación. Hasta los 6 meses de vida posnatal el recién nacido a término continúa aumentando el número total de neuronas, comenzando después la apoptosis. La mielinización y la formación de glía continúa hasta los 3 años de edad cronológica (Porterfield y Hendrich, 1993; Anderson, 2001; Bernal, 2001).

El diagnóstico precoz, analítico y presintomático, del hipotiroidismo primario congénito, evita el daño cerebral (Illig et al, 1977; Academia Americana de Pediatría, 1993; Mayayo, 1995; Casado de Frías et al, 1997; La Franchi, 1999; Rodríguez-Arnao et al, 2000; Van Vliet, 2001).

Su incidencia global en España es 1/2.356 nacidos vivos (Dulín et al, 2001). El diagnóstico precoz aislado no basta, implica realizar un tratamiento urgente y optimizado. Por ello, una Unidad de Seguimiento coordinada con los Centros de Diagnóstico del Plan de Prevención de Minusvalías es fundamental (Mayayo et al, 1995 a; b).

La dosis inicial de L-T_4 oral en pacientes con hipotiroidismo primario permanente debe ser igual o superior a 10 μg/kg/día, con rango 10-15 μg/kg/día p.o. (tabla 2), logrando una rápida normalización de los niveles de T_4 circulante, sustrato necesario para la desyodación local de T_4 a T_3, hormona activa, en las células del SNC (D-II).

Las cifras elevadas de TSH no son específicas para diagnóstico etiológico. Es imprescindible realizar, sin demora

para el comienzo del tratamiento, una gammagrafía tiroidea que nos permita individualizar las dosis de L-T_4 según nos indique agenesia tiroidea (confirmada en ecografía), ectopia tiroidea (tamaños variables), tiroides en posición eutópica.

La administración exógena de L-T_4 a pacientes con HC aumenta los niveles circulantes de T_4L en un 30% de la basal a las 5 h de su administración, y los valores de TSH descienden un 40% a las 6 h (Czernichow et al, 1984).

El eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo en los pacientes con hipotiroidismo primario congénito (HC) diagnosticados en Programas de Detección Precoz, no presenta en la mayoría de los casos resistencia al tratamiento, descrita en pacientes tratados antiguamente con dosis insuficientes de L-T_4, o con hipotiroidismo de larga duración (Fisher et al, 2000). Los niveles de TSH descienden a cifras menores de 10 μU/ml después de 2-6 semanas de tratamiento si las dosis empleadas de L-T_4 son las adecuadas. Los niveles elevados de TSH después de este tiempo indican como principal causa hipodosificación de L-tiroxina (Swift et al, 1998; Fisher et al, 2000).

El tratamiento del hipotiroidismo congénito, tanto permanente como transitorio, es una emergencia médica y cada hora es necesaria para evitar el daño cerebral. Clínicamente con dosis de L-T_4 superiores a 10 μg/kg/día p.o. no se observa hipertiroidismo y la hipertiroxinemia transitoria remite progresivamente hasta niveles en el rango superior de normalidad (Corcoran et al, 1977; Bongers-Schokking et al, 2000; Fisher, 2000). El hipotratamiento es peligroso y conllevaría deterioro intelectual y disminución del CI en evaluaciones psicométricas (Mayayo et al, 1995 b; Mayayo y Rodríguez-Arnao, 1997; Bargagna et al, 2000; Hanukoglu et al, 2001). Actualmente están en realización estudios randomizados de la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE) que podrán ser de gran utilidad en el futuro.

Las revisiones según las normativas establecidas requieren controles periódicos frecuentes (mensuales durante los primeros 6 meses de vida, bimensuales hasta el año de edad, cada 3 meses posteriormente), necesarios para optimizar el tratamiento, con resultados de T_4L y TSH comunicados en 24-48 h a la familia para realizar posibles modificaciones terapéuticas. Las dosis se ajustan cuando los niveles de TSH plasmática son mayores de 5,0 μU/ml o menores de 0,1 μU/ml. No se modifica la dosis si los niveles inicialmente elevados de TSH, pero menores que las cifras basales, coinciden con hipertiroxinemia. Los cambios serán aumentando o disminuyendo 12,5 μg de L-T_4/día, con controles posteriores a las 4-6 semanas del cambio terapéutico (Swift et al, 1998; Fisher, 2000; Hanukoglu et al, 2001).

En los pacientes con hipotiroidismo congénito es mayor la presencia de malformaciones congénitas asociadas (Olivieri et al, 2002) y sus familiares pueden presentar alteraciones tiroideas que deben diagnosticarse (Léger et al, 2002).

TABLA 2. **Dosis indicativas de L-tiroxina en la infancia**

Edad cronológica	Dosis μg/kg/día
0-1 mes	10-15
1-2 meses	7-10
3-5 meses	4-7
6-12 meses	4-6
1-2 años	4-6
3-7 años	3-4
7-10 años	3-4
10-12 años	2-3
> 12 años	1-2

El tratamiento no debe de ser suspendido hasta asegurar normofunción tiroidea durante todo el desarrollo cerebral, actualmente se admite que después de los 3 años de edad, momento en que podrá realizarse la evaluación diagnóstica si la etiología no ha sido elucidada antes de iniciar la terapia.

Tratamiento del hipotiroidismo primario adquirido

La prevalencia del hipotiroidismo primario en infancia y adolescencia es mayor de lo conocido anteriormente. Hunter et al (2000) describen 1,13:1.000 en menores de 18 años y 1,35:1.000 en menores de 22 años, siendo el 73% adquirido y de éste el 66% de etiología autoinmune. Las dosis de L-T_4 empleadas son las necesarias para mantener niveles de T_4L plasmática en el rango superior de la normalidad y valores de TSH en sangre en rango normal (tratamiento hormonal sustitutivo) (Rodríguez Arnao et al, 1995; Pombo et al, 1998).

Tratamiento del síndrome autoinmune poliglandular (SAP)

En los pacientes con hipotiroidismo primario de etiología autoinmune es necesario diagnosticar la posible asociación del SAP y realizar los tratamientos combinados por afectación multiorgánica (tabla 3) (Orth y Kovacs, 1998).

Tratamiento postiroidectomía del carcinoma tiroideo (papilar, folicular)

La tiroidectomía debe seguirse de administración inmediata de tratamiento con L-T_4, a dosis inhibitorias de TSH. Los niveles elevados de TSH si no se inicia el tratamiento inhibitorio pueden favorecer la diseminación de metástasis (De Groot y Sridama, 1989; Rivas Crespo, 1998; La Franchi, 2001).

Después de 4 semanas de tratamiento con L-T_4, se sustituye este tratamiento por L-T_3 (12,5-25 μg/8 h, oral) administrado durante 20 días. Se realiza el rastreo con I*131 y la dosis terapéutica ablativa 10 días después, cuando ya los niveles de TSH alcanzan cifras de 40-60 μU/ml en plasma,

TABLA 3. **Síndromes autoinmunes poliglandulares (tipo I y II) asociados a hipotiroidismo**

	Prevalencia (%)
Tipo I	
Hipoparatiroidismo	89
Candidiasis mucocutánea	75
Insuficiencia corticosuprarrenal	60
Hipogonadismo	45
Hipotiroidismo	12
Diabetes mellitus tipo I	1
Diabetes insípida	< 1
Hipopituitarismo	< 1
Malabsorción	25
Alopecia	20
Anemia perniciosa	16
Hepatitis crónica activa	9
Vitíligo	4
Tipo II	
Insuficiencia corticosuprarrenal	100
Hipotiroidismo	70
Diabetes mellitus tipo I	50
Hipogonadismo	5-50
Diabetes insípida	< 1
Vitíligo	4
Otras alteraciones (miastenia grave, alopecia, artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica, síndrome de Sjögren, celiaquía, síndrome antifosfolípido	< 1

suficientes para la aceptación y acción terapéutica del radioisótopo. En nuestra experiencia, esta pauta de De Groot, además de evitar la diseminación metastásica posquirúrgica, objetivo principal, evita el hipotiroidismo tras el acto quirúrgico, coincidente con la información sobre la presencia de una neoplasia en estos pacientes, que asociada a síntomas de hipotiroidismo empeora la aceptación del proceso. Si existen metástasis a distancia, puede ser de utilidad no suspender el tratamiento con L-T_4 y utilizar TSH-humana-recombinante para localización y terapéutica con I* (Robbins et al, 2001).

Tratamiento postiroidectomía del carcinoma medular tiroideo

La tiroidectomía profiláctica en la infancia está indicada como tratamiento del carcinoma medular tiroideo (neoplasia endocrina múltiple tipo 2A y 2B). Las dosis de L-T_4 inmediatas a la cirugía son administradas como tratamiento hormonal sustitutivo, no precisan inhibición de los niveles de TSH (Heptulla et al, 1999).

Tratamiento del hipotiroidismo central

La glándula tiroides normal es inadecuadamente estimulada por TSH. Etiología congénita infrecuente, aislada (Pohlenz et al, 2002); combinada (deficiencia de pit-1, PROP-1, LHX3, LHX4, mutaciones de TSH/TRH-receptor; holoprosencefalia). Generalmente las causas son adquiridas, tumores y malformaciones anatómicas (Ferrettti et al, 1999). En el hipotiroidismo central por déficit aislado de TSH son de utilidad diagnóstica los niveles nocturnos de TSH (Yamakita et al, 2001).

Es necesario evaluar antes de comenzar el tratamiento con L-T_4 la posible asociación de deficiencia de ACTH/cortisol, que precisaría tratamiento hormonal sustitutivo previo, con hidrocortisona, a dosis de 8-10 mg/m^2/día (Larsen et al, 1998; Orth y Kovacs, 1998). En pacientes oncológicos (radioterapia) vigilar los niveles de T_4L para detectar la aparición de hipotiroidismo central (Rose et al, 1999).

Tratamientos con GH exógena

Durante el tratamiento con GH exógena aparecen variaciones transitorias de los niveles de T_4L que no suelen precisar tratamiento hormonal sustitutivo (Gómez-Pan y Rodríguez-Arnao, 1986; Wyatt et al, 1998).

Tratamiento del hipotiroidismo primario subclínico

Por definición asintomático o con síntomas inespecíficos, cursa con niveles normales de T_4L y cifras altas de TSH. El concepto actual es que el hipotiroidismo subclínico indica que la función tiroidea es inadecuada para ese individuo y no está indicado esperar al hipotiroidismo analítico ni clínico para iniciar el tratamiento hormonal sustitutivo (Toft, 1994; Ayala et al, 2000; Cooper, 2001; McDermott y Ridgway, 2001). Sí es necesario distinguir hipotiroidismo subclínico de elevaciones analíticas leves de TSH, no mantenidas ni comprobadas y en ocasiones debidas a fluctuaciones de la técnica ("síndrome del asterisco"). Criterios de comenzar el tratamiento serían al menos dos de los siguientes hechos: TSH > 10 μU/ml, anticuerpos antiperoxidasa tiroidea positivos, presencia de bocio.

SITUACIONES ESPECIALES EN EL TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO

Hipotiroidismo primario y trastornos por deficiencia de yodo

La causa más frecuente de bocio/alteraciones neurológicas/hipotiroidismo es la carencia o aporte inadecuado de yodo y su erradicación debe de ser prioritaria en programas de salud (Escobar del Rey et al, 1981; Pombo et al, 1998; Morreale de Escobar et al, 2000; Soriguer et al, 2000).

Hipotiroidismo transitorio por exceso de yodo

Los antisépticos yodados y los preparados con yodo producen bloqueo tiroideo (efecto Wolff-Chaikoff) y están contraindicados en la infancia, principalmente en la etapa neonatal. Pueden inducir hipotiroidismo transitorio que precisa igualmente tratamiento urgente. En la tabla 4 (Surks y Sievert, 1995) se indica el contenido de yodo de com-

puestos evitables en la infancia. En caso de utilizarse, vigilar posibles alteraciones posteriores de la función tiroidea.

Hiperplasia hipofisaria en pacientes con hipotiroidismo primario

El aumento de tamaño de la hipófisis fue descrito en pacientes con hipotiroidismo primario de larga evolución (Bigos et al, 1978). Diagnosticado con pruebas de imagen (radiología, TC craneal, RM), es reversible con tratamiento con L-T_4 y no debe inducir, salvo excepcionalmente, a sospechar tumores secretores de TSH (Shimono et al, 1999).

Tiroides lingual de aparición tardía

El tiroides ectópico puede mantener función normal siendo diagnosticado ocasionalmente por aumento de tamaño. Requiere tratamiento quirúrgico si existe una gran masa que obstruye orofaringe y por riesgo de malignización (carcinoma papilar más frecuente). Después de la exéresis se realiza tratamiento hormonal con L-T_4 a dosis sustitutivas (Williams et al, 1996).

Hipotiroidismo severo causado por hemangioma

Ocasionalmente los pacientes con hemangiomas pueden presentar en el tejido tumoral hiperactividad de D-III, como ha descrito el grupo de Larsen (Huang et al, 2000). Requieren dosis mayores de L-tiroxina y controles más frecuentes para optimizar el tratamiento.

Hipotiroidismo asociado a pubertad precoz (síndrome de Van Wyk-Grumbach)

Tratamiento: L-T_4, y, si precisa, análogos agonistas de GnRH y hormona de crecimiento exógena (Watanabe et al, 1998; Niedziela y Korman, 2001; Rodríguez-Sánchez et al, 2002).

Síndrome de la Antártida

Las alteraciones tiroideas inducidas por el frío polar, con elevación de la TSH plasmática, pueden ser ejemplo de una adaptación fisiológica a la hipotermia, similar al aumento de TSH posparto que experimentan los recién nacidos (Reed et al, 2001). Mejoran con tratamiento hormonal sustitutivo con L-T_4.

Síndrome de resistencia a hormonas tiroideas

Objetivo del tratamiento: *primum non nocere* (Weiss y Refetoff, 1999). En familiares diagnosticados se ha realizado tratamiento de la resistencia hipofisaria a hormonas tiroideas con utilización de TRIAC (ácido 3, 5, 3'-triyodotiroacético) pregestación y después de la semana 20 de embarazo, con feto afecto (Asteria et al, 1999). En síndromes de hiperactividad en niños, han sido descritos tratamientos con L-T_3 por resistencia asociada a hormonas tiroideas (Weiss et al, 1997).

Síndrome del paciente enfermo

TABLA 4. **Preparados que contienen yodo**

Preparado	Yodo
Yoduro potásico (saturado)	25 mg/gota
Solución de Lugol	7 mg/gota
Elixifilina-teofilina KI	6,6 mg/ml
Amiodarona	75 mg/comprimido
Yodoquinol	134 mg/comprimido
Ácido yopanoico	333 mg/comprimido
Ipodato sódico	308 mg/comprimido
Povidona yodada tópica	10 mg/ml

eutiroideo/síndrome de la enfermedad no tiroidea

Caracterizado por cambios en el metabolismo de las hormonas tiroideas en pacientes con enfermedad sistémica no tiroidea. Ocurre en pacientes con enfermedad grave: presentan niveles disminuidos de TSH, posiblemente por el estrés secundario a la enfermedad que eleva los glucocorticoides endógenos y por la producción elevada de citocinas, interleucina-1 y factor de necrosis tumoral (TNF-α). Con cifras de T_3 plasmática descendidas y metabolización preferente hacia rT_3, por traumatismos, ayuno prolongado, infarto de miocardio, sepsis. Si se mantiene esta situación, disminuyen progresivamente los niveles de T_4L, y es conveniente su diagnóstico y tratamiento (De Groot, 1999).

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EMPLEADAS EN HIPOTIROIDISMO

Tratamiento prenatal del hipotiroidismo congénito

La detección por ecografía de bocio en el feto, en casos de dishormonogénesis, puede mejorar con la administración intraamniótica de L-T_4, a dosis de 150 μg/kg fetal estimado (Dudenhausen, 1984). La utilización de TRIAC es también posible (Perrotin et al, 2001).

Tratamiento semanal con L-T_4

No aporta ventajas, produce hipertiroxinemia y está absolutamente contraindicado en hipotiroidismo congénito (Grebe et al, 1997). Ha sido descrito retraso mental en un paciente con hipotiroidismo congénito tratado con L-T_4 en administración semanal (Rivkees y Hardin, 1994).

Administración parenteral de L-T_4

Su utilización es mandatoria en el coma mixedematoso, excepcional en la infancia. En nuestra serie, un 6% de pacientes con hipotiroidismo primario congénito han requerido tratamiento inicialmente con L-T_4 parenteral (vómitos, hipotermia, hipoperfusión), durante 48-72 h. En casos de malabsorción o intolerancia digestiva, los pacientes con hipotiroidismo congénito en la primera infancia, para proteger el desarrollo cerebral, están advertidos sobre la posibi-

TABLA 5. **Interacciones de fármacos/hormonas tiroideas**

Modifican la secreción de TSH
Disminuyen: dopamina, bromocriptina, glucocorticoides, somatostatina/análogos-octreótida
Aumentan: antagonistas dopaminérgicos (metoclopramida, domperidona)

Alteran la secreción de hormonas tiroideas
Disminuyen, bloquean: litio, yodo, amiodarona, aminoglutetimida
Aumentan producción (dependiente de la dosis): yodo, amiodarona

Disminuyen la absorción de tiroxina
Colestiramina, colestipol, antiácidos, carbonato cálcico, hidróxido de aluminio, sucralfato, sulfato ferroso/hierro

Alteran el transporte de T_4/T_3
Aumentan TBG, < T_4L: estrógenos, tamoxifeno, heroína, metadona, mitotane, fluoracilo
Disminuyen TBG, > T_4L: andrógenos, anabolizantes esteroideos, ácido nicotínico, glucocorticoides
Desplazan la unión a proteínas transportadoras (> T_4 libre): ácido acetilsalicílico, salicilatos, furosemida, fenclofenac, diclofenac, naproxen, heparina

Interfieren la metabolización de T_4/T_3
Aumentan metabolización hepática, inducen citocromo P-450 hepático (< T_4 libre): fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, rifampicina, ritonavir. Disminuyen la actividad de D-I y desyodación periférica T_4/T_3: glucocorticoides, propiltiuracilo, betabloqueantes, amiodarona

Aumentan aclaramiento de L-T_4
Inhibidores recaptación de serotonina (sertralina)

Interacción citocinas
Interferón-alfa, interleucina-2

Antitiroideos de síntesis
Metimazol, carbimazol, propiltiouracilo

lidad de requerir L-T_4 parenteral IM/IV. Las dosis empleadas son 80-100% de las necesarias por vía oral, IM/IV, cada 24 h (Larsen et al, 1998).

Efectos secundarios del tratamiento con L-tiroxina

La hiperdosificación mantenida de L-T_4 puede producir hipertiroidismo subclínico inicialmente (analítico) y posteriormente síntomas de hipertiroidismo (tirotoxicosis) (Rodríguez Arnao, 2000). En edades comprendidas entre 8-13 años y raramente en la primera infancia, se ha descrito la presentación de *pseudotumor cerebri* después de iniciado el tratamiento con L-tiroxina que precisa tratamiento con dexametasona y acetazolamida (Van Dop et al, 1983; Raghavan et al, 1997). El tratamiento hormonal sustitutivo con L-T_4 no altera la masa ósea (Greenspan y Greenspan, 1999).

Interacciones fármacos/función tiroidea

En la tabla 5 se resumen las interacciones a nivel del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo de diferentes fármacos, que pueden requerir modificaciones de las dosis terapéuticas de L-T_4 (Surks y Sievert, 1995; Dong, 2000; Laji et al, 2001; Utiger, 2001).

¿Malabsorción de L-T_4?

Los valores elevados mantenidos de TSH durante el tratamiento con L-T_4, asociados o no a hipotiroxinemia, conducen a descartar como causa primera la negligencia en el cumplimiento de la terapia, muy frecuente en pacientes en edad puberal por no aceptación de enfermedad crónica (Payer et al, 2000). En la primera infancia, descartar malabsorción de L-T_4 en gastroenteritis mantenidas, síndromes malabsortivos asociados o infecciones por *Giardia lamblia* (Seppel et al, 1996).

El efecto de L-T_4 puede variar con la diferente biodisponibilidad del preparado por formulaciones distintas de sus componentes (Perán et al, 1997; Perán Mesa et al, 1997) o incluso por almacenamiento incorrecto (Dong et al, 1997).

Hipotiroidismo y gestación

La tiroxina materna atraviesa la placenta (Vulsma et al, 1989; Morreale de Escobar y Escobar del Rey, 2002) y es necesaria para el desarrollo del cerebro fetal hasta el funcionamiento de su glándula tiroides. En fetos hipotiroideos es necesaria durante todo el embarazo. La hipotiroxinemia materna debe diagnosticarse (T_4L plasmática) desde fases iniciales de la gestación, prevenirse manteniendo los tratamientos con L-T_4 en mujeres hipotiroideas en edad fértil y optimizando las dosis (generalmente requieren un aumento del 30%) en el embarazo (Glinoer et al, 1991; Burrow y Fisher, 1994; Burrow, 1997; Glinoer, 1997) para evitar alteraciones neuropsicológicas en los hijos (Haddow et al, 1999; Smallridge y Ladenson, 2001).

Prematuridad

La función tiroidea en prematuros ha sido objetos de numerosos estudios en los últimos años (Ares et al, 1997; Biswas et al, 2002). La hipotiroxinemia del prematuro, antes considerada fisiológica, se ha asociado a mayor riesgo de espasticidad y daño cerebral (Leviton et al, 1999) y predice la disminución de las habilidades motoras y cognitivas posteriores (Ishaik et al, 2000). Actualmente estudios multicéntricos proponen la optimización de la función tiroidea en el prematuro con tratamientos con L-T_4/T_3 y aporte adecuado de yodo (Ares et al, 1997; Van Wassenaer et al, 1997; 2000) aunque es preciso definir los posibles riesgos/beneficios en esta nueva indicación terapéutica (Rapaport et al, 2001).

BIBLIOGRAFÍA

American Academy of Pediatrics. Newborn screening for congenital hypothyroidism: Recommended guidelines. Pediatrics 1993; 91: 1203-1205.

American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001; 108: 776-789.

Anderson GW. Thyroid hormones and the brain. Frontiers Neuroendocrinol 2001; 22: 1-17.

Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J, Duran S, Presas MJ, Herruzo R et al. Neonatal hypothyroxinemia: effects of iodine intake and premature birth. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1704-1712.

Asteria C, Rajanayagam O, Collingwood TN, Persani L, Romoli R, Mannavola D et al. Prenatal diagnosis of thyroid hormone resistance. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 405-410.

Ayala AR, Danese MD, Ladenson PW. When to treat mild hypothyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29: 399-415.

Bargagna S, Canepa G, Costagli C, Dinetti D, Marcheschi M, Milepiedi S et al. Neuropsychological follow-up in early treated congenital hypothyroidism: A problem-oriented approach. Thyroid 2000; 10: 243-249.

Bernal J. Mecanismos de regulación por hormona tiroidea en el desarrollo neural. Endocrinol Nutr 2001; 48: 202-216.

Bigos ST, Ridgway EC, Kourides IA, Maloof F. Spectrum of pituitary alterations with mild and severe thyroid impairment. J Clin Endocrinol Metab 1978; 46: 317-325.

Biswas S, Buffery J, Enoch H, Bland JM, Walters D, Markiewicz M. A longitudinal assessment of thyroid hormone concentrations in preterm infants younger than 30 weeks' gestation during the first 2 weeks of life and their relationship to outcome. Pediatrics 2002; 109: 222-227.

Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Vertkerk PH, De Muinck SMPF. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. J Pediatr 2000; 136: 292-297.

Braverman LE, Ingbar SH, Sterling K. Conversion of thyroxine (T_4) to triiodothyronine (T_3) in athyreotic human subjects. J Clin Invest 1970; 49: 855-864.

Buckley RH. American Pediatric Society presidential address 2000: reflections on the 20th and 21st centuries. Pediatr Res 2002; 51: 119-123.

Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. N Engl J Med 1999; 340: 424-429.

Burrow GN. Editorial: mothers are important! Endocrinology 1997; 138: 3-4.

Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. N Engl J Med 1994; 331: 1072-1078.

Casado de Frías E, Bueno Lozano G, Reverte Blanc F. Hipotiroidismo congénito. En: Pombo Arias M, ed. Tratado de Endocrinología Pediátrica, 2.ª ed. Madrid: Díaz de Santos, 1997.

Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. N Engl J Med 2001; 345: 260-265.

Corcoran JM, Eastman CJ, Carter JN, Lazarus J. Circulating thyroid hormone levels in children. Arch Dis Child 1977; 52: 7116-720.

Czernichow P, Wolf B, Fermanian J, Pomarede R, Rappaport R. Twenty four hour variations of thyroid hormone and thyrotropin concentrations in hypothyroid children treated with L-thyroxine. Clin Endocrinol 1984; 21: 393-397.

De Groot LJ. Bioequivalence of levothyroxine preparations: Issues of science, publication and advertising. JAMA 1997; 278: 895-896.

De Groot LJ. Dangerous dogmas in medicine: The nonthyroidal illness syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 151-164.

De Groot LJ, Sridama V. Thyroid neoplasia. En: De Groot LJ, Besser GM et al, eds. Endocrinology. Filadelfia: WB Saunders, 1989.

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.

De la Vieja A, Lamas L, Santisteban P. Síntesis y secreción de hormonas tiroideas (y II). Tiroglobulina, secreción de las hormonas y transporte en suero. Endocrinología 1997; 44: 178-190.

Dong BJ. How medications affect thyroid function. West J Med 2000; 172: 102-106.

Dong BJ, Hauck WW, Gambertoglio JG, Gee L, White JR, Bubp JL et al. Bioequivalence of generic and brand-name levothyroxine products in the treatment of hypothyroidism. JAMA 1997; 277: 1205-1213.

Dudenhausen JW. Effects of intra-amnial thyroxine administration in the fetus. Geburtshilfe Frauenheilkd 1984; 44: 777-780.

Dulín Íñiguez E, Cortés Castell E, Chamorro Ureña F, Eguileor Gurtubai I, Espada Sáez-Torre M, Pampols Ros T et al. Estado actual de los programas de cribado neonatal en España. Evaluación año 1999. Acta Pediatr Esp 2001; 59: 467-478.

Escobar-Morreale HF, Escobar del Rey F, Obregón MJ, Morreale de Escobar G. Only the combined treatment with thyroxine and triiodothyronine ensures euthyroidism in all tissues of the thyrodectomized rat. Endocrinology 1996; 137: 2490-2502.

Escobar-Morreale HF, Obregón MJ, Hernández A, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Regulation of iodothyronine diodinase activity as studied in thyrodectomized rats infused with thyroxine or triiodothyronine. Endocrinology 1997; 138: 2559-2568.

Escobar-Morreale HF. Tratamiento actual del hipotiroidismo: una revisión crítica. Endocrinol Nutr 2001; 48: 78-81.

Escobar del Rey F, Bernal J, Obregón MJ, Escobar Morreale HF, Morreale de Escobar G. Fisiología del Tiroides. En: Tresguerres JAF et al, eds. Tratado de Endocrinología Básica y Clínica. Madrid: Síntesis, 2000.

Escobar del Rey F, Gómez-Pan A, Obregón MJ, Mallol J, Rodríguez-Arnao MD, Aranda A et al. A survey of schoolchildren from a severe endemic goitre area in Spain. Quat J Med 1981; 198: 233-246.

Evered D, Young ET, Ormston BJ, Menzies R, Smith PA, Hall R. Treatment of hypothyroidism: A reappraisal of thyroxine therapy. Br Med J 1973; 3: 131-134.

Ferretti E, Persani L, Jaffrain-Rea ML, Giambona S, Tamburrano G, Beck-Peccoz P. Evaluation of adequacy of levothyroxine therapy in patients with central hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 924-929.

Fisher DA. The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism. J Pediatr 2000; 136: 273-274.

Fisher DA, Schoen EJ, LaFranchi S, Mandel SH, Nelson JC, Carlton EI et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid negative feedback control axis in children with treated congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2722-2727.

Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. Endocr Rev 1997; 18: 404-433.

Glinoer D, Fernández-Soto M, Bourdoux P. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: Maternal and neonatal repercussions. J Clin Endocrinol Metab 1991; 421-427.

Gómez-Pan A, Rodríguez-Arnao MD. Growth hormone treatment and circulating thyroxine. Lancet 1986; 1: 1030-1031.

Grebe SKG, Cooke RR, Ford HC, Fagerström JN, Cordwell DP, Lever NA et al. Treatment of hypothyroidism with once weekly thyroxine. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 870-875.

Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. Ann Intern Med 1999; 130: 750-758.

Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med 1999; 341: 549-555.

Hanukoglu A, Perlman K, Shamis I, Brnjac L, Rovet J, Daneman D. Relationship of etiology to treatment in congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 186-191.

Heptulla RA, Schwartz RP, Bale AE, Flynn S, Genel M. Familial medullary thyroid carcinoma: Presymptomatic diagnosis and management in children. J Pediatr 1999; 135: 327-331.

Hindmarsh PC. Optimisation of thyroxine dose in congenital hypothyroidism. Arch Dis Child 2002; 86: 73-75.

Huang SA, Tu HM, Harney JW, Venihaki M, Butte AJ, Kozakewich HPW et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. N Engl J Med 2000; 343: 185-189.

Hunter I, Greene SA, MacDonald TM, Morris AD. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. Arch Dis Child 2000; 83: 207-210.

Illig R, Torresani T, Sobradillo B. Early detection of neonatal hypothyroidism by serial TSH determination in dry blood. Helv Pediatr Acta 1977; 32: 289-297.

Ishaik G, Asztalos E, Perlman K, Newton S, Frisk V, Rovet J. Hypothyroxinemia of prematurity and infant neurodevelopment: A pilot study. J Dev Behav Pediatr 2000; 21: 172-179.

LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: Etiologies, diagnosis and management. Thyroid 1999; 9: 735-740.

LaFranchi S. Goiter and thyroid cancer in children. http://www.uptodate.com/html/JCEM/october/topics/2001.

Laji K, Rhidha B, John R, Lazarus J, Davies JS. Abnormal serum free thyroid hormone levels due to heparin administration. Q J Med 2001; 94: 471-473.

Larsen PR, Davies TF, Hay ID. The thyroid gland. En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. Williams Textbook of Endocrinology, 9.ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 1998.

Léger J, Marinovic D, Garel C, Bonaïti-Pellié C, Polak M, Czernichow P. Thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 575-580.

Leviton A, Paneth N, Reuss ML, Susser M, Allred EN, Dammann O et al. Hypothyroxinemia of prematurity and the risk of cerebral white matter damage. J Pediatr 1999; 134: 706-711.

Mayayo E. Hipotiroidismo. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F, eds. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Madrid: Edimsa, 1995.

Mayayo E y Grupo Colaborativo de Tiroides, SEEP. Recomendaciones para optimizar los resultados de los programas de screening neonatal de hipotiroidismo congénito. An Esp Pediatr 1995a; 43: 53-57.

Mayayo E, Oyarzábal M, Puga B y Grupo de Trabajo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Evaluación del cociente de desarrollo (CD)/cociente intelectual (CI) y de los factores implicados en niños con hipotiroidismo congénito detectado por *screening* neonatal. An Esp Pediatr 1995b; 43: 128-1134.

Mayayo E, Rodríguez Arnao MD. Hipotiroidismo: Desarrollo intelectual y físico de los niños dtectados precozmente por *screening* neonatal. Real Patronato de Prevención y Atención a Personas con Minusvalías 1997; 36: 80-93.

McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4586-4590.

Medvei VC. The birth of endocrinology. En: The History of Clinical Endocrinology. Nueva York: Parthenon Publishing Group, 1992; 117-125.

Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. Hormonas tiroideas durante el desarrollo fetal: comienzo de la función tiroidea y transferencia materno-fetal. En: Pombo Arias M, ed. Tratado de Endocrinología Pediátrica, 3.ª ed. McGraw-Hill, 2002.

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.

Morreale de Escobar G, Rodríguez Hierro F. Glándula tiroides. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F, eds. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Madrid: Edimsa, 1995.

Niedziela M, Korman E. Severe hypothyroidism due to autoimmune atrophic thyroiditis–predicted target height and a plausible mechanism for sexual precocity. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14: 901-907.

Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A and the Study Group for Congenital Hypothyroidism. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 557-562.

Oppenheimer JH, Schwartz HL. Molecular basis of thyroid-dependent brain development. Endocr Rev 1997; 18: 462-475.

Orth DO, Kovacs WJ. The adrenal cortex. En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. Williams Textbook of Endocrinology, 9.ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 1998.

Payer J, Sladekova K, Kinova S, Cesnakova Z, Killinger Z, Krizko M, Limes I et al. Autoimmune thyroiditis with severe hypothyroidism resistant to the treatment with high peroral doses of thyroxine. Endocr Regul 2000; 34: 189-193.

Peran S, Garriga MJ, Morreale de Escobar G, Asunción M, Peran M. Increase in plasma thyrotropin levels in hypothyroid patients during treatment due to a defect in the comercial preparation. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 3192-3195.

Perán Mesa S, Garriga Gascó MJ, López Siguero JP, Perán Quesada M. Valores elevados de TSH en los controles de tratamiento del hipotiroidismo congénito. An Esp Pediatr 1997; 46: 167-171.

Perrotin F, Sembely-Taveau C, Haddad G, Lyonnais C, Lansac J, Body G. Prenatal diagnosis and early in utero management of fetal dyshormonogenetic goiter. Eur J Obst Gynecol Reproduct Biol 2001; 94: 309-314.

Pohlenz J, Dumitrescu A, Aumann U, Koch G, Melchior R, Prawitt D et al. Congenital secondary hypothyroidism caused by exon skipping due to a homozygous donor splice site mutation in the TSH-Beta-subunit gene. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 336-339.

Pombo M, Barreiro J, Tojo R. Tiroiditis y bocio no tóxico. En: Fernández García JM, coord. Patología tiroidea. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Barcelona: J & C, 1998; 67-92.

Porterfield SP, Hendrich CE. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development-current perspectives. Endocr Rev 1993; 14: 94-106.

Raghavan S, DiMartino-Nardi J, Saenger P, Linder B. Pseudotumor cerebri in an infant after L-thyroxine therapy for transient neonatal hypothyroidism. J Pediatr 1997; 130: 481-483.

Rapaport R. Congenital hypothyroidism: Expanding the spectrum. J Pediatr 2000; 136: 10-12.

Rapaport R, Rose SR, Freemark M. Hypothyroxinemia in the preterm infant: The benefits and risks of thyroxine treatment. J Pediatr 2001; 139: 182-188.

Reed HL, Reedy KR, Palinkas LA, Van Do N, Finney NS, Case HS et al. Impairment in cognitive and exercise performance during prolonged antarctic residence: Effect of thyroxine supplementation in the polar triiodothyronine syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 110-116.

Rivas Crespo MF. Cáncer de tiroides en la infancia. En: Fernández García JM, coord. Patología Tiroidea. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Barcelona: J & C, 1998; 109-134.

Rivkees SA, Hardin DA. Cretinism after weekly dosing with levothyroxine for treatment of congenital hypothyroidism. J Pediatr 1994; 125: 147-149.

Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, Larson SM, Robbins HK, Ghossein RA et al. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 619-625.

Rodríguez Arnao MD. En: López Siguero JP, Martínez-Aedo Oller MJ, coord. Urgencias, crisis tirotóxica y emergencias en endocrinología pediátrica. Universidad Internacional de Andalucía, España, 2000; 109-125.

Rodríguez-Arnao MD, Peters JR, Foord SM, Dieguez C, Edwards C, Gómez-Pan A et al. Exaggerated circadian variation in basal thyrotropin (TSH) and in the dopaminergic inhibition of TSH release in pathological hyperprolactinemia. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57: 975-980.

Rodríguez-Arnao MD, Rodríguez-Arnao J. Fisiología de la función tiroidea: aspectos pediátricos. En: Fernández García JM, coord. Patología tiroidea. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Barcelona: J & C, 1998; 3-18.

Rodríguez-Arnao MD, Rodríguez Sánchez A y Grupo Colaborativo de la SEEP. Enfermedad tiroidea autoinmune. An Esp Pediatr 1995; 67: 18-28.

Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A, Moreno Andrés M. Hipotiroidismo congénito. En: Tresguerres JAF et al, eds. Tratado de endocrinología básica y clínica. Madrid: Síntesis, 2000.

Rodríguez-Sánchez A, Rodríguez-Arnao J, Rodríguez-Arnao MD. Pubertad precoz. En: Pombo Arias M, ed. Tratado de Endocrinología Pediátrica, 3.ª ed. McGraw-Hill, 2002.

Rose SR, Lustig RH, Pitukcheewanont P, Broome DC, Burghen GA, Li H et al. Diagnosis of hidden central hypothyroidism in survivors of childhood cancer. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4472-4479.

Sawin CT. The invention of thyroid therapy in the late nineteenth century. The Endocrinologist 1999; 11: 1-3.

Seppel T, Rose F, Schlaghecke R. Chronic intestinal giardiasis with isolated levothyroxine malabsorption as reason for severe hypothyroidism. Exp Clin Endocrinol Diab 1996; 104: 180-182.

Shimono T, Hatabu H, Kasagi K, Miki Y, Nishizawa S, Misaki T et al. Rapid progression of pituitary hyperplasia in humans with primary hypothyroidism: Demonstration with MR imaging. Radiology 1999; 213: 383-388.

Smallridge RC, Ladenson PW. Hypothyroidism in pregnancy: Consequences to neonatal health. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2349-2353.

Soriguer F, Millon MC, Muñoz R, Mancha I, Lopez-Siguero JP, Martinez-Aedo MJ et al. The auditory threshold in a school-age population is related to iodine intake and thyroid function. Thyroid 2000; 10: 991-999.

Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. N Engl J Med 1995; 333: 1688-1694.

Swift PGF, Thomas N, Datta V, Cutts C. Factors involved in the rate of fall of thyroid stimulating hormone in treated hypothyroidism. Arch Dis Child 1998; 79: 198-200.

Symons RG, Murphy LJ. Acute changes in thyroid function tests following ingestion of thyroxine. Clin Endocrinol 1983; 19: 539-546.

Toft AD. Thyroxine therapy. N Engl J Med 1994; 331: 174-180.

Toft AD. Thyroid hormone replacement – One hormone or two? N Engl J Med 1999; 340: 468-470.

Trantow T, Herzog R, Fuder H, Ise J, Lücker PW. A pilot study on the determination of the relative bioavailability of levo-thyroxine. Meth Find Exp Clin Pharmacol 1995; 17: 333-343.

Utiger RD. Estrogen, thyroxine binding in serum and thyroxine therapy. N Engl J Med 2001; 344: 1784-1785.

Van Dop C, Conte FA, Koch TK. Pseudotumor cerebri associated with initiation of levothyroxine therapy for juvenile hypothyroidism. N Engl J Med 1983; 308: 1076-1080.

Van Vliet G. Neonatal hypothyroidism: Treatment and outcome. Thyroid 1999; 9: 79-84.

Van Vliet G. Treatment of congenital hypothyroidism. Lancet 2001; 358: 86-87.

Van Wassenaer AG, Kok JH, De Vijlder JJM, Biët JM, Smit BJ et al. Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation. N Engl J Med 1997; 336: 21-26.

Van Wassenaer AG, Kok JH. Thyroid function and thyroid hormone requirements of very preterm infants. Neo Rev 2000; 1: e116-e121.

Vulsma T, Gons MH, De Vijlder J. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid dysgenesis. N Engl J Med 1989; 321: 13-16.

Watanabe T, Minamitani K, Minagawa M, Wataki K, Onishi H, Yasuda T et al. Severe juvenile hypothyroidism: Treatment with GH and GnRH agonist in addition to thyroxine. Endocr J 1998; 45 (Suppl): 159-162.

Weiss RE, Refetoff S. Treatment of resistance to thyroid hormone-primum non nocere. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 401-404.

Weiss RE, Stein MA, Refetoff S. Behavioral effects of L-T_3 in children with attention deficiency hyperactivity disorder in the presence and absence of resistance to thyroid hormone. Thyroid 1997; 7: 389-393.

Williams JD, Sclafani AP, Slupchinskij O, Douge C. Evaluation and management of the lingual thyroid gland. Ann Otol Rhinol Laryngol 1996; 105: 312-316.

Woeber KA. The year in review: The thyroid. Ann Int Med 1999; 131: 959-962.

Woeber KA. Update on the management of hyperthyroidism and hypothyroidism. Arch Intern Med 2000; 160: 1067-1071.

Wyatt DT, Gesundheit N, Sherman B. Changes in thyroid hormone levels during growth hormone therapy in initially euthyroid patients: lack of need for thyroxine supplementation. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3493-3497.

Yamakita N, Komaki T, Takao T, Murai T, Hashimoto K, Yasuda K. Usefulness of thyrotropin (TSH)-releasing hormone test and nocturnal surge of TSH for diagnosis of isolated deficit of TSH secretion. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1054-1060.

Actitud ante los nódulos tiroideos

J.M.ª Garagorri

Profesor Titular. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Universidad de Zaragoza. Facultad de Medicina. Cátedra de Pediatría y Puericultura. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

(An Esp Pediatr 2002; 56 [Supl 4]: 62-67)

INTRODUCCIÓN

Conceptualmente, el nódulo tiroideo es una lesión en forma de masa localizada en el tiroides y cuya consistencia (generalmente firme) es diferente del resto del parénquima glandular. Por otra parte, con las técnicas de imagen, lo que clínicamente se palpa e interpreta como un nódulo aislado puede visualizarse y corresponderse con nódulos múltiples. Además, estos nódulos pueden estar dentro de un tiroides normal, si bien es más frecuente que estén incluidos en una glándula tiroidea hiperplásica (bocio nodular).

La enfermedad nodular tiroidea es una entidad relativamente escasa en la infancia (en comparación con los adultos) y, por ello, su descripción en la literatura pediátrica ha sido limitada, originando diversas dudas respecto a sus procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Su incidencia en la infancia y adolescencia varía entre un 0,05 y un 1,8%. Dicha variabilidad puede relacionarse con diversos hechos: *a)* el sexo, siendo más frecuente en el femenino (3 a 6/1, según las series); *b)* la edad, aumentando linealmente con la misma, y *c)* los antecedentes familiares de ciertas patologías tiroideas[1,2]. No obstante, hay que recordar que el riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos es mayor en niños que en adultos. A diferencia de los bocios difusos, la presencia de nódulos tiroideos (solitarios o múltiples) requiere un estudio ordenado o secuencial, donde concurrirán datos clínicos, analíticos y de imagen, que siempre necesitarán la confirmación de un examen histológico para excluir o no su malignidad. Todo ello constituye la fase previa a la indicación terapéutica, la cual es a su vez la decisión clínica más importante.

En la actualidad, la posibilidad de realización de las diversas pruebas complementarias en un mismo centro hospitalario, permite hacer el diagnóstico correcto de los nódulos tiroideos en un breve espacio de tiempo. Ello favorece no sólo al paciente y familia, sino al equipo médico-pediátrico, que deberá ir programando su decisión terapéutica según se reciban los resultados. Para ello, el recorrido diagnóstico debe progresar ordenadamente a través de una serie de pruebas.

FACTORES ETIOLÓGICOS

En relación con los nódulos tiroideos existen una serie de factores causales, unos bien conocidos y otros que empiezan a conocerse, que han justificado la ampliación de algunos datos diagnósticos y que vamos a recordar de forma resumida. Su conocimiento formará parte de la encuesta anamnésica.

Uno de los factores mejor conocidos es que la aplicación de radioterapia externa en cabeza, cuello o parte superior de tórax durante la infancia-adolescencia se asociaba, con cierta frecuencia, de un aumento en la aparición ulterior de nódulos tiroideos benignos y en menor frecuencia malignos. La disminución del empleo de dicha radioterapia (especialmente empleada en EE.UU.) se acompañó de una reducción de la incidencia de nódulos tiroideos malignos, pero no así de los benignos[3]. También en este sentido, parece especularse sobre un aumento de riesgo de carcinoma papilar tiroideo en ciertas regiones tras la posible exposición a la radiación del accidente de Chernobil[4].

Entre los factores hormonales, parece ser que la TSH puede inducir la hiperplasia focal tiroidea, seguida de diversos fenómenos de hemorragia y necrosis, que generan la aparición de nuevas áreas de hiperplasia y nódulos. Por ello, la elevación de TSH en situaciones de bocio con dishormonogénesis, deficiencia de yodo o tiroiditis linfocitaria, podrían interpretarse como factores generadores de nódulos intratiroideos.

Finalmente, parece existir una predisposición genética para cierta patología tiroidea. Así, hay formas hereditarias de carcinoma medular de tiroides que se transmiten de forma autosómica dominante. Además, para el bocio multinodular existen formas familiares y no-familiares. Para las formas familiares, hay evidencia de un *locus* de susceptibilidad, que ha sido mapeado en el cromosoma 14 y en el 19. El riesgo de malignidad en adultos con formas no-familiares de bocio multinodular varía del 1 al 13%, siendo mayor para las formas familiares. La enfermedad neoplásica endocrina múltiple, tipo 2 A o 2 B, que asocian carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, entre otros datos clínicos, y que se transmiten con carácter autosómico dominante y penetrancia y expresividad variable, puede presentarse inicialmente (en la infancia) como un nódulo tiroideo[5].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS

La importancia de su diagnóstico está principalmente vinculada a la posibilidad de su riesgo de malignidad.

Para todos los casos, la evaluación inicial conlleva un recorrido diagnóstico de pasos obligados, que van desde los datos clínicos (anamnesis y exploración física) a los analíticos y de imagen. Con frecuencia, ante una etiología dudosa, y dado el riesgo de malignidad de los nódulos, su biopsia es necesaria.

Datos clínicos

Anamnesis

La historia clínica del paciente permite recoger datos de sumo interés, relacionados con la aparición de nódulos tiroideos infantiles.

Así, es necesario conocer el antecedente de irradiación previa en cabeza, cuello y zona superior de tórax. Las manifestaciones de hipertiroidismo en un paciente con nódulos tiroideos sugiere la posibilidad de tiroiditis o adenomas hiperfuncionantes (raros en la infancia). Por contra, la existencia de signos de hipotiroidismo, sugiere la posibilidad de bocio endémico, bocio dishormonogénico o tiroiditis autoinmune.

Así mismo, deberá preguntarse sobre la velocidad de crecimiento del nódulo o tiempo transcurrido desde su aparición. El interrogatorio indagará sobre la existencia de signos de compresión (disfagia, disfonía, tos) o de dolor local, sugestivos de tiroiditis inflamatorias o de hemorragias intranodulares.

Por otra parte, deberá conocerse la existencia o no de antecedentes familiares de neoplasia endocrina múltiple o de otras enfermedades tiroideas.

Exploración

La palpación de un nódulo tiroideo no permite diferenciar su benignidad o malignidad, si bien algunas de sus características pueden ser orientativas. Así, por ejemplo, el tamaño del nódulo tiene una baza muy importante en su orientación inicial. Los nódulos de más de un centímetro de diámetro son fácilmente palpables e incluso visibles, a excepción de aquellos de localización profunda. Los de menos de un centímetro de diámetro son más difíciles de apreciar. Tras su detección, deberán valorarse sus características, relacionadas con su tamaño, solitario o múltiple, localización, regularidad o no de su superficie, consistencia, adherencia o no a estructuras vecinas, así como su inclusión dentro de un tiroides de volumen hiperplásico o normal. Estos signos, junto con los datos anamnésicos, pueden orientarnos sobre el mayor o menor riesgo de malignidad de un paciente en concreto.

No obstante, es frecuente la existencia de varios nódulos en pacientes que a la palpación parecían tener un nódulo solitario.

Datos clínicos de benignidad/malignidad. Existen datos bibliográficos discrepantes sobre los factores clínicos de riesgo de malignidad/benignidad de los nódulos tiroideos infantiles. No obstante, el riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo es mayor en niños que en adultos.

El hecho más conocido es la mayor prevalencia de cáncer en nódulos tiroideos con antecedentes de irradiación previa en cabeza o cuello, superior a aquellos que no han recibido radioterapia previa[6].

Otros datos de malignidad se relacionan con el sexo del paciente; así, el riesgo de que un nódulo tiroideo sea maligno es más frecuente entre los pacientes varones, aun a pesar de la mayor incidencia de patología tiroidea femenina.

A pesar de su rareza, la existencia de antecedentes familiares con carcinoma medular de tiroides es un riesgo de malignidad para los pacientes con enfermedad nodular tiroidea.

Algunas características físicas del propio nódulo aumentan su riesgo de malignidad. Entre ellas, su crecimiento rápido, tamaño grande, adherencias a estructuras vecinas, consistencia dura y superficie irregular, afectación de cuerdas vocales, así como la existencia de adenopatías regionales e imágenes sospechosas de metástasis a distancia. Así mismo, la prevalencia de malignidad en nódulos tiroideos aislados parece ser superior a la de los pacientes con bocio multinodular, sin olvidar que este último es poco frecuente en los casos pediátricos.

Para finalizar este apartado, hay que señalar que si bien no hay datos clínicos específicos sobre la posible malignidad de los nódulos tiroideos, algunas características de la historia y exploración son más indicativas de esa posibilidad. Así, en relación con ciertos datos clínicos, Hamming et al clasificaron el riesgo de malignidad en tres grupos: alto, moderado y bajo, con una correlación respectiva del 71, 14 y 11% con los datos citológicos (tabla 1).

Exámenes complementarios

Pruebas de laboratorio

No disponemos de marcadores tumorales específicos de tiroides.

TABLA 1. **Indicadores clínicos de malignidad de los nódulos tiroideos**

Alto grado de sospecha
Historia familiar de carcinoma medular de tiroides o MEN 2
Nódulo de crecimiento rápido
Nódulo de consistencia firme
Adherencia del nódulo a estructuras vecinas
Afectación de cuerdas vocales
Existencia de adenopatías cervicales
Metástasis a distancia (pulmonares u óseas)
Moderado
Edad inferior a 20 años
Antecedentes de radiación cervicocraneal
Varones con nódulo solitario
Diámetro nodular superior a 4 cm
Bajo
Ausencia de antecedentes o síntomas sospechosos

Tomada de Hamming et al[7].

Los datos hormonales de función tiroidea: T_4 libre, TSH, anticuerpos antitiroideos (ATA): antitiroglobulina, antimicrosomales, y estimulantes o inhibidores de la TSH, son útiles. No obstante, la existencia de hipertiroidismo o hipotiroidismo disminuyen la posibilidad de cáncer tiroideo. A pesar de ello, pueden existir nódulos malignos en pacientes con tiroiditis autoinmune o con enfermedad de Graves-Basedow. Unas cifras elevadas de T_4 y T_3, con una TSH suprimida, sugieren la existencia de un nódulo autónomo e hiperfuncionante. La dosificación de tiroglobulina no aporta datos específicos de cáncer tiroideo, pudiendo estar elevada tanto en el carcinoma papilar como folicular, así como en nódulos benignos; no obstante, tras el tratamiento se utiliza como indicador de metástasis o tiroides residual. Los niveles de calcitonina (basales, pero especialmente tras estímulo con pentagastrina) e histamina, utilizados como marcadores tumorales para detección de malignopatías tiroideas familiares, se elevan en el carcinoma medular.

Pruebas de imagen

La utilidad de la gammagrafía frente a la ecografía tiroidea (o viceversa) ha suscitado dudas para su empleo: o bien sólo una de ellas, o bien ambas, cuál de ellas primero.

Gammagrafía. Esta técnica permite detectar la existencia de nódulos y su funcionalidad, siempre que su diámetro sea superior a 1 cm. Su empleo es de escaso valor para el diagnóstico del carcinoma tiroideo. Los isótopos más empleados son el ^{131}I y ^{99}Tc. El primero es captado y organificado por las células tiroideas; el tecnecio sólo es captado, pero no se organifica en las células. Por otra parte, algunos nódulos tiroideos malignos presentan defectos de su organificación y, por ello, captan el tecnecio pero no el yodo. El ^{123}I proporciona imágenes de mayor resolución y debiera ser el de elección en niños al ser el menos radiactivo, pero su elevado precio lo hace menos disponible.

Funcionalmente, los nódulos tiroideos pueden dividirse en tres tipos:

1. Hiperfuncionante o "caliente": el nódulo atrapa el isótopo, pero la captación por el tejido paranodular está disminuida o ausente. Estos nódulos "calientes" representan sólo el 5% de los nódulos y, entre ellos, la incidencia de carcinoma es baja.

2. Hipofuncionante o "frío". Es un nódulo hipocaptante. Representan un 80% de los nódulos tiroideos, con un riesgo de malignidad del 10-15%.

3. Indeterminado. Es aquel en que la gammagrafía dibuja un nódulo isocaptante. Representa un 15% de los nódulos tiroideos.

Un nódulo frío en un niño aparentemente sano indica una gran probabilidad de ser un carcinoma, que en un 50% será maligno. Por el contrario, un nódulo caliente raramente tiene posibilidades de ser maligno (menos del 5%).

La gammagrafía tiroidea tiene una serie de limitaciones. Una es que el diámetro de los nódulos; así, aquellos con diámetro inferior a 1 cm no son detectados por esta técnica. Otra es su escasa sensibilidad y especificidad; así, un nódulo hipocaptante puede ser un quiste, en tanto que un hiperfuncionante puede ser maligno. Algunos trabajos se han referido a la información discrepante de los radioisótopos: algunos nódulos pueden parecer calientes con tecnecio y fríos con yodo[8-10]. Otra limitación es que la imagen gammagráfica tiroidea superpone tejido tiroideo funcional normal con tejido patológico. Así mismo, un bocio asimétrico puede aparentar un nódulo frío[11].

Ecografía. Esta técnica, además de rápida e incruenta, permite visualizar nódulos de 1 mm de diámetro. Por otra parte, la ecografía puede reconocer las características del nódulo (sólido, quístico o mixto), su localización intra o extratiroidea, así como la existencia o no de anomalías en las estructuras vecinas. En ocasiones, la ecografía permite guiar la técnica de punción-aspiración con aguja fina (PAAF) del nódulo y, así mismo, controlar su volumen durante el tratamiento con L-T_4[12].

Este método, basado en la transmisión de sonidos de muy baja frecuencia (de 2 a 5 MHz, o de 7 a 10 MHz para la ecografía de alta resolución) a través de un tejido y su análisis (onda del eco), proporciona una información que es más anatómica que funcional. Así, los ultrasonidos tienen un gran poder de resolución, con una alta sensibilidad pero escasa especificidad.

Los patrones de benignidad lo constituyen el hallazgo de un gran componente quístico, un halo hipoecogénico rodeando al nódulo y presencia de calcificaciones periféricas. Por contra, los nódulos malignos son masas irregulares e hipogénicas. Por ello, el aspecto sólido de un nódulo sugiere mayor riesgo de malignidad. No obstante, aunque potencialmente las formas quísticas tienen menor riesgo de ser malignas, entre el 1 y el 7% de los nódulos quísticos son malignos[13-15]. Algunos trabajos indican que la mitad de los pacientes con nódulos definidos como quísticos tenían carcinoma tiroideo. En este sentido, la ecografía de alta resolución ha permitido considerar que aquellos nódulos con componentes sólidos y quísticos son en su mayoría completamente sólidos o complejos[16].

Biopsia tiroidea por punción-aspiración con aguja fina (PAAF)

Esta técnica, introducida en los años 50, es la única que informa sobre la morfología/etiología de los nódulos tiroideos. Si bien en Pediatría su empleo ha sido limitado, en la actualidad se considera el método más idóneo para el diagnóstico de los nódulos tiroideos. En manos de un ci-

topatólogo experto es un procedimiento seguro y de fácil realización, que evita operaciones innecesarias. Ocasionalmente se considera una técnica terapéutica, dado que permite hacer desaparecer alrededor del 50% de las formas quísticas[17] (tabla 2).

Idealmente la biopsia por PAAF debiera ser capaz de distinguir si el nódulo tiroideo es maligno o benigno. No obstante, su sensibilidad es del 86,3%, con un 2,4% de falsos negativos, cuando los hallazgos histológicos sospechosos se consideran positivos en lugar de negativos[18]. Su limitación más importante es su poca especificidad para distinguir el carcinoma tiroideo folicular diferenciado de los adenomas celulares o microfoliculares[19-21]. Además, la biopsia-PAAF no detecta el carácter invasivo del nódulo/tumor. En general, los falsos negativos representan un 4-9%, los falsos positivos oscilan entre el 0-1%, y los "no diagnosticados" entre el 2-28%[22]. Los falsos negativos se deben principalmente a errores diagnósticos, tamaño inadecuado de la biopsia, hemorragias o tiroides multinodulares[23,24]. En la actualidad, las técnicas de inmunohistoquimia de la peroxidasa tiroidea (TPO) con un anticuerpo monoclonal (Mo-Ab47) representa una posibilidad de certeza de la PAAF en las formas foliculares[11].

Los resultados de la biopsia-PAAF pueden ser de 4 tipos: benignos, malignos, sospechosos y no diagnosticables (indiferenciados) (tabla 2 de Salas). Recientemente, Kurana et al indican que sólo un 24,6% de los nódulos tiroideos infantiles son malignos[25].

TABLA 2. **Biopsia-PAAF: diagnósticos citológicos más frecuentes**

Benigno
Tiroiditis de Hashimoto
Tiroiditis subaguda
Nódulo tiroideo benigno
Indeterminado
Lesión celular folicular
Sospechoso
Neoplasia folicular
Neoplasia de células de Hürthle
Positivo (malignidad)
Carcinoma papilar
Carcinoma medular
Carcinoma anaplásico
Linfoma

Tomada de Piromalli et al[18].

Metodología diagnóstica

Ante un nódulo tiroideo, su guía diagnóstica debe hacer un recorrido progresivo, para lo cual hay dos propuestas:

Propuesta de estudio tradicional[26]

1. En primer lugar, se valorarán las cifras de T_4 libre, TSH y ATA, para evaluar la función tiroidea. Esos datos nos indicarán la posibilidad o no de un tiroides aumentado de tamaño por hipertiroidismo, hipotiroidismo o tiroiditis de Hashimoto.

2. Según sean dichos resultados, se practicará una gammagrafía con ^{123}I o ^{131}I. Si el nódulo es caliente, su diagnóstico diferencial incluye adenoma, hiperplasia, tiroiditis y, más raramente, carcinoma[27]. En algún caso puede encontrarse un nódulo caliente con agenesia del lóbulo contralateral, requiriendo nueva gammagrafía y ecografía. Si el nódulo es isocaptante, es muy probable que sea benigno. Para ello, puede hacerse un tratamiento de prueba con L-T_4, para evidenciar su cambio de tamaño[28].

3. Si el nódulo es frío, la siguiente prueba es la ecografía. Si ésta visualiza un quiste, éste deberá aspirarse con PAAF para estudio citológico. Si el estudio es positivo o sospechoso, se indicará la resección del nódulo[29]. Si la citología es benigna y el nódulo es pequeño (diámetro inferior a 4 cm), está indicada la observación (clínica y ecográfica) durante 4-6 meses. Si el nódulo es sólido y hay hipotiroidismo, el diagnóstico más verosímil es el de tiroiditis y, para ello, está indicado el tratamiento con L-T_4 y observación. Si con el tratamiento el nódulo disminuye de tamaño, no hay que hacer nada más. Si su volumen no se reduce, debe realizarse una biopsia-PAAF.

4. Las indicaciones precisas de cirugía son: el nódulo sólido, el nódulo quístico que va aumentando de tamaño y el nódulo mixto (quístico-sólido). Si el nódulo es sólido y la función tiroidea es normal, el ensayo (intento) de reducción de volumen con hormonas tiroideas está contraindicado por riesgo de malignización.

Limitaciones del estudio tradicional. Dadas las dificultades para el diagnóstico de los nódulos tiroideos, todo lo anterior no puede interpretarse como definitivo.

Así, por ejemplo, existen discrepancias en relación con los resultados del tratamiento de prueba con hormonas tiroideas. Algunos procesos malignos pueden disminuir de tamaño con el tratamiento hormonal, lo cual es engañoso. Muchos nódulos benignos no disminuyen de tamaño con las hormonas, y se plantea la sospecha de malignidad. En estos casos, la PAAF es necesaria para el diagnóstico y tratamiento[30,31].

Por otra parte, las pruebas de imagen tienen asimismo una fiabilidad limitada. Si los nódulos calientes casi nunca son malignos, los indeterminados pueden serlo. A su vez, la diferenciación gammagráfica entre nódulos sólidos y quísticos no siempre es fácil. Además, en ocasiones, el número de células foliculares de las PAAF es insuficiente.

En general, con el empleo de esos métodos, el diagnóstico de tejido tiroideo benigno sólo se realiza en un 60-70 de los casos, el diagnóstico positivo (de malignidad) se puede hacer en un 5-10%, quedando un 10-20% de casos cuyo diagnóstico sigue siendo dudoso[32].

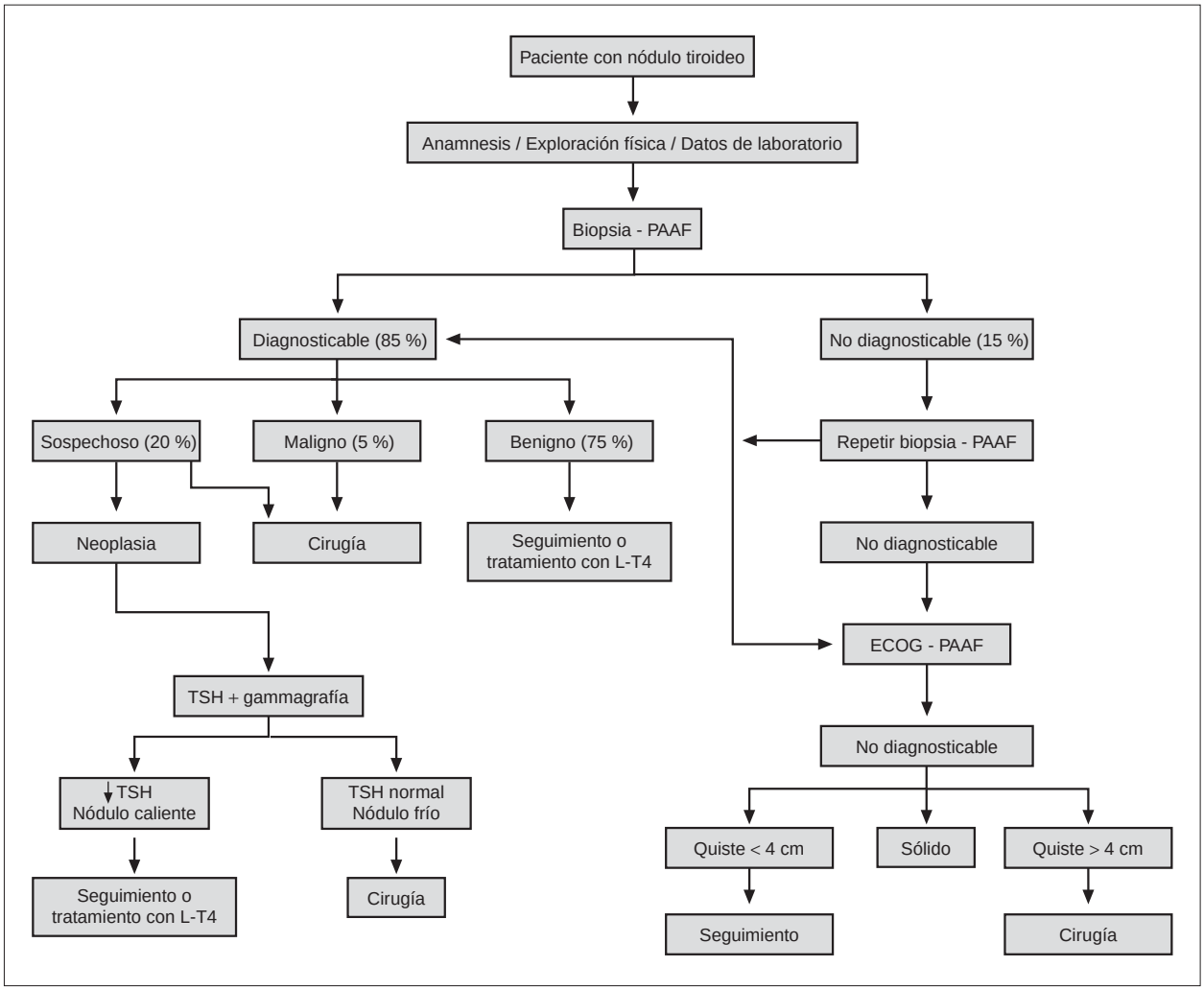


Figura 1. *Actitud contemporánea ante los nódulo tiroideos. ECOG-PAAF: PAAF guiada por ecografía. (Tomada de Gharib[33].)*

Actitud contemporánea. Aun a pesar de no haber sido una práctica habitual en pediatría, actualmente se prefiere iniciar el proceso diagnóstico con la PAAF (fig. 1).

BIBLIOGRAFÍA

1. Jaksic J, Dumic M, Filipovic B et al. Thyroid diseases in a school population with thyroimegaly. Arch Dis Child 1994; 70: 103-106.
2. Rallison ML, Dobyns BM, Keating Jr FT et al. Thyroid nodularity in children. JAMA 1975; 233: 1069-1072.
3. Mahoney CP. Differential diagnosis of goiter. Pediatr Clin North Am 1987; 34: 891-905.
4. Blackburn DJ, Michel LA, Rosière A et al. Occurrence of thyroid papillary carcinoma in youngs patients. A Chernobyl connection? J Pediatr Endocrinol Metab, 2001; 14: 503-506.
5. Al-Fifi S, Rodd C. Multinodular goiter in children. J Pediatr Endocrinol Metab, 2001; 14: 749-756.
6. DeGroot LJ. Fffects of irradiation on the thyroid gland. Endocrinol Metab North Am 1993; 22: 607-611.
7. Hamming JF, Gosling BM, Van Steenis GJ. The value of the fine-needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicious of malignant neoplasm on clinical ground. Arch Intern Med 1990; 150: 113-116.
8. Ross DS. Evaluation of the thyroid nodule. J Nucl Med 1991; 32: 2181-2192.
9. Erjavec M, Movrin T, Auersperg M et al. Comparative accumulation of ^{99m}Tc and ^{131}I, in the thyroid nodules: Case report. J Nucl Med 1977; 18: 22-23.
10. Thomas CB, Croorn RD. Current management of the patient with autonomously nodular goiter. Surg Clin North Am 1987; 67: 346-347.
11. Muñoz MT, Argente J. Nódulo tiroideo y cáncer de tiroides. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F, eds. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia, 2.ª ed. Barcelona: Doyma, 2000; 759-772.
12. García CJ, Daneman A, Thorner P et al. Sonography of multinodular thyroid gland in children and adolescents. Am J Dis Child 1992; 146: 811-816.
13. Hegedus L, Karstrup S. Ultrasonography in the evaluation of cold thyroid nodules. Eur J Endocrinol 1998; 138: 30-31.
14. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA et al. Cancer risk in patients with thyroid nodules; relevance of iodine intake, sex, age and multinodularity. Am J Med 1992; 93: 363-369.

15. Schneider AB, Bekerman C, Leland J et al. Thyroid nodules in the follow up of irradiated individuals: Comparison of the thyroid ultrasound with scanning and palpation. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 4020-4027.

16. Ashcraft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules. I, History and physical examination, blood tests, X ray tests and ultrasonography. Head Neck Surg 1981; 3: 216.

17. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid nodules: advantages, limitations and effects. Mayo Clin Proc 1994; 69: 46-49.

18. Piromalli D, Martelli G, Del Prato et al. The role of the fine needle aspiration in the diagnosis of thyroid nodules: An analysis of 795 consecutive cases. J Surg Oncol 1992; 50: 247-250.

19. Gharib H, Geeliner JR, Zinsmeister AR et al. Fine needle aspiration biopsy of thyroid. The problem of suspicious cytologic findings. Ann Intern Med 1984; 101: 25-28.

20. Block MA, Dalley GE, Robb JA. Thyroid nodules indeterminate by needle biopsy. Ann Surg 1983; 146: 72-78.

21. Rosen IB, Wallace C, Strawbridge HG et al. Reevaluation of needle aspiration cytology in detection of thyroid cancer. Surgery 1981; 1: 747-756.

22. Degnan BM, Mclellan DR, Francis GL. An analysis of fine-needle aspiration biopsy of the thyroid in children and adolescents. J Pediatr Surg 1996; 31: 903-907.

23. Gharib H, Mazzaferri EL. A strategy in the solitary thyroid nodule. Hosp Pract 1992; 27: 53-60.

24. Sheppard MC, Franklyn JA. Management of the single thyroid nodule. Clin Endocrinol (Copenh) 1992; 401. 37: 398-401.

25. Khurana KK, Labrador E, Izquierdo L et al. The role of the fine needle aspiration in the management of the thyroid nodules in children, adolescents and young adults: A multi-institution study. Thyroid 1999; 9: 383-386.

26. Salas M. Thyroid nodules in children and adolescents. En: Lifshitz F, ed. Pediatric Endocrinology, 3.ª ed. Nueva York: Marcel Dekker, 1996; 415-422.

27. Scott MD, Crawford JD. Solitary thyroid nodules in childhood: Is the incidence carcinoma declining? Pediatrics 1976; 58: 521-525.

28. Pompa BH, Cloutier MB, Hales AB. Thyroid nodule producing T_3 toxicosis in a child. Mayo Clin Proc 1973; 43: 273.

29. Molitch ME, Bede JR, Dreisman M et al. The cold thyroid nodule: An analysis of diagnostic and therapeutic options. Endocr Rev 1984; 5: 185-199.

30. Reverter JL, Lucas A, Salinas I et al. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary nodules. Clin Endocinol (Copenh) 1992; 36: 25-28.

31. Mazzaferri EL. Solitary thyroid nodule. Postgrad Med 1981; 70: 98-117.

32. Salas M. Nódulos tiroideos. Cáncer de tiroides. En: Pombo M, ed. Tratado de Endocrinología Pediátrica, 3.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002; 584-599.

33. Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocrinol Metab Clin North Am 1997; 26: 777-800.

Inducción de la pubertad en el síndrome de Turner

A. Ferrández Longás

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

(An Esp Pediatr 2002; 56 [Supl 4]: 68-71)

INTRODUCCIÓN

El objetivo principal de la inducción puberal en el síndrome de Turner (ST) es provocar la aparición de los caracteres sexuales secundarios. Entre éstos el más importante sería el desarrollo mamario como signo externo más visible de normalidad. Otros efectos buscados serían el brote puberal del crecimiento, la ganancia de la densidad mineral ósea propia de la pubertad, el desarrollo uterino y el efecto positivo sobre el metabolismo lipídico.

Está claro que el déficit hormonal ovárico debe ser sustituido. La controversia está en decidir cuál es el momento adecuado para cada caso particular, el tipo de hormona a sustituir, y el modo y dosificación a aplicar.

Existe suficiente evidencia obtenida en estudios bien planificados que indican que cuanto antes se inicia la estrogenoterapia peor es la talla final alcanzada.

La experiencia obtenida con entrevistas personales en nuestros pacientes indica que no les acucia el desarrollo mamario y que si éste es a costa de medir unos centímetros menos, prefieren posponerlo.

Significa esto que el aspecto femenino externo les preocupa mucho menos que la talla final alcanzada.

El factor condicionante de más peso de la talla final en relación a la pubertad, es la talla alcanzada en el momento de iniciarla. En el caso de las niñas con ST la talla espontánea en el momento de iniciar la pubertad es de 122 cm[1], cerca de 21 cm menos de lo que mide una niña española normal al inicio del estadio BII (142,9) (datos de nuestro estudio longitudinal del Centro Andrea Prader aún no publicados). Una niña normal crece 20-21 cm desde BII hasta la talla adulta de 162,3 ± 5,0 cm, lo que significaría de ganar esos cm, 143 cm en una niña con ST.

Esta es la talla espontánea de 58 casos controlados en un estudio multicéntrico español (142,9 ± 5,8 cm)[2]. Esta ganancia de talla de una niña con ST es debido a la prolongación del período puberal de crecimiento por la no progresión de la maduración ósea debido al hipoestrogenismo. Acortar este largo período de crecimiento con la introducción de estrógenos provocaría una pérdida de talla adulta, al no compensar el discreto brote puberal la reducción de los años de crecimiento.

De hecho hay trabajos que muestran que las niñas con ST y pubertad espontánea muestran un ligero y transitorio estirón puberal seguido por una detención temprana del crecimiento[3,4] siendo la ganancia en centímetros entre las tallas predichas y la talla "casi adulta" mayor en las niñas tratadas con estrógenos que aquéllas con pubertad espontánea[5].

En nuestro estudio no pudimos observar diferencias en la talla final entre las niñas con ST y pubertad espontánea y las de pubertad inducida.

Sin embargo sí es cierto que cuanto más dura el período de crecimiento estimulado con GH antes de iniciar la sustitución con estrógenos, mejor es la talla final, al conseguirse una buena talla en el momento de inicio puberal.

La mayor duración del tratamiento con GH sin estrogenoterapia es el cofactor más fuerte del resultado terapéutico representando el 23% de la mejoría de talla expresada en DE y el 58% de la ganancia en la talla "casi adulta" comparada con la talla inicial[5].

Según el estudio observacional más amplio conocido que incluye datos de cerca de 3.000 pacientes con ST los tres factores interrelacionados más importantes para conseguir una buena talla final (979 casos) son: edad del inicio de tratamiento con GH lo que condiciona la dosis total de GH recibida, la dosis de ésta en torno a 0,33 mg/kg/semana y la duración del tratamiento[6]. La introducción precoz de estrógenos acorta la duración del tratamiento por lo que influye negativamente en uno de los factores determinantes de la talla final.

Attie et al[7], Werther et al[8], y especialmente Nilson et al[9] han demostrado claramente que las pacientes con ST que recibieron estrógenos a edades en torno a los 11-12 años alcanzan una talla adulta claramente inferior a las tratadas en edades posteriores.

Se acepta ya por todos hoy día que cuanto más tarde se inicia el tratamiento con estrógenos mejor talla adulta se alcanza. Probablemente la edad de inicio, distinta de caso a caso se sitúa hacia los 14 años[10], si bien puede iniciarse antes si la talla alcanzada es satisfactoria. Es obvio por todo lo dicho y sabido que mientras existen posibilidades de crecimiento la administración de estrógenos debe ser simultánea a la de GH.

Aun sabiendo lo que queremos persisten otras controversias como la que se refiere a si la estrogenoterapia puede ser cardioprotectora y aún más si puede evitar las recaídas en mujeres que ya han mostrado síntomas de cardiopatía isquémica[11].

Estrógenos y masa ósea

Los estrógenos son las hormonas más activas y primeras responsables del incremento de la masa ósea que se observa especialmente en la pubertad. La osteopenia de la menopausia es el ejemplo más cotidiano del efecto negativo del hipoestrogenismo sobre la masa ósea.

El déficit de aromatasa, además de que posibilita la conversión de testosterona a estradiol, provoca una gran osteoporosis[12,13], al tiempo que retrasa tanto la maduración esquelética que hace que los adultos que la presentan sean gigantes y tengan las epífisis abiertas. Por un lado, pues, los estrógenos calcifican el esqueleto y, por otro, aceleran el cierre epifisario. También un paciente con resistencia a los estrógenos seguía creciendo a los 28 años[14].

Estas observaciones indican claramente que el crecimiento es posible sin estrógenos pero que estos son necesarios para el cierre epifisario y básicos para la mineralización ósea.

Diversos estudios han mostrado con técnicas de absorciometría fotónica una disminución del contenido mineral óseo en niñas con ST[15-20], que sin embargo no es tan fuerte si se las compara con niñas de la misma edad o de la misma talla[16,20].

Nuestro grupo, midiendo el espesor de la cortical y el diámetro de los metacarpianos 2.º, 3.º y 4.º por su lado más estrecho con una lupa graduada en décimas de mm hemos observado en niñas con ST una disminución del diámetro de –1,88 ± 1,0 DE y de la cortical de –0,68 ± 1,44 DE, que pasan a –1,37 ± 1,03 DE y + 0,32 ± 1,81 DE tras 3 años de tratamiento con GH, bien sola o asociada a estrógenos u oxandrolona[21-26].

La administración de GH provoca ya por sí sola un incremento de la masa ósea, como ya es conocido desde hace tiempo en el caso del déficit de GH. La GH sola, sin asociar ningún otro producto provocó en 14 pacientes nuestras con ST una clara ganancia de la masa ósea, pasando la cortical de –0,37a + 0,38 DE y el diámetro metacarpiano de –1,49 a –0,92 DE tras 4 años de tratamiento[27].

Neely et al observaron una normalización de la masa ósea en niñas con ST si bien la adición de estrógenos aun la incrementó más[28].

Sin embargo, la osteoporosis que se observa en niñas con ST hacia la época puberal no es muy acusada, y la GH provoca por sí misma una ganancia de la masa ósea. Parece que en relación a la osteoporosis en el ST se puede esperar una cierta prevención administrando GH sola y ese riesgo no debe ser un factor decisivo para iniciar la sustitución estrogénica.

Queda claro que hay que lograr la máxima talla posible con GH antes de introducir los estrógenos que inevitablemente provocarán el cierre epifisario, y que el riesgo de osteoporosis está aceptablemente cubierto con la GH.

Tipo de estrógenos y modo de administración

También en este aspecto persiste la controversia no existiendo unanimidad ni en relación al tipo de estrógeno, ni a la dosis, ni al modo de administración, ni a la adición de progesterona.

Partimos de varios conceptos básicos para la sustitución: *1)* que tiene lugar a una edad de 14 años o más; *2)* que la paciente recibe GH; *3)* que existiendo un crecimiento residual, posiblemente éste es pequeño; *4)* que la talla alcanzada en ese momento es buena; *5)* que el estrógeno fisiológico es el 17-betaestradiol; *6)* que el tratamiento debe tratar de imitar lo que sucede en una niña normal.

Los preparados de que disponemos en España son preparados de estrógenos equinos conjugados (0,625 mg por comprimido) desconocidos para uso pediátrico; de estrógenos sintéticos: estradiol en parches percutáneos de acción prolongada, etinilestradiol en gotas de preparación en las farmacias a la concentración que se desee (de 1 gota = 100, 200 ng, etc.), o de preparados combinados de estrógenos (en general etinilestradiol o valerato de estradiol) y pregesterona (en general noretisterona y levonorgestrol) para el régimen secuencial.

También existe alguna presentación en forma de gel que contiene 17-betaestradiol de aplicación diaria. Algunos preparados que contienen estriol sólo tienen aplicación en afecciones del tracto genital femenino, y en los trastornos de la menopausia.

Los parches percutáneos suponen la imitación más próxima a lo que sucede en condiciones naturales: el estrógeno es el 17-betaestradiol idéntico al ovárico, la distribución es vía sistémica-capilar-venosa-ventrículo derecho-ventrículo izquierdo-arterial sin pasar por el círculo enterohepático, como sucede con los preparados orales, y permite una liberación lenta del compuesto activo. Es atractiva la idea de iniciar con dosis bajas de 17-betaestradiol tanto más cuanto que los preparados matrix permiten trocear un parche (la concentración mínima de los existentes es de 25, indicando que liberan al torrente circulatorio 25 μg por día) hasta en 8 fragmentos que permitirían liberar diariamente 3 μg, cambiándolo cada 3 días. Esta baja dosificación que habrá que incrementar progresivamente debería ser controlada a corto plazo con los niveles plasmáticos de estradiol tratando de que fueran similares a los de niñas de su misma edad ósea y de que los niveles de LH y FSH fueran suficientemente frenados con valores basales también propios de esa edad ósea. A medio plazo la dosis de estradiol debería provocar el desarrollo progresivo de las mamas y del útero, una aceleración aceptable de la maduración ósea y una ganancia objetiva de la masa ósea.

Al cabo de 1 o 2 años y tal como sucede en condiciones normales a los parches habría que añadir un progestágeno

durante 7 días al mes para provocar la menstruación por deprivación.

Esta combinación de estradiol percutáneo y progesterona es la más parecida a la que sucede en condiciones fisiológicas, pero no existe suficiente experiencia en el inicio de la pubertad de estas niñas, aunque sí hay mucha y positiva en edades posteriores. Ruth Illig et al trataron a 9 niñas (edad cronológica 13,1 años, edad ósea 11,0 años, talla 132,2 ± 5,7 cm) con parches de 17-betaestradiol de este modo: 5 μg/día durante 6-9 (12) meses, seguidos de 10 μg/día 6-9 (12) meses y luego 25 μg/día permanentemente. El progestágeno lo añadieron a los 18-24 meses de iniciar la estrogenoterapia, y concretamente noretisterona 0,35 mg/día durante 4-10 días[29].

El estadio II mamario fue alcanzado a los 3 meses con la dosis de 5 μg/día. Tres de las cuatro niñas con sobrepeso requirieron 10 μg/día. En la mayoría el estadio mamario pasó de II a III o IV con la dosis inicial de 5, o la de 10 μg. En 3 niñas hubo que incrementar la dosis a 25 μg/día. El útero se desarrolló normalmente con este tratamiento. Explícitamente los autores señalan que no hubo una inadecuada aceleración de la maduración ósea por la que el pronóstico de crecimiento no varió. Hay que recordar que estas pacientes no recibieron GH. La velocidad de crecimiento pasó de 3,2 ± 0,5 antes del tratamiento a 5,0 ± 1,4 (1.er año), 4,0 ± 0,7 (2.º año), y 2,5 ± 0,7 cm/año el tercer año.

Los resultados sobre el desarrollo mamario no se consiguen con etinilestradiol al menos a la dosis que nosotros usamos de 50 ng/kg/día.

Ross et al con una dosis de etinilestradiol de 100 ng/kg/día sólo consiguió la aparición del estadio II mamario en 6 de 16 niñas con ST[30].

La tolerancia fue buena en todos los casos y la relación peso (en general excesivo)-talla no se modificó.

Los niveles plasmáticos de estradiol y estrona que se alcanzaron fueron similares a los de niñas normales de edades comparables, mientras que la LH y FSH inicialmente elevadas, bajaron transitoriamente los primeros meses pero no se normalizaron.

Parece pues razonable a la vista de lo anteriormente expuesto que tras los 14 años de edad ósea, se puede iniciar la sustitución con baja dosis de 17-betaestradiol en parche percutáneo empezando con 3 a 5 μg/día, incrementando a los 6-9 meses a 10 μg/día, y pasando a 25 μg tras 18 meses o 2 años, al tiempo que se añade progesterona 10 mg/día 7 días al mes en este último período.

La monitorización bioquímica de este tratamiento se hace con los niveles plasmáticos de estradiol, estrona, LH y FSH, la auxológica con la comparación de talla-edad ósea y la clínica con la aparición y desarrollo de la telarquia y el incremento del volumen uterino.

En el caso de decidirse por etinilestradiol en gotas se recomienda no pasar de 50 ng/kg/día inicialmente para llegar a 100 ng/kg/día añadiendo progesterona 1,5-2 años después. Los efectos sobre el desarrollo mamario son muy discretos, no comparables a los obtenidos con los parches, por lo que cabe preguntarse si tiene alguna utilidad.

Los preparados secuenciales que en general contienen etinilestradiol o valerato de estradiol y como gestágeno noretisterona o norgestrel son una buena alternativa unos 2 años después de iniciada la estrogenoterapia aunque menos fisiológica que la aplicación de parches y en nuestra experiencia menos efectivos en el desarrollo mamario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ranke MB, Stubbe P, Majewski F, Bierich JR. Spontaneous growth in Turner syndrome. Acta Paediatr Scand 1988; 343 (Suppl): 22-30.
2. Ferrández A, Labarta JI, Mayayo E et al y Grupo Colaborativo Español. Talla Final en el Síndrome de Turner. Endocrinología 1994; 41 (Supl 2): 26-30.
3. Park E, Bailey JD, Cowell CA. Growth and maturation of patients with Turner syndrome. Pediatr Res 1983; 17: 1-7.
4. Massa G, Maes M, Heinrichs C et al. Influence of spontaneous or induced puberty on the growth promoting effect of treatment with growth hormone in girls with Turner syndrome. Clin Endocrinol 1993; 38: 253-260.
5. Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, Priu L. Early initiation of growth hormone treatment allows age appropriate estrogen use in Turner's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1936-1941.
6. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P et al. Turner syndrome: demography, auxology and growth hormone therapy in KIGS. En: Ranke MB, Wilson P, eds. Growth Hormone Therapy in KIGS. 10 year's experience. Heidelberg-Leipzig Bart 1999: 245-258.
7. Attie KM, Chernausek S, Frane J et al. Growth hormone use in Turner syndorme: A preliminary report on the effect of early versus delayed estrogen. En: Albertsson Wikland K, Ranke MB, eds. Turner syndrome in a life-span perspective. Research and clinical aspects. Amsterdam: Elsevier Science, 1995; 175-181.
8. Werther G, Dietsch S. Multicentre trial of synthetic growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: analysis of final height. En: Albertsson Wikland K, Ranke MB, eds. Turner syndrome in a life-span perspective. Research and clinical aspects. Amsterdam: Elsevier Science, 1995; 105-112.
9. Nilson KO, Albertsson Wikland K, Alm J et al. Improved final height in girls with Turner's syndrome treated with growth hormone and oxandrolone. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 635-640.
10. Kirk Neely E. Estrogen for feminization: A review. En: Albertsson Wikland K, Ranke MB, eds. Turner syndrome in a life-span perspective. Research and clinical aspects. Amsterdam: Elsevier Science, 1995; 219-226.
11. Burger HG. Physiological principles of endocrine replacement: Estrogen. Horm Res 2001; 56 (Suppl): 82-85.
12. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER et al. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 3689-3698.
13. Carani C, Qin K, Simoni M et al. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. N Engl J Med 1997; 337: 91-95.

14. Smith EP, Boyd J, Frank GR et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estropen-receptor gene in a man. N Engl J Med 1994; 331: 1056-1061.

15. Shore RM, Chesney RW, Mazess RB et al. Skeletal demineralization in Turner's syndrome. Calcif Tissue Int 1982; 34: 519-522.

16. Sagesse G, Giovanni F, Silvano B et al. Mineral metabolism in Turner's syndrome: Evidence for impaired renal vitamin D metabolism and normal osteoblast function. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 998-1001.

17. Brown DM, Jowsey J, Phil D et al. Osteoporosis in ovarian dysgenesis. J Pediatr 1974; 84: 816-820.

18. Mazes RB, Cameron JR. Growth of bone in school children: Comparison of radiography morphometry and photon absortiometry. Growth 1972; 36: 77-92.

19. Kirkland RT, Lin TH, Leblanc D. Effects of hormonal therapy on bone mineral density in Turner's syndrome. En: Rosenfeld R, Grumbach M, eds. Turner syndrome. Nueva York: Marcel Dekker, 1990; 319-325.

20. Rubin KR. Osteoporosis in Turner syndrome. En: Rosenfeld R, Grumbach M, eds. Turner syndrome. Nueva York: Marcel Dekker, 1990; 301-307.

21. Ruiz Echarri M, Ferrández A, Mayayo E et al. Evaluation of bone mass on x-rays of the left hand and wrist with magnifying glass. En: Schönau E, ed. Paediatric Osteology, New Developments in Diagnostics and Therapy. Amsterdam: Elsevier Science, 1996; 181-190.

22. Mayayo E, Ferrández A, Arnal JM et al. and the Spanish Collaborative Group. Effects of rhGH (genotropin) in the Turner syndrome. Horm Res 1989; 31 (51) 89: 42.

23. Ferrández A, Mayayo E, Arnal JM et al and the Spanish Collaborative Group. Effect of recombinant human growth hormone therapy on bone and clinical parameters in giris withTurner syndrome. Acta Paediatr Scand 1989; 356: 87-91.

24. Ferrández A, Mayayo E, Puig C, Arnal JM y Grupo Colaborativo Español. Efectos clínicos y óseos en el síndrome de Turner tras un año de tratamiento con hGH. Endocrinología 1991; 38: 17-21.

25. Ferrández A, Mayayo E, Castillo JA et al. Bone effects of rhGH in Turner syndrome. En: Ranke MB, Rosenfeld R, eds. Turner syndrome: Growth promoting therapies. Excerpta Medica (Amst) 1991 b; Int Cong Series 294: 119-123.

26. Ruiz Echarri M, Ferrández A, Mayayo E et al. Bone mass study. En: Ferrández A, Basterra C, eds. Proc 2nd. Int. Turner Contact Group Meeting. Zaragoza: Tesitex, S. 589. 1992; 63-67.

27. Cáncer E. Estudio de la masa ósea en distintas situaciones de hipocrecimiento infantil: déficit de hormona de crecimiento, síndrome de Turner e hipotiroidismo congénito [tesis doctoral]. Universidad de Zaragoza, 1998; 121-122.

28. Neely EK, Marcus R, Rosenfeld R et al. Turner syndrome adolescents receiving growth hormone are not osteopenic. J Clin Endocrinol Metab 1993; 75: 861-866.

29. Illig R, Torresani T, Sohenkel L, Wereder EA, De Campo C, Lagn-Muritano MR, Prader A. Transdermic 17 beta Estradiol for the induction of Puberty. En: Ferrández Longás A, Basterra C, eds. Proc 2nd Int. Turner Contact Group Meeting. Zaragoza 1991: 125-131.

30. Roos JL, Long LM, Skerda M, Cassorla FG et al. Effect of low doses of estradiol on 6-month growth rates and predicted height in patients with Turner syndrome. J Pediatr 1986; 109: 950-953.

Tratamiento de la osteogénesis imperfecta

R. Gracia Bouthelier e I. González Casado

Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

(An Esp Pediatr 2002; 56 [Supl 4]: 72-75)

INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias, en las que existe un trastorno en la formación del colágeno tipo I, por mutaciones en los genes que codifican dicho colágeno. El colágeno tipo I es una proteína presente en todos los tejidos de sostén, especialmente en el hueso (donde el colágeno tipo I es el principal componente de la matriz orgánica), piel y tendones, pero también en ligamentos, fascias, córnea, esclera, dentina y vasos sanguíneos.

Las consecuencias de la alteración de este colágeno a nivel del hueso son la disminución de la matriz ósea, con alteración de la estructura ósea y mala mineralización (osteopenia), de forma que la resorción ósea predomina sobre la formación de hueso nuevo. Esto supone la presencia de la fragilidad ósea, fracturas frecuentes, deformidades óseas y talla baja. Las múltiples mutaciones descritas explican la gran heterogeneidad clínica de esta patología, existiendo desde formas mínimas a cuadros graves y letales. Otras consecuencias de la mutación de colágeno tipo I a otros niveles son: hiperlaxitud de ligamentos y tendones, fragilidad vascular, disminución de la fuerza muscular, escleras azules y alteración de la dentinogénesis.

CLÍNICA Y CLASIFICACIÓN

En función de la clínica y alteraciones radiológicas, Sillence (1979) hizo una clasificación en cinco tipos de las OI que aún permanece en vigor.

Tipo I (leve)

De herencia autosómica dominante (HAD). Incidencia de 1/30.000 nacidos vivos. Es leve y no deformante; los pacientes presentan escleras azules; las fracturas son ocasionales, sobre todo en edad escolar, mejorando con la pubertad; deformidades escasas o nulas y talla final normal o con ligero retraso del crecimiento. Aparece sordera neurosensorial en un 50% de los casos y según se altere o no la dentinogénesis hay 2 subtipos: IA (no se altera) y IB (sí).

Tipo II (forma letal perinatal)

De HAD, mutaciones *de novo* o por mosaicismo de los padres. Incidencia de 1/20.000-1/60.000 nacidos vivos. La fragilidad ósea es extrema, observando a nivel radiológico costillas arrosariadas, huesos largos "arrugados", osteopenia difusa, islotes óseos en la bóveda craneal. Suele ocurrir la muerte perinatal por insuficiencia pulmonar. Las escleras son azules. Existe un riesgo empírico de recurrencia del 6 al 7%.

Tipo III (forma deformante progresiva)

De HAD, mutaciones *de novo*, mosaicismo en los padres o herencia autosómica recesiva (rara). Las características son: presencia de fracturas al nacer y durante la infancia. Microcefalia relativa, facies triangular, deformidades óseas progresivas (con cifoescoliosis, deformidades torácicas y de extremidades), dolor crónico e incapacidad funcional. La talla final es muy baja. Las escleras pueden ser azules al nacer y luego se normalizan. En general existe alteración de la dentinogénesis y no existe sordera.

Tipo IV (forma moderada)

De HAD o mutaciones *de novo* frecuentes. Existen fracturas al nacer y posnatales, que consolidan bien, deformidades óseas de extremidades moderadas o leves, escoliosis, laxitud de ligamentos, dolor crónico y talla final baja (aunque no siempre constante). Mejoran con la pubertad. Las escleras son azules al nacer y luego mejoran. Subtipo IA (sin alteración de la dentinogénesis) y IB (con alteración de la dentinogénesis). La sordera es rara.

Tipo V (moderada o intensa)

Descrita recientemente. De HAD. Existe limitación de la prono-supinación del antebrazo, laxitud ligamentosa y formación de callos hiperplásicos en las fracturas. No se alteran las escleras ni la dentinogénesis.

GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

El colágeno tipo I está formado por dos cadenas $\alpha 1$ (codificada por el gen *COL1A1* en el cromosoma 17) y una cadena $\alpha 2$ (gen *COL1A2* en el cromosoma 7), formando una estructura de triple hélice. Cada cadena tiene 338 repeticiones ininterrumpidas de un triplete *GXY*, donde G es glicina, X prolina e Y, hidroxipirolina. La presencia de clicina cada tercer residuo es esencial para mantener la estructura de triple hélice y formar una estructura proteica estable.

Se han descrito más de 200 mutaciones diferentes de los genes que codifican para el colágeno tipo I, afectando aproximadamente en el 90% de los casos al gen que codifica la cadena α1. Estas mutaciones se dividen en dos grandes grupos:

1. Unas asociadas a interrupción prematura del proceso de traslación, que conlleva haploinsuficiencia por deleción funcional o inactivación del alelo mutado, siendo normal la expresión del otro alelo. Como consecuencia se produce un colágeno estructuralmente normal, pero en cantidad reducida. Esto es lo que ocurre en la osteogénesis tipo I, que es la forma más leve.

2. Otras mutaciones originan defectos estructurales en una de las cadenas α. En el 85% de los casos son mutaciones puntuales que causan sustitución de glicina por otro aminoácido, distorsionando la estructura normal de triple hélice. Estas mutaciones tienen un efecto dominante negativo sobre el alelo no mutado, con lo que se sintetiza una proteína de colágeno aberrante, en menor cantidad y susceptible de mayor degradación. Esto es lo que ocurre en las formas de osteogénesis imperfecta graves (tipos II, III y IV).

La OI es un trastorno genético de herencia autosómica dominante del tejido conjuntivo y la mayoría de los pacientes son heterozigotos para una determinada mutación *de novo* en pacientes sin antecedentes familiares. Siendo la OI de herencia autosómica dominante, sorprende que el riesgo de recurrencia para una pareja sana de tener otro hijo afectado sea de hasta el 5-8%, que es muy alto para corresponder a mutaciones *de novo*, y muy bajo para una herencia recesiva. Esto se explica por la existencia de un "mosaicismo parental", de forma que en un progenitor pueden existir dos líneas celulares diferentes, una con la mutación del colágeno tipo I y otra sin ella, portando la mutación en las células germinales y en un número limitado de células somáticas, por lo que es asintomático (portador mosaico).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la OI es fundamentalmente clínico y se sigue utilizando la clasificación según Sillence, en base a la clínica, hallazgos radiológicos y tipo de herencia. Los hallazgos y la gravedad del cuadro son variables según el tipo de OI.

1. Clínica. Historia de fracturas, deformidades óseas, cifoescoliosis, retraso del crecimiento, escleras azules, dentinogénesis imperfecta, hipoacusia, antecedentes familiares.

2. Hallazgos radiológicos. Lo más frecuente es la presencia de fracturas, osteopenia (disminución de densidad y contenido mineral óseo) variable en función de la gravedad clínica, rarefacción ósea progresiva, callos múltiples de distinta antigüedad, etc.

3. Biopsia de piel y cultivo de fibroblastos. Confirma el diagnóstico. Se demuestra un patrón electroforético del colágeno tipo I diferente del colágeno normal. El problema es que en un 10% de los casos la mutación se presenta sólo a nivel de hueso y no de piel y la biopsia puede ser normal.

4. Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo. Existe disminución de los marcadores de formación y resorción ósea, pero en las formas graves predomina la resorción.

5. Densitometría ósea. Se realiza con densitometría radiológica de doble energía (DEXA), valorando el contenido mineral óseo a nivel L1-L4, donde el contenido trabecular del hueso es mayor. En las forma graves la densidad mineral ósea (BDM) es baja o muy baja, pero algunas formas muy leves de OI pueden tener BMD normal.

6. Biopsia ósea. Las alteraciones morfológicas y ultraestructurales de la biopsia guardan estrecha correlación con la gravedad clínica. La biopsia puede dar información que no puede obtenerse de otra manera y ayudaría a clasificar de una forma más exacta los distintos grupos de OI.

TRATAMIENTO

En la actualidad no existe ningún tratamiento eficaz, curativo, de la OI, porque no puede actuarse directamente sobre la formación de colágeno tipo I. A lo largo de la historia se han utilizado diversos tratamientos médicos (calcitonina, esteroides anabólicos, etc.) para intentar aumentar la masa ósea, sin obtener resultados. El tratamiento en la actualidad es sintomático y debe enfocarse de manera multidisciplinaria. Los mejores resultados se han conseguido con hormona de crecimiento (GH) y bifosfonatos.

Hormona de crecimiento

La GH actúa directamente y a través de los factores de crecimiento (IGF) estimulando la proliferación celular (osteoblastos) y la síntesis de matriz extracelular (colágeno, osteocalcina y otras proteínas), facilitando la aposición y mineralización ósea. La GH actúa también indirectamente aumentando la fuerza y la masa muscular, beneficiando la ganancia de masa ósea. Además, por su capacidad anabolizante proteica, favorece la recuperación de las fracturas.

Diversos autores (Marini et al; Antoniazzi et al) han demostrado una acción positiva de la GH sobre el *turnover* óseo, mejorando el contenido mineral óseo y la clínica, en formas leves-moderadas de OI.

En nuestro Servicio de Endocrinología Infantil del Hospital La Paz, recogimos un grupo de 8 pacientes con OI graves, a los que se les trató con GH a 0,5 U/kg/semana durante un tiempo medio de 5 años. En ellos pudimos observar una gran mejoría clínica, con disminución de los dolores óseos, disminución de fracturas, estabilización de deformidades y mejora de la calidad de vida. Sin embargo, no observamos mejoría de la talla ni de la velocidad de crecimiento, ni mejora de la densidad mineral ósea que permanecía muy por debajo de los valores de referencia normales. Sí se observó mejoría significativa, en cuatro casos estudiados, del grosor de la cortical y del diámetro diafisario.

En vistas a los distintos estudios, parece que la GH sí estaría indicada en OI con defecto cuantitativo en la síntesis de colágeno tipo I, que sea estructuralmente normal (formas leves o tipo I). No estaría indicado, sin embargo, en OI con alteración estructural del colágeno I, es decir, las formas más graves (sobre todo la tipo III), porque se produciría mayor cantidad de colágeno anómalo.

Bifosfonatos

Los bifosfonatos son fármacos que se acumulan en el hueso y se adsorben a la superficie de los cristales de hidroxiapatita de fosfato cálcico de la matriz ósea, reduciendo la solubilidad de dicha matriz y la hacen más resistente a la acción de los osteoclastos.

El *pamidronato* es un bifosfonato usado por vía intravenosa, que actúa como un potente inhibidor de la resorción ósea osteoclástica.

Autores como Glorieux et al han demostrado la utilidad del pamidronato en niños con OI graves. Han observado efectos espectaculares en cuanto a la evolución clínica (disminución del dolor y número de fracturas, aumento de la movilidad y autonomía y mejora de la calidad de vida), aumento de la densidad mineral ósea y disminución de la resorción ósea. Estos autores han observado mejor respuesta del tratamiento cuanto más precozmente se utiliza dicho fármaco, sobre todo en niños menores de 2 años.

Los bifosfonatos han supuesto la principal novedad terapéutica en el tratamiento sintomático de la OI, aunque quedan dudas por resolver como: cuánto tiempo debe durar el tratamiento, edad de inicio del mismo, dosis óptima y régimen terapéutico más adecuado, utilidad de otros bifosfonatos vía oral (como el alendronato).

Con este tratamiento se debe dar un aporte adecuado de calcio oral y de vitamina D_3.

TABLA 1. **Tratamiento con pamidronato**

	1.er día (mg/kg)	2.º día (mg/kg)	3.er día (mg/kg)
En menores de 2 años			
4 ciclos al año, 1 ciclo cada *2-3 meses*, ciclos de 3 días			
Primer ciclo	0,25	0,5	0,5
2.º ciclo y siguientes	0,5	0,5	0,5
Entre 2-3 años			
4 ciclos al año, 1 ciclo cada *3 meses*, ciclos de 3 días			
Primer ciclo	0,375	0,75	0,75
2.º ciclo y siguientes	0,75	0,75	0,75
En mayores de 3 años			
3 ciclos al año, uno cada *4 meses*, ciclos de 3 días			
Primer ciclo	0,5	1	1
2.º ciclo y siguientes	1	1	1

Tratamiento combinado de GH y pamidronato

Este tratamiento favorece la ganancia de contenido mineral óseo por mecanismos distintos y complementarios, ya que la GH favorecería fundamentalmente la formación ósea y el pamidronato inhibiría la resorción ósea.

A continuación presentamos un estudio realizado en nuestro Servicio de Endocrinología Infantil del Hospital La Paz de tratamiento combinado de GH y pamidronato en OI.

Se recogen 11 pacientes, 9 niñas y 2 niños, con OI graves, definidas por fracturas frecuentes, dolores óseos importantes y mala calidad de vida. En cuanto al tipo de OI, 7 casos son tipo III y 4 casos tipo IV. La edad actual oscila entre 7 meses y 16 años. Se ha realizado tratamiento con GH en dosis de 0,5 U/kg/semana, durante un tiempo medio previo al inicio del tratamiento con pamidronato de 4,4 años (± 2,4 años). El pamidronato se ha iniciado a una edad media de 10,57 ± 5,6 años. El número de ciclos máximo recibido de pamidronato ha sido de 5. El protocolo de tratamiento con pamidronato (tomado de Glorieux et al) es el siguiente:

1. Realizar densitometría ósea L2-L4 (DEXA) para determinar BMD antes del tratamiento y cada 2-3 ciclos.

2. Antes de cada ciclo: bioquímica con fosfatasa alcalina. Metabolismo calcio-fósforo en sangre y orina. Vitamina D_3, PTH, osteocalcina.

3. Monitorizar calcio iónico antes y después del tratamiento.

Tratamiento: Pamidronato (Aredia® i.v.): Aredia® 15 mg (4 viales), Aredia® 30 mg (4 viales), Aredia® 60 mg (1 vial), Aredia® 90 mg (1 vial). Debe suministrarse diluido en 250-500 ml de suero salino isotónico, en 4 h, durante 3 días seguidos (tabla 1).

Debe aportarse ingesta adecuada de calcio (800-1.000 mg/día) y vitamina D_3 (400 U/día).

Los resultados que hemos obtenido son los siguientes:

1. Manifestaciones clínicas. Hemos observado una gran mejoría clínica, primero con el tratamiento de GH, que además aumenta al asociar pamidronato. Existe disminución o ausencia del número de fracturas y, si existen, éstas consolidan mejor; estabilización de las deformidades; disminución o ausencia de dolores óseos; mejora importante de la calidad de vida, con mejoría del estado general y mayor grado de autonomía.

2. Parámetros antropométricos. Existe una gran variación interindividual, sobre todo en cuanto a la talla, por la gran heterogeneidad de la OI. En general, hay gran retraso del crecimiento, que no mejora con el tratamiento, ni con GH ni al asociar pamidronato, incluso con disminución del percentil de talla, como ocurriría en su evolución natural; salvo un caso tipo IV, que ha conseguido talla normal.

3. Densidad mineral ósea. Se valora la BMD en L1-L4, transformando los resultados en Z-*Score* para edad y sexo,

comparándolos con valores de referencia normales de la población española (Carrascosa et al). Los resultados en cuanto a la BMD (en Z-*Score*) son: antes del tratamiento en todos los casos está muy por debajo de los valores normales; el tratamiento con GH sólo mejora un caso (tipo IV); al asociar tratamiento con pamidronato se aumenta la BMD de manera significativa en la mayoría de los casos, con incremento significativo del contenido mineral óseo y del área vertebral.

Como efectos secundarios del pamidronato se han encontrado fiebre o febrícula (en todos los casos), malestar general, náuseas/vómitos, dolores articulares y un caso autolimitado con hipertensión arterial. Todas las complicaciones han aparecido en el primer ciclo de tratamiento, sobre todo el segundo día.

Como conclusión puede decirse que el tratamiento con pamidronato ha supuesto la principal novedad terapéutica en el tratamiento sintomático de la OI en los últimos años y que el tratamiento combinado de GH más pamidronato puede ser una opción terapéutica esperanzadora en determinados casos de OI.

BIBLIOGRAFÍA

Antoniazzi F, Bertoldo F, Mottes M, Valli M, Sirpresi S, Zamboni G et al. Growth hormone treatment in osteogenesis imperfecta with quantitative defect of type I collagen synthesis. J Pediatr 1996; 129: 432-439.

Antoniazzi F, Mottes M, Fraschini P, Brunelli PC, Tatò L. Osteogenesis imperfecta. Practical treatment guidelines. Paediatr Drugs 2000; 2: 465-488.

Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. N Engl J Med 1998; 339: 974-952.

González E, Pavía C, Ros J, Villaronga M, Valls C, Escolá J. Efficacy of low dose schedule pamidronate infusion in children with osteogenesis imperfecta. J Ped Endocrinol Metab 2001; 14: 529-533.

Marini JC, Bordenick S, Heavner G, Rose S, Chrousos GP. Evaluation of growth hormone axis and responsiveness to growth stimulation of short children with osteogenesis imperfecta. Am J Med Genet 1993; 45: 261-264.

Marini JC, Bordenick S, Heavner G, Rose S, Hintz RL, Rosenfeld RG et al. The growth hormone and somatomedin axis in short children with osteogenesis imperfecta. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 251-256.

Oliver Iguacel A, González Casado I, Molina Rodríguez MA, Ezquieta B, Gracia Bouthelier R. Osteogénesis imperfecta. Revista de Hormona y Factores de Crecimiento 1998; 3 (1): 6-11.

Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Travers R, Glorieux FH. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1846-1850.

Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet 1979; 16: 101-116.

Yeste D, Del Río L, Carrascosa A. Valores de contenido mineral óseo (CMO), densidad mineral ósea (DMO) y densidad ósea volumétrica (DMOv) en niños y adolescentes en la columna lumbar y en el fémur. En: Argente Oliver et al, ed. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia, 2.ª ed. Barcelona: Doyma, 2000; 1501-1513.

Tratamiento con hormona de crecimiento (GH) en niños con retraso de crecimiento intrauterino sin recuperación posnatal de talla

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

Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona.

(An Esp Pediatr 2002; 56 [Supl 4]: 76-80)

El período de crecimiento fetal es uno de los más intensos del ser humano. Durante él no sólo se forman los diversos órganos y sistemas, sino que también se inicia su maduración funcional, hasta un grado tal que permita al feto ser autónomo a partir del momento del nacimiento. Un recién nacido tiene 50 cm de longitud, lo que representa una velocidad de crecimiento promedio de 66 cm/año, velocidad que no vuelve a alcanzarse en ningún otro período del crecimiento posnatal. Su masa celular es del orden de 2×10^{12} células y la de un adulto del orden de 6×10^{13} células. Estos datos indican la intensidad del crecimiento fetal y al mismo tiempo su vulnerabilidad[1].

Múltiples factores, unos de origen materno, otros de origen placentario y otros intrínsecos al propio feto pueden condicionar un retraso de crecimiento intrauterino. Se estima que en nuestro medio en el momento actual, una de cada diez gestaciones puede cursar con retraso de crecimiento intrauterino. Desde un punto de vista práctico, los recién nacidos con retraso de crecimiento intrauterino pueden agruparse en dos grandes grupos, existiendo grados intermedios entre ellos. El primer grupo estaría formado por aquellos recién nacidos que presentan una alteración global de su crecimiento, tanto el peso como la longitud están disminuidos, son los llamados armónicos o simétricos, y el segundo grupo está formado por aquellos en los que la longitud esta conservada siendo únicamente el peso el afectado, son los llamados asimétricos. Esta clasificación tiene importantes implicaciones etiológicas, fisiopatológicas y pronósticas (sobre el crecimiento posnatal). En el primer grupo, los agentes etiológicos han actuado ya desde el período embrionario o en las primeras semanas de desarrollo fetal. Existe una disminución del número de células, son fetos pequeños. En los segundos los agentes etiológicos han actuado fundamentalmente durante la segunda mitad de la gestación, el número de células fetales está más conservado y se ha afectado fundamentalmente el desarrollo del tejido adiposo, son fetos de longitud normal pero de bajo peso[2,3].

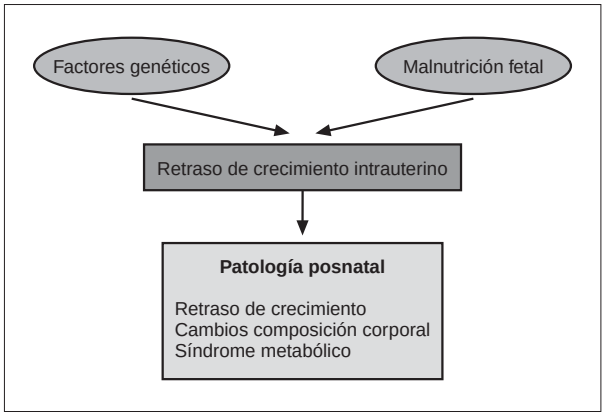


Figura 1. *Retraso de crecimiento intrauterino y patología posnatal.*

Alcanzar, al final de la gestación un desarrollo adecuado, es necesario no sólo para una adaptación normal a la vida extrauterina en el período neonatal inmediato, sino también para un desarrollo posnatal normal durante la infancia, adolescencia y vida adulta. El retraso de crecimiento intrauterino puede asociarse con retraso de crecimiento posnatal y con cambios metabólicos y en la composición corporal que pueden estar en el origen del síndrome metabólico en el adulto[2-5] (fig. 1).

Aproximadamente entre un 85%-90% de todos los recién nacidos con retraso de crecimiento intrauterino recuperan un peso y una longitud normal durante los primeros 2-3 años de edad, y en sólo un 10-15%, el retraso de crecimiento persiste más allá de esta edad. Este grupo está integrado fundamentalmente por aquellos que nacieron pequeños tanto en longitud como en peso, es decir, con una masa celular disminuida[2,3]. Diversos estudios, y entre ellos un estudio multicéntrico realizado en nuestro país, anali-

zando el crecimiento espontáneo de este grupo, han permitido afirmar que la talla adulta alcanzada en esta población es inferior a –2 DE de los valores de la población normal[6-9]. En efecto en nuestro estudio que incluyó a 277 varones y 276 mujeres, de los cuales 31 habían alcanzado la talla adulta, ésta fue 160,8 ± 2,8 cm en los varones y 146,6 ± 2,5 cm en las mujeres (fig. 2)[8,9].

Las causas que no favorecen la recuperación del crecimiento durante los primeros años de vida y un crecimiento por los percentiles normales, posteriormente, no son bien conocidas en estos pacientes. Posiblemente el grado de disminución de su masa celular en el momento del nacimiento sea un factor pronóstico importante, aunque no pueden descartarse etiologías que afecten también a los sistemas endocrino-metabólicos responsables de promover el crecimiento posnatal, entre ellos la nutrición y la secreción de hormona de crecimiento.

En el estudio multicéntrico español antes comentado, se pudieron tener datos no sólo de la altura sino también del peso, para cada uno de los individuos de la población. Los valores promedio del índice de masa corporal fueron normales. En 237 individuos se había realizado un test de estímulo para valorar la secreción de hormona de crecimiento. En un 26% el valor máximo de secreción de GH fue inferior a 10 ng/ml[8] (tabla 1). Estos datos coinciden también con los de otras bases de datos más numerosas como el estudio KIGS, donde sobre un total de 1.769 pacientes con déficit aislado e idiopático de GH, en 244 (14%) se observó al nacer un retraso de crecimiento intrauterino[10].

Estos datos indican que en un porcentaje pequeño y variable (14-25%) de los niños con retraso de crecimiento intrauterino existe una secreción insuficiente de hormona de crecimiento. Cuando éstos son tratados con GH a dosis 25-33 μg/kg de peso/día, se observa una respuesta positiva y similar a la de otros déficit idiopáticos de GH durante los primeros 3 años de tratamiento (fig. 3)[10].

Sin embargo, el mayor porcentaje de estos niños presentan unos valores de GH normales o incluso exagerados tras los estímulos de su secreción (tabla 1). Alteraciones del estado nutricional, de la función renal, de la función gastrointestinal, u otros problemas endocrinometabólicos, que expliquen el retraso de crecimiento no han podido ser demostradas. La disociación entre secreción de GH normal y retraso de crecimiento ha sugerido que o bien, en estos pacientes, existía cierto grado de resistencia periférica a la acción de la GH, o bien la molécula de GH tendría una actividad biológica disminuida. Ambas premisas llevaron ya hace algunos años a tratar estos niños con GH con objeto de mejorar su crecimiento.

Los trabajos del grupo de Job fueron pioneros y sentaron las bases de otros trabajos posteriores. En 1996 Job publica resultados de tratamiento con GH durante 3 años, con tres dosis diferentes, seguidos de 1 año más de observación sin tratamiento, en niños prepuberales. Once niños

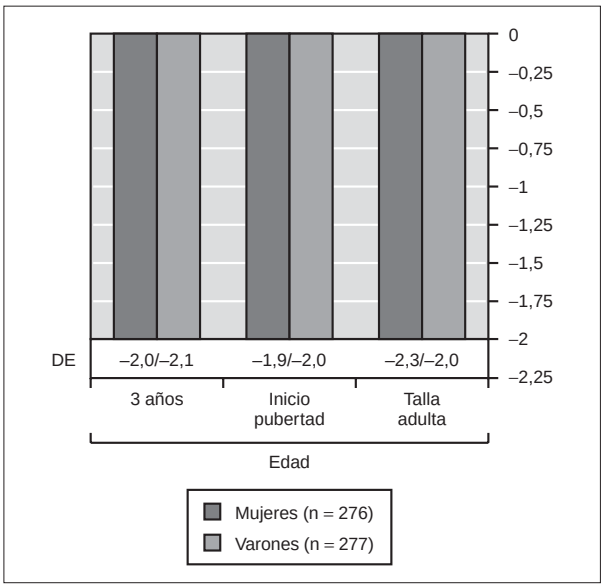


Figura 2. *Crecimiento espontáneo desde los 3 años de edad hasta la talla adulta, en niños con retraso de crecimiento intrauterino.*

TABLA 1. **Valor máximo de GH (test de estímulo) en pacientes con retraso de crecimiento intrauterino sin recuperación de talla a los 3 años de edad (n = 237)**

GH	Porcentaje
< 5 ng/ml	5,5
5-10 ng/ml	20,5
10-20 ng/ml	44
> 20 ng/ml	30

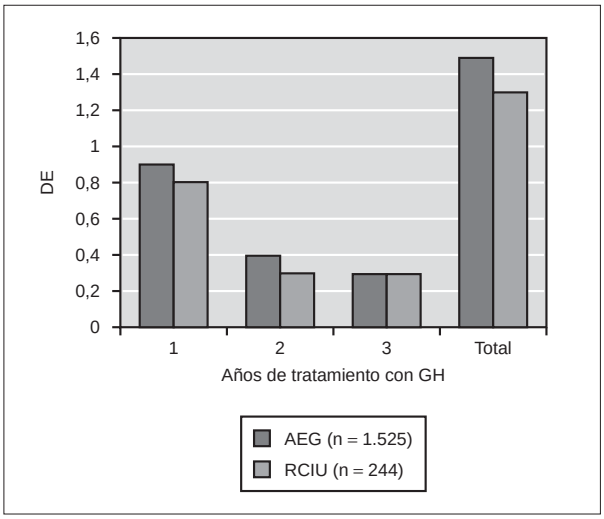


Figura 3. *Ganancia de DE de talla en pacientes con déficit aislado idiopático de GH, durante los primeros 3 años de tratamiento (25-33 μg/kg/día). AEG: peso y longitud adecuados a su edad gestacional; RCIU: retraso de crecimiento intrauterino (datos del estudio KIGS).*

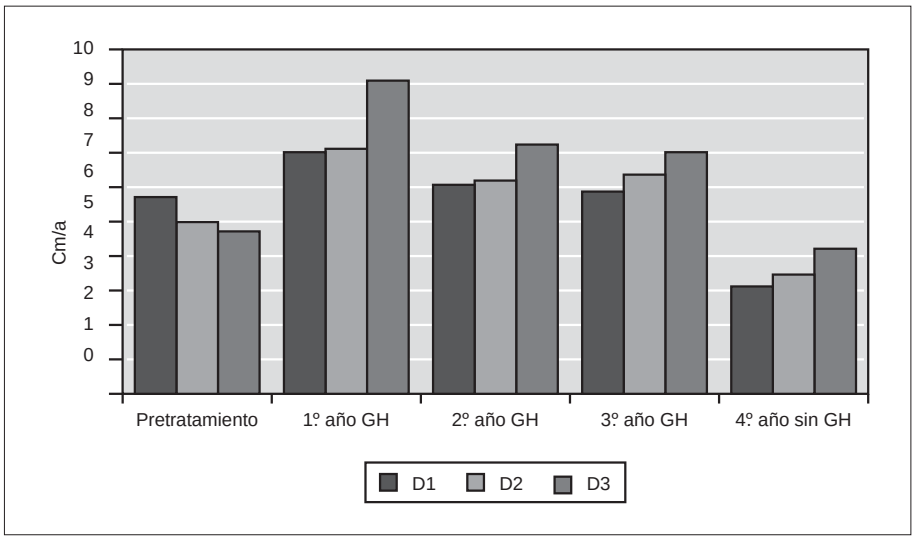


Figura 4. *Velocidades de crecimiento pretratamiento, durante 3 años de tratamiento y un año sin tratamiento, con tres dosis diferentes de GH (ver texto). Tomada de Job et al*[11].

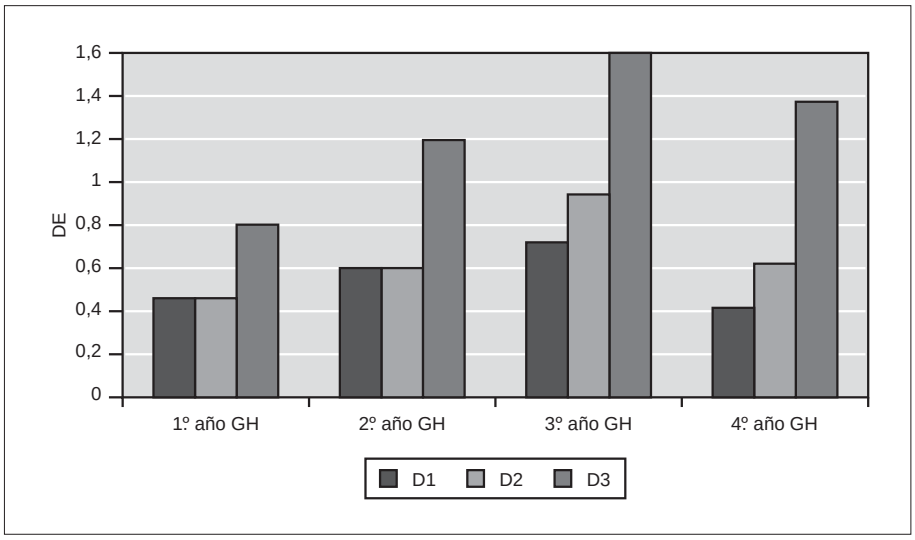


Figura 5. *Ganancia de DE de talla durante 4 años en pacientes con retraso de crecimiento intrauterino. Los primeros 3 años recibieron tratamiento con GH a dosis diferentes (ver texto) y el cuarto año no fueron tratados. Tomada de Job et al*[11].

recibieron 19 μg/kg/día durante 3 años (D1). Veintiuno recibieron 19 μg/kg/día durante 2 años y 57 μg/kg/día durante 1 año más (D2). Treinta y cuatro recibieron 57 μg/kg/día durante los 3 años (D3). Durante el primer año de tratamiento la velocidad de crecimiento se incrementó significativamente en los tres grupos y se mantuvo aunque a un ritmo inferior durante los 2 años siguientes (fig. 4). La ganancia total fue significativamente mayor en D3 que en D1 y D2, siendo 19,2 ± 0,5 cm en D1; 20,0 ± 0,4 cm en D2 y 23,4 ± 0,3 cm en D3. La discontinuación del tratamiento resultó en una disminución de la velocidad de crecimiento en los tres grupos a valores incluso más bajos de los previos al inicio del tratamiento con GH (fig. 4). En la figura 5 se representa la ganancia en desviaciones estándar de talla durante los 4 años de duración del estudio. Al finalizar el tercer año los pacientes del grupo D3 habían ganado 1,6 DE de talla, sin embargo durante el cuarto año sin tratamiento había perdido 0,2 DE de talla. El resultado global fue una ganancia de 1,4 DE de talla para todo el período. Ganancias inferiores se observaron en los otros dos grupos[11].

En resumen, estos trabajos mostraron que el tratamiento con GH incrementaba significativamente y en una forma dosis dependiente la velocidad de crecimiento previa y permitía una recuperación de altura en estos pacientes. Así mismo mostraron que la discontinuación del tratamiento condicionaba una desaceleración importante de crecimiento incluso a valores inferiores a los previos. El tratamiento fue bien tolerado y la edad ósea se incrementó de forma paralela a la edad cronológica.

Estos trabajos despertaron un gran interés y hasta la actualidad se han diseñado numerosos protocolos, tanto en nuestro país como fuera de él, que muestran la eficacia de la GH para promover el crecimiento en estos pacientes[2,11-14]. En la tabla 2 se resumen los datos de los principales trabajos publicados, en los que se han utilizado do-

TABLA 2. **Efectos acumulativos del tratamiento con GH durante períodos de tiempo de 5-6 años sobre la ganancia de DE de talla en niños prepuberales con retraso de crecimiento intrauterino y sin recuperación posnatal de talla a los 3 años de edad**

GH (μg/kg/día)	Número	Años de tratamiento						Ref.
		1	2	3	4	5	6	
33 μg/kg/día	63	0,8	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0	13,14
66 μg/kg/día	73	1,2	1,8	2,0	2,3	2,6	2,7	

sis diferentes durante largos períodos de tiempo, en niños prepuberales[2,13,14].

En general, dosis de GH de 33 μg/kg/día mantenidas durante 6 años permiten una ganancia de 2,0 DE de talla. Dosis superiores del orden de 66 μg/kg/día permiten la misma ganancia a los 3 años de tratamiento y una ganancia de 2,7 DE a los 6 años de tratamiento. La edad ósea avanzó en promedio 7 años durante 6 años de tratamiento[2,13,14].

Teniendo en cuenta que la discontinuación del tratamiento conlleva una pérdida aproximada de 0,2 DE por año[2,11], los datos anteriormente comentados sugieren que para ganar 2 DE de talla en un período de 6 años podríamos elegir dos vías. La primera consistiría en administrar 66 μg/kg/día durante 4 años (ganancia estimada 2,3 DE), seguidos de 2 años más de discontinuación del tratamiento (pérdida estimada 0,4 DE). La segunda consistiría en administrar 33 μg/kg/día de forma continua durante 6 años. La utilización de una u otra vía tiene sus ventajas e inconvenientes y es actualmente motivo de discusión.

Dosis elevadas durante períodos cortos de tiempo son mejor aceptadas por los pacientes que dosis menos elevadas durante períodos más largos de tiempo. Sin embargo, cambios en la composición corporal y cierto grado de resistencia a la acción periférica de la insulina se han descrito en estos pacientes, así como la aparición del síndrome metabólico en la edad adulta. Si la utilización terapéutica de GH puede condicionar alteraciones del metabolismo hidrocarbonado durante la terapia o favorecer su aparición en épocas posteriores de la vida, y si estas posibles alteraciones guardan relación con la dosis administrada y con el tiempo de duración del tratamiento, es objeto de discusión. Los datos actuales parecen indicar que durante el tratamiento con ambas dosis no se observan alteraciones significativas en el metabolismo hidrocarbonado valorado a través de la glucemia basal y de la hemoglobina glicosilada, aunque sí se ha observado cierto grado de hiperinsulinismo reversible tras discontinuar la terapia[1-3,11-15].

El síndrome metabólico implica alteraciones funcionales múltiples y comienza clínicamente en la edad adulta, aunque puede originarse en la infancia y adolescencia (tabla 3). Los pacientes con retraso de crecimiento intrauterino han sido señalados como una población de riesgo para desarrollarlo en la edad adulta. Cambios en la composición corporal y excesiva acumulación de grasa en la región abdominal asociados a resistencia hepática y periférica a la acción de la insulina han sido postulados como agentes importantes en su desencadenamiento y posterior mantenimiento (fig. 6)[1-5].

La GH, aparte de promover el crecimiento de la masa ósea y muscular, disminuye la masa grasa y ejerce también acciones estabilizadoras sobre el metabolismo del colesterol y triglicéridos. Si estas últimas acciones tienen un efec-

TABLA 3. **Principales características del síndrome metabólico**

Composición corporal
Aumento masa grasa abdominal
Metabolismo HC
Hiperglucemia
Diabetes melitus tipo 2
Metabolismo de lípidos
Hiper TG
Hipercolesterolemia
VLDL + , HDL–
Alteraciones endocrinas
Insulinorresistencia
Alteraciones sistema cardiovascular
Aterogénesis
Hipertensión
Enfermedad cardiovascular

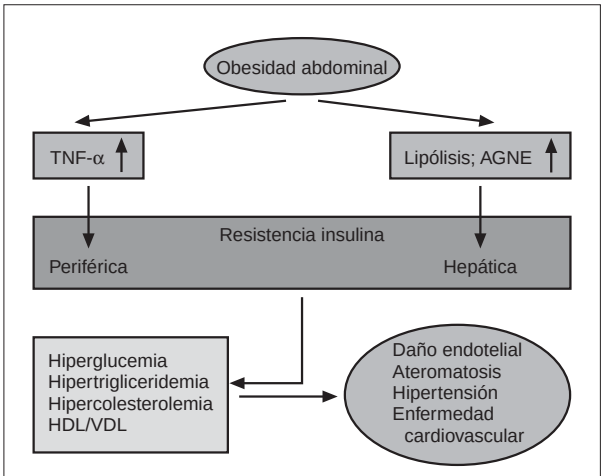


Figura 6. *Obesidad abdominal y síndrome metabólico.*

to protector sobre el desarrollo del síndrome metabólico es objeto de discusión.

En resumen, los datos disponibles en el momento actual claramente indican que los niños nacidos con retraso de crecimiento intrauterino y sin recuperación posnatal de talla alcanzan una talla adulta inferior a –2 DE de la de la población adulta. Así mismo un porcentaje variable (14-25%) tienen una respuesta insuficiente a los estímulos para valorar la secreción de hormona de crecimiento y el resto la tienen normal o incluso exagerada. En el primer grupo, existiría un déficit idiopático de GH, y el tratamiento con GH a dosis de 33 μg/kg/día, promueve el crecimiento de forma similar a como lo hace en el conjunto de déficit idiopáticos de GH.

En el segundo grupo con secreción normal o elevada de GH, el tratamiento con GH promueve el crecimiento en edades prepuberales, aunque no se disponen de datos sobre sus efectos durante la pubertad ni sobre la talla adulta. La utilización de dosis más elevadas durante períodos más cortos de tiempo, *versus* dosis menos elevadas durante períodos más largos de tiempo es objeto de discusión.

El balance entre los efectos beneficiosos (disminución de masa grasa, estabilización del metabolismo lipídico) y los perjudiciales (hiperinsulinismo, resistencia a la insulina) de la terapia con GH, sobre el desarrollo del síndrome metabólico en algunos de estos pacientes, es objeto actual de gran interés e investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carrascosa A, Ballabriga A. Crecimiento intrauterino. En: Argente J, Carrascosa A, García R, Rodríguez-Hierro F, eds. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia, 2.ª ed. Barcelona: Doyma, 2000; 131-153.
2. Job JC. Retraso del crecimiento e hipocrecimientos de comienzo prenatal. En: Argente J, Carrascosa A, Gracía R, Rodríguez-Hierro F, eds. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia, 2.ª ed. Barcelona: Doyma, 2000; 155-175.
3. Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición fetal: retraso de crecimiento intrauterino. En: Ballabriga A, Carrascosa A, eds. Nutrición en la infancia y adolescencia, 2.ª ed. Madrid: Ergón, 2001; 1-48.
4. Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Philips K, Clark PMS. Type 2 diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia (syndrome X): Relation to reduced fetal growth. Diabetologia 1993; 36: 62-67.
5. Potau N, Gussinye M, Sanchez-Ufarate C, Rique S, Vicens-Calvet E, Carrascosa A. Hyperinsulinemia in pre-and postpubertal children born small for gestational age. Horm Res 2001 (aceptado para publicación).
6. Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Baber FM, Low LCK, Yeung CT. Born small for gestational age: Consequences for growth. Acta Paediatr 1996; 417 (Suppl): 8-13.
7. Coutant R, Carel JC, Letrait M, Chatelain P, Coste J, Chaussain JL. Short stature associated with intrauterine growth retardation: Final height of untreated and growth hormone-treated children. J Clin Endocrinol Metab 1970; 83: 1070-1074.
8. Carrascosa A (en representación del grupo colaborativo español del estuudio RCIU). Crecimiento posnatal en el retraso de crecimiento intrauterino (RCIU). Evolución hasta la talla adulta. An Esp Pediatr 2000; 52: 69 (abstract).
9. Vicens-Calvet E, Espadero RM, Carrascosa A (en nombre del grupo colaborativo español). Longitudinal study of the pubertal grwoth spurt in children born small for gesttional age without postnatl catch-up growth. J Pediatr Endocrinol Metab 2002 (aceptado para publicación).
10. KIGS. Pharmacia international growth data base. En: Ranke M, Wilton P, eds. Ten years. KIGS, 1999.
11. Job JC, Cahussain JL, Ducret JP, Maes M, Olivier P, Rochicioli P et al. Follow-up of thre years of treatment with growth hormone and one post-treatment year, in children with severe growth retardation of intrauterine onset. Pediatr Res 1996; 36: 354-359.
12. Vicens-Calvet E, Seijo G, Potaun N, Moreno LL, Carrascosa A. Efectividad de la hormona de crecimiento recombinante en el déficit de talla debido a retraso de crecimiento intrauterino. Med Clin 1998; 112: 601-605.
13. Sas T, De Waal W, Mulder P, Jansen M, Hokken-Koelega A. Growth hormone treatment in children with short stature vorn small for gestational age: 5-years results of randomized, double-blin, dose-response trial. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 3064-3067.
14. De Zegher F, Du Caju MVL, Heinrichs C, Maes M, Malvaux P, Rosenfeld RG. Early discontinuous high dose growth hormone treatment to normalize height and weight of short children born small for gestational age: results over 6 years. J Clin Endocrinol Metab 2000; 34: 1558-1561.
15. De Zegher F, Ong K, Van-Helvoirt M, Mohn A, Woods K, Dunger D. Hight-dose growth hormone (GH) treatment in non-GH-deficient children born small for gestational age induces growth responses related to pretreatmen GH secretion and associated with reversible decrease in insulin sensitivity. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 148-153.

Internet y endocrinología pediátrica

F. Rivas Crespo

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Central Universitario de Asturias. Oviedo. Asturias.

(An Esp Pediatr 2002; 56 [Supl 4]: 81-85)

El término *Internet*, hoy, ya no es algo misterioso para la mayoría de nosotros. Sabemos que una página web es el escaparate interactivo por el que una entidad o institución se presenta en la red (WWW) y, con frecuencia, ofrece ciertos servicios (unas veces libremente; otras de forma restringida). También se ha divulgado ampliamente el correo electrónico, medio de comunicación prácticamente inmediato, que puede adjuntar archivos de todo tipo, llegando a cualquier terminal del mundo. A pesar de la utilidad de ambos recursos para nuestro desarrollo profesional y científico, hasta hace unos meses, la lentitud de la línea de conexión se asociaba con la carestía del recurso en contra de la implantación definitiva de éste. Además, navegar por internet ocupaba la línea telefónica, causando más de una desavenencia familiar. La línea ADSL ha solventado estos inconvenientes: no bloquea la línea telefónica y supone una cuota mensual tolerable que incluso rebaja la factura telefónica, si se utiliza en conferencias a distancia ("coste 0" adicional) en lugar del teléfono. Y, sobre todo, es varias veces más rápida que el mejor módem, lo que permite navegar eficientemente, acceder a cualquier web y, en su caso, obtener ("bajar") documentos fácilmente, por grandes que sean, sin el tedio e impotencia de la línea convencional. Nos proponemos exponer la utilidad de esta herramienta en el desarrollo de nuestra especialidad, desde el punto de vista de un profesional más, sin erudición especial al respecto. Se trata de ver qué funciones nos puede ofrecer internet, más que hacer un análisis ortodoxo de los distintos conceptos técnicos de este medio.

Para empezar, lo básico: un ordenador con sistema operativo vigente, programa de correo electrónico, navegador actualizado (Netscape o Explorer) y el lector de documentos Adobe Acrobat Reader (como los anteriores, gratuito en internet). Además, procesador de textos, un programa antivirus actualizado, y uno de tratamiento de imágenes. Y, naturalmente, un contrato de acceso a internet.

Por internet pueden transmitirse eficazmente imágenes de todo tipo, textos en distintos formatos (modificables y no modificables), datos (cualquier hoja de cálculo o base de datos), opiniones, diálogo y, por supuesto, contacto personal verbal y con imágenes. Es decir, disponemos de herramientas para utilizar internet con fines profesionales y científicos. La propia web de la SEEP (www.seep.es) nos valdrá de ejemplo. Es una página rápida de arquitectura moderna y eficaz (recién renovada) diseñada y actualizada continuamente, para asegurar que la relación sociedad-socio es técnicamente adecuada. En su página principal *("home")* un arco ordena sus apartados principales. Explicaciones emergentes al pasar el cursor sobre ellos nos informan de su contenido. Si se prefiere, puede utilizarse el "mapa" de la web, que muestra la estructura arborescente de la misma, entrando directamente en la rama deseada.

E-ORGANIZATION

Internet resulta eficaz facilitando nuestras relaciones profesionales, en una sociedad profesional como ésta, carente del apoyo burocrático de una secretaría convencional. La utilización de internet para su gestión *("e-organization")* requiere combinar distintas aplicaciones, siendo útil para:

1. La Junta Directiva como responsable de la gestión permite:

– Mostrar la sociedad en la red, en cualquier parte del mundo, informando de sus estatutos, objetivos como sociedad, las condiciones para el ingreso de nuevos socios, la composición de la junta directiva...

– Acceder a la gestión "total" de la sociedad: altas y bajas de socios, difusión de comunicados o convocatorias y recepción de consultas, vía e-mail.

– Propiciar la inscripción y presentación de comunicaciones a los congresos anuales de la sociedad.

– Promover la colaboración de los socios en la dirección de los objetivos de la sociedad, participando en o con los grupos de trabajo, colaborando en la elaboración de guías de consenso...

2. A los socios de la SEEP les permite:

– Participar en las iniciativas societarias, sea cual sea su residencia.

– Conocer, del listado oficial, la dirección y teléfono profesionales y el e-mail de todos los socios.

– Actualizar directamente *("on line")* cualquier dato propio, incluyendo claves de acceso, desde su ordenador.

TABLA 1. **Direcciones en la búsqueda de documentación**

http://www.nlm.nih.gov	Medline
http://www4.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/	Pubmed
http://www.medmatrix.org/index.asp	Medical Matrix. Buscador híbrido. Potente y selectivo
http://www.pedinfo.org/	Pedinfo: Índice del Internet pediátrico. Buscador híbrido
http://162.129.72.40/poi/	Harriet Lane Links
http://www.hon.ch/HONselect	HONselect: buscador en Medline y en la www
http://healthweb.org	HealthWeb. Buscador temático general
http://freemedicaljournals.com/	Listado de revistas de máximo interés científico, de acceso libre con restricciones tolerables

La web que alberga estos datos debe esmerarse en su custodia. La SEEP vigila su seguridad: los identificadores de usuario y contraseña sólo permiten el acceso privado a los datos personales. Los textos estatutarios o de comunicados, tampoco son modificables por manos ajenas.

Esta función de gestión abierta al usuario va siendo ofrecida, con frecuencia creciente, por instituciones públicas, que no solamente hacen públicos sus comunicados, convocatorias, etc., en internet, sino que ofrecen formularios electrónicos para comunicarse con ellas, optar a convocatorias, etc. Esta herramienta, no obstante, no será realmente útil hasta que esté disponible la "firma electrónica" oficial (certificación personal en la red).

BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

La primera necesidad que puede afrontar uno de nosotros, es la búsqueda de información científica. Los "buscadores" rastrean en la red, a nuestro encargo, revisiones, artículos especializados, imágenes, bases de datos bibliográficas o de otro tipo, o aplicaciones informáticas (cálculos clínicos, programas Palm,...). Unos se ordenan por categorías, son "temáticos"; otros utilizan palabras clave (preferiblemente MeSH de Medline) y otros son híbridos. Se encargan de buscar la información en una red no jerarquizada en la que hay mucha información distribuida arbitrariamente. *Buscadores generales*, como Yahoo (www.yahoo.com) o Lycos (www.lycos.com), utilizan preferentemente webs *(sites)* norteamericanos. No es así con Altavista (www.altavista.com) que, además, presume de la base de datos mayor. Google (www.google.com) rastrea más de 2.000 millones de páginas web. Todos son eficaces; pero surgen objeciones a su uso: *a)* hay gran solapamiento de los resultados, a pesar de basarse en exploraciones distintas, ignorándose en qué grado son exhaustivos en sus resultado; *b)* no hay criterio selectivo en cuanto al crédito científico de las fuentes, y *c)* tampoco discriminan entre información profesional y divulgativa (para pacientes o familiares). Para evitarlo, puede recurrirse a *buscadores médicos*, que seleccionan fuentes acreditadas e identifican información profesional. Pero sigue sin resolverse el problema de la exhaustividad de la búsqueda: el tamaño de la red (miles de millones de páginas web) impide que buscador alguno supere más del 16 % de la misma[1] y el solapamiento de resultados es tal que combinando seis buscadores se logra una *recolección* total sólo 3,5 veces mayor que con uno.

Un *metabuscador* es una herramienta que hace trabajar en paralelo a una selección de motores de búsqueda (8-10 o más), y evita repeticiones, ordenando y clasificando los resultados en el mismo tiempo que un buscador. Metacrawler (www.metacrawler.com/index.html), Savvysearch (www.savvysearch.com/) e InferenceFind (http://bcn.boulder.co.us/ifind.html) sólo precisan la palabra clave para hacer una búsqueda. Sin embargo, es preferible recurrir a la "búsqueda avanzada" que, introduciendo un perfil temático, aumenta la especificidad de los resultados. La tabla 1 recoge algunas direcciones de utilidad en la búsqueda de documentación.

En los últimos años, distintos autores[2,3] se esfuerzan en perfilar nuevas estrategias que aumenten la eficacia de las búsquedas. Hablan (metafóricamente) de *hub* ante una página web que recoge numerosas páginas de elevada importancia en un tema determinado. Recíprocamente, una "autoridad" *(authority site)* es la página que se repite en los buenos *hubs*. freemedicaljounals.com/ podría ser un *hub*: recoge, con algunas restricciones temporales, las revistas científicas de acceso libre en la red. La dirección JCEM u otra revista de alto impacto en las búsquedas de esta especialidad es una *authority*. Probablemente asistiremos a la extensión de estos términos.

ALERTAS

Son una explicación del correo electrónico, que se constituye en un complemento apreciable en la búsqueda de información. Genéricamente, establecemos una alerta cuando solicitamos a una web para que nos avise por e-mail de algo que nos interesa con relación a su contenido científico. Puede tener diversas acepciones, todas ellas útiles. Veamos tres ejemplos:

– En la revista *Pediatrics*, leemos un "artículo electrónico" sobre la "adrenalectomía laparoscópica bilateral..." (www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/2/e28). Junto con el texto íntegro y la prospección en Medline, nos ofre-

ce otros artículos con el mismo tema y la posibilidad de avisarnos cuando otros citen este artículo en su bibliografía (manteniéndonos informados sobre este tratamiento).

– El portal *Biomednet* tiene una amplísima colección de revistas a texto íntegro, muchas de ellas de perfil muy especializado. Podemos encargar que nos envíen regularmente el sumario de aquellas revistas que nos interesan (http://journals.bmn.com/alerts). Una vez recibido éste, podremos hacer una selección de artículos "a la carta". Biomednet tiene también un apartado de revisiones temáticas, con una función semejante: en su momento, nos enviará un e-mail avisando de una nueva revisión del área indicada (http://reviews.bmn.com/alerts). De forma parecida, *WebMD* (http://www.webmd.com/) ofrece alertas en diabetes, nutrición y osteoporosis y el portal *Ideal* (http://www.idealibrary.com/) ofrece establecer un perfil de alerta personal en 292 revistas científicas pertenecientes a las 5 editoriales de implantación mundial que lo sostienen.

– Buena parte de las revistas de difusión internacional, generalistas o especializados, ofrecen el sistema de "alerta" bibliográfica. Lo hace el grupo Nature, NEJM, JCEM, Pediatrics, J Pediatrics, J Endocrinology y muchas otras. De esta forma, recibimos un e-mail con el índice de cada número de la revista el mismo día de su edición. Esta opción es muy recomendable si la revista realmente corresponde con nuestro campo de interés. Frecuentemente se incurre en un exceso de solicitudes, solicitando una cantidad excesiva de índices para nuestra capacidad de seguimiento; otras veces la revista no corresponde con lo esperado. En cualquier momento podemos cancelar aquellos índices que creamos de menor interés, dejando las alertas interesantes.

E-BOOK

La publicación de libros u otras publicaciones (revistas, documentos científicos) por internet es, en sentido amplio, un libro electrónico, "e-book". Es un método de difusión de contenidos, más que para la lectura directa (si no es una consulta rápida, es preferible imprimirlo). Es especialmente útil para obtener información desde cualquier punto de la red y para difundir *documentos científicos* (guías clínicas, documentos de consenso, procedimientos, elementos de formación continuada, etc.) que pueden precisar actualización, sin los plazos y el coste de la edición escrita. Frecuentemente tienen el formato PDF, de Acrobat, para evitar modificaciones ajenas al autor. En el apartado "Publicaciones de la SEEP" de nuestra web tenemos ejemplos:

– Las "publicaciones oficiales", correspondientes a actos científicos organizados por la sociedad. Hasta ahora, pueden obtenerse los textos de todos los cursos de posgrado, excepto el del año en curso. Inmediatamente se irán incluyendo los textos de las Guías de Consenso, que se están ultimando. Éstas, además de una edición escrita, están presentes en la web, lo que permitirá consultarlas desde cualquier terminal del hospital. También se podrán actualizar cuando los responsables de edición lo crean conveniente.

– Otro apartado recoge aportaciones de miembros de la propia SEEP de interés general para la misma. Ahora se pueden obtener las imágenes del Atlas de Endocrinología Pediátrica, publicación colaborativa, digitalizada, a la que se han aplicado las normas sobre protección de identidad, necesarias con imágenes de menores.

– En el último apartado se ordenan tanto las comunicaciones como mesas redondas o conferencias de los congresos anuales de la sociedad desde 1996. Así, además de los fines formativos, el *e-book* se constituye en el registro de las aportaciones científicas a la SEEP.

Muchas entidades científicas o editoriales ofrecen manuales, protocolos, revisiones o revistas científicas que pueden "bajarse". En otras ocasiones, se ofrecen imágenes clínicas o exploratorias. En unas el acceso es libre; otras requieren suscripción gratuita, a cambio de nuestros datos personales y en otras se exige la suscripción a la revista o el "pay-per-view" del artículo de nuestro interés (unos 10 dólares frecuentemente). El apartado "Recursos específicos en EP en la red" de nuestra web, ofrece abundantes direcciones de este tipo. Algunas de nuestro interés, se incluyen en la tabla 2.

Otro aspecto importante, desde el punto de vista asistencial, es la *documentación divulgativa* autorizada para ofrecer a los pacientes y familiares. Esta es una función de máxima importancia y excelente rendimiento, no siempre bien atendido en nuestro trabajo. Hay recursos adecuados, algunos de los cuales están en la tabla 3, si bien no se ha salvado aún la dificultad idiomática.

COLABORACIÓN INTERACTIVA

El correo electrónico, además de su gran utilidad, es la base de distintos tipos de aplicación para el intercambio de opiniones y documentos entre colegas. En efecto, se puede explotar el recurso para participar en *newsgroups*, foros o programas de conferencia. Obviamos la posible utilidad, no demostrada, de un *chat* que, además de exigir la conexión en tiempo real, no deja adecuado registro de lo tratado.

– Un *newsgroup (mailing-list)* es un grupo de discusión o debate en torno al tema que lo motiva. Una vez que el grupo se constituye, se puede participar en él solicitando la inclusión en la lista que la gestiona. El procedimiento se basa en el intercambio de mensajes, espontáneo, no reglado que llegan a todos los participantes en el grupo. Todos reciben, como un e-mail en su propio buzón, todas las cuestiones planteadas al grupo y cualquiera puede contestar, a la misma audiencia. *Peds-endo* es una lista

TABLA 2. **Direcciones de revistas científicas y editoriales**

http://www.rwi.nch.edu.au/practical/htm	Página de la Clínica Ray Williams de Sydney. Revisiones y un texto de diabetes en niños...
http://www.aace.com/clin/guidelines/	Guías clínicas de la American Association of Clinical Endocrinologist (endocrinología general)
http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp	CMA Infobase (Archivo de guías clínicas de la Canadian Medical Association). Búsqueda: palabras clave
http://www.mcl.tulane.edu/classware/pathology/medidal_pathology/overview.html#ima	Tulane Medical Pathology Course (curso de patología, en imágenes)
http://bspe. shef.ac.uk/	British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes. Protocolos terapéuticos
http://www.emedicine.com/ped/ENDOCRINOLOGY.htm	emedicine journal. Temario endocrino-pediátrico. Autores de máximo reconocimiento. Iconografía
http://www.emedicine.com/med/ENDOCRINOLOGY.htm	emedicine journal. Temario endocrinológico general con perfecto desarrollo y complementos iconográficos
www.sci.lib.uci.edu/~martindale/MedicalPed.html#PED	Martindale's Health Science Guide 2002. Guías clínicas y procedimientos
http://www.pediatrics.org/cgi/collection/endocrinology	Artículos de endocrinología pediátrica publicados en AAP Grand Rounds, Pediatrics y Pediatrics in Review
http://www.bmn.com/	Biomednet: Colección de revistas, revisiones, alertas
http://www.medscape.com/	Medscape. Portal médico general. Servicio de alertas

TABLA 3. **Documentación divulgativa**

www.hopkinsmedicine.org/pediatricendocrinology/patient.html	Información sobre síndromes de intersexo e HSC
www.magicfundation.org	Amplio repertorio de artículos informativos sobre patología endocrina pediátrica
www.familydoctor.org/spanish/e080.html	Información en castellano sobre patología endocrina
www.childrenwithdiabetes.com	Children with Diabetes: informa a niños y padres
www.hormone.org/learn/diabetes.html	The Hormone Fundation informa sobre diabetes
http://www.joslin.harvard.edu	La Clínica Joslin informa sobre diabetes

creada en la Lawson-Wilkins ahora situado en Yahoo (http://groups.yahoo.com/group/peds-endo/). En ella participan 557 profesionales, entre los que abundan firmas reconocidas internacionalmente en endocrinología. Se vigila celosamente que nadie salga del contexto profesional y no se aceptan consultas de pacientes. Estar suscrito a ella es asistir a una sesión clínica continua internacional (6 mensajes/día de promedio), en la que puede merecer la pena ser solamente "oyente". Hay otros *newsgroups* relacionados con la endocrinología pediátrica *("dwarfism")* pero no tienen ámbito profesional.

– Un *foro on-line* se asemeja a un tablero de anuncios en el que pueden dejar mensajes (y adjuntar archivos de cualquier tipo) exclusivamente el moderador y los invitados a participar en él. Todos los contextos con copiables por todos los que acceden, salvo que voluntariamente se protejan contra ello. Se trata de un programa para incluir en página web, basado en el lenguaje http, por lo que se accede a él mediante un navegador: no se recibe como mensajes en el programa de correo, como en un *newsgroup*. También se diferencia de éstos en que cada foro tiene un lema o un objetivo, sobre el que deben girar todas las aportaciones que, se espera, sean de todos los participantes. El fin último es elaborar una conclusión. La SEEP tiene foros, para los distintos grupos de trabajo de la sociedad y al desarrollo de las Guías de consenso, para lo que parece la herramienta de trabajo ideal.

– El programa *Net-meeting* (incluido en Windows) u otros semejantes, permiten mantener conferencias "en tiempo real" entre terminales de cualquier punto, pudiendo intercambiar imagen *(webcam)*, palabra, textos escritos en directo o procedentes de archivo e, incluso, una pizarra para la utilización en directo. Es decir, dos profesionales pueden tener una entrevista de trabajo *on-line*, con todas las posibilidades de la propia presencia física (intercambio de documentos o imágenes en tiempo real), excepto poder dar la mano al interlocutor. Este procedimiento es relativamente exigente con el ancho de banda de la línea (perfectamente soportable con ADSL).

E-LEARNING

Es la expresión aplicada a la formación continuada a través de internet, una forma de teleaprendizaje. En realidad, todos los elementos referidos hasta ahora colaboran efi-

cazmente a la formación del que los utiliza. La expresión *"e-learning"* se emplea en referencia a la transmisión de actos científicos (mesas redondas, ponencias, conferencias) celebrados previamente o a distancia (*e-seminars* y *e-conferences*), en plataforma multimedia. El receptor tendrá en su terminal, a su petición, la imagen con voz *("streaming")* y las imágenes complementarias usadas por quien dicta la conferencia (Power Point, por lo común), incluso en la misma pantalla. En documento anexo se envía el texto de la misma. Si la transmisión se realiza en tiempo real, existe la posibilidad de que los asistentes a distancia planteen observaciones o preguntas al ponente. Para los que quieran recibirlo posteriormente *("post-conference")* se codifica el vídeo obtenido y se envía a la demanda del usuario.

Los aspectos positivos no se ocultan a nadie: disponible en cualquier lugar, utiliza programas accesibles al usuario común, se distribuyen rápidamente y se pueden enviar a demanda de éste.

Los inconvenientes incluyen el requerimiento de un gran ancho de banda que, actualmente, no es rentable, en general, para el servidor. Es probable, según una prospección sociológica reciente, que si se mantiene la remisión de muchas personas a viajar ("efecto 11 de septiembre") aumente la difusión de este procedimiento.

Agradecimientos

La presentación de esta ponencia no sería posible sin la colaboración de Felipe Santana Escalada y M.ª Teresa Jiménez Busselo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lawrence S, Giles CL. Accessibility of information on the web. Nature 1999; 400: 107-109.
2. Chakrabarti S, Dom B, Raghavan P, Rajagopalan S, Gibson D, Kleinberg J. Automatic resource compilation by analyzing hyperlink structure and associated text. Prodeedings of the Seventh International World Wide Web Conference Brisbane, Australia. April 1998.
3. Fraunfelder M. The industry standard: The future of Search Engines. September 25, 1998. Disponible en: http://www.thestandard.com/article/display/0,1151,1826,00.html.

Alteraciones genéticas e hipocrecimiento armónico

J. Argente y A. Campos

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Infantil del Niño Jesús. Madrid.

(An Esp Pediatr 2002; 56 [Supl 4]: 86-100)

INTRODUCCIÓN

La hipótesis original de Salmon y Daughaday[1] postuló que la acción promotora del crecimiento sería mediada por factores de crecimiento similares a insulina (IGF) circulantes, en particular el tipo I (IGF-I) producidos en el hígado tras el estímulo de la GH. Hoy sabemos que tanto la GH como el IGF-I ejercen directamente efectos estimulantes sobre la placa de crecimiento, y que la GH, además, es capaz de inducir la producción local de IGF-I, que, a su vez, actuaría mediante mecanismos paracrinos y autocrinos[2,3].

Las deficiencias en IGF, en particular las relacionadas con el IGF-I, debidas tanto a una insuficiencia o resistencia a GH como a un déficit primario de IGF-I, se caracterizan por la ausencia total o relativa de IGF-I detectable en suero o plasma. La resistencia a la acción de IGF-I da lugar a un fenotipo similar, con la salvedad de presentar niveles normales o elevados de IGF-I. La deficiencia de IGF-I, independientemente de su causa, produce un fenotipo caracterizado por un hipocrecimiento armónico, facies de muñeca, frente abombada y puente nasal escasamente desarrollado. En la mayoría de los neonatos con deficiencias de IGF-I, la longitud al nacimiento es normal o ligeramente reducida. Sin embargo, el crecimiento posnatal cursa de forma claramente anormal debido a una reducción progresiva de la velocidad de crecimiento, especialmente a partir de los 6 meses de edad.

DEFICIENCIAS GENÉTICAS DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO (GH)

La complejidad del eje de la GH determina que sean muchos los mecanismos genéticos potenciales que puedan determinar una secreción o acción insuficiente de GH[4]. Aunque la frecuencia del déficit de GH es difícil de establecer y puede variar en función de los criterios diagnósticos y origen étnico de la población en estudio, estudios recientes han estimado una prevalencia de déficit idiopático de GH de, al menos, 1/3.480 niños[5].

Se considera que entre un 5-30% de pacientes con deficiencia de GH tienen un familiar de primer grado también afectado, lo que sugiere una causa genética. El hecho de que sólo el 20% de los casos esporádicos de deficiencia de GH se deban a factores ambientales o a deficiencias anatómicas hipotálamo-hipofisarias detectables mediante exploración por resonancia magnética, sugiere asimismo la posibilidad de que parte de los casos esporádicos tengan igualmente una causa genética.

Se conocen al menos cuatro tipos mendelianos de deficiencia aislada de GH (DAGH)[6]. El tipo IA presenta un patrón de transmisión hereditaria autosómico recesivo y ausencia total de GH endógena. El tipo IB se transmite igualmente según un patrón autosómico recesivo con niveles endógenos de GH disminuidos, pero detectables. La deficiencia de GH tipo II es del tipo autosómico dominante y se caracteriza igualmente por niveles endógenos bajos de GH. La deficiencia tipo III se transmite ligada al cromosoma X y presenta igualmente niveles disminuidos de GH endógena.

La deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (DCHH), conocida anteriormente como panhipopituitarismo, se caracteriza por presentar junto a la deficiencia de GH, déficit adicionales en alguna o algunas de las demás hormonas hipofisarias. El patrón de transmisión hereditaria es variado, incluyendo tanto el autosómico recesivo como el ligado al X.

Un déficit de GH puede igualmente aparecer asociado con alteraciones del desarrollo embriológico causadas por anomalías monogénicas o cromosomopatías. En general, anomalías en el desarrollo de la línea media que afecten el desarrollo de la hipófisis o del hipotálamo pueden generar deficiencia de GH. Otras entidades clínicas a incluir en este apartado son la ausencia aislada de la glándula hipofisaria, anencefalia, holoprolosencefalia, algunos casos de displasia septo-óptica (síndrome de Morsier), el síndrome de ectrodactilia-displasia ectodérmica-labio leporino (EEC), anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, deleción del brazo corto del cromosoma 18 (18p-), y cromosoma 18 en anillo.

El conjunto génico de GH

El conjunto o "cluster" de los genes de la GH humana se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q23), con una extensión aproximada de 66,5 kb[7]. El conjunto de GH consiste de 5 genes consecutivos alineados en la misma orientación transcripcional. De 5′a 3′ se

encuentran: el gen hipofisario de GH *(GH1)*, el seudogén 1 de somatomamotropina coriónica *(CSHP1)*, el gen 1 de somatomamotropina coriónica *(CSH1)*, el gen de GH placentaria *(GH2)* y el gen 2 de somatomamotropina coriónica *(CSH2)*. Cada uno de los cinco genes consta de 5 exones y 4 intrones con un alto grado de homología entre sus respectivas secuencias (92-98%). El análisis de las mismas sugiere un origen único para los 5 genes. Según dicho modelo, los 5 genes se originarían a partir de un único ancestro común mediante recombinaciones homólogas desiguales que darían lugar a duplicaciones génicas. La presencia de numerosas secuencias Alu en el conjunto sugiere la posible implicación de las mismas en los procesos de recombinación que dieron lugar al actual conjunto multigénico de GH[8].

El gen de GH1 se expresa en las células somatotropas de la hipófisis anterior y su producto más abundante es una proteína de 191 aminoácidos y 22 kDa que corresponde a la GH.

El gen de la hormona hipotalámica liberadora de hormona de crecimiento *(GHRH)*

La GHRH fue aislada y caracterizada por primera vez en tumores ectópicos productores de GHRH, permitiendo este hecho la clonación molecular de su ADNc. El gen de copia única que codifica la GHRH humana se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 20 (20q11.2)[9]. Abarca aproximadamente 10 kb y consta de 5 exones. El producto de su transcripción es un ARNm de aproximadamente 750 bases cuya traducción da lugar a una proteína de 107-108 aminoácidos. La proteína consta de un péptido señal, de los 44 aminoácidos de los que consta la GHRH madura, y de un péptido carboxiterminal de función desconocida[10].

Hasta la fecha no se han descrito mutaciones asociadas al fenotipo de DAGH en el gen de GHRH de humanos u otras especies. La existencia de mutaciones en el gen de GHRH ha sido descartada de forma fehaciente en todos los casos de deficiencia aislada familiar de GH estudiados hasta la fecha[11]. Sólo muy recientemente, Pfäffle et al[12] han identificado la presencia de una mutación puntual "missense", en heterozigosis, en el exón 4 del gen de la GHRH en miembros de una familia afectada por DAGH. La mutación implica la sustitución de un residuo de leucina por fenilalanina en el codón 75 (L75F), afectando precisamente al residuo donde se produce la ruptura de prepro-GHRH a GHRH. El análisis del patrón de segregación, sin embargo, puso de manifiesto que la mutación identificada no podía ser considerada como la causa primaria de la DAGH, aunque sí podía haber contribuido a la severidad de los síntomas.

El gen de la hormona hipotalámica inhibidora de GH (somatostatina)

El gen codificante de la somatostatina humana (SS) es de copia única y se encuentra localizado en el cromosoma 3[13]. El producto de su expresión es la preprosomatostatina, una molécula de 116 aminoácidos que da origen a una prohormona, la prosomatostatina (proSS), previa separación del péptido señal. La proSS, que consta de 92 aminoácidos y tiene un peso molecular de 10,3 kDa, da origen a dos péptidos distintos, la SS-14 y a la SS-28, en todos los mamíferos estudiados hasta la fecha[14]. La proSS puede además, mediante vías de procesamiento alternativas, dar origen a péptidos que carecen de la secuencia SS-14 y, por lo tanto, no poseen actividad somatostatinérgica. La función de dichos péptidos, el $SS\text{-}28^{1\text{-}12}$, pro $SS^{1\text{-}76}$, pro $SS^{1\text{-}63}$ y antrín, se desconoce actualmente. Igualmente, se desconoce la posible implicación del gen de SS en anomalías de crecimiento en humanos.

El gen del receptor de la hormona liberadora de GH (rGHRH)

El receptor de la GHRH pertenece a la familia de receptores de 7 dominios transmembrana acoplados a proteína G. El gen codificante del receptor de GHRH (rGHRH) ha sido clonado y caracterizado recientemente[15]. Su localización cromosómica se corresponde con la banda p14 del cromosoma 7 (7p14)[16]. La identificación de una mutación homozigota del rGHRH como la base molecular del "*little mouse*", un modelo animal autosómico recesivo de deficiencia aislada de GH[17], sugirió la posible implicación del gen homólogo humano en algunos casos de deficiencia familiar aislada de GH. Desde entonces, se han descrito numerosas anomalías del gen de rGHRH como causa de talla baja y como la base molecular de algunos casos de deficiencia familiar de GH tipo IB[18-21].

HIPOCRECIMIENTO DEBIDO A DEFICIENCIA FAMILIAR AISLADA DE GH (DAGH)

Se han descrito cuatro formas diferentes que se distinguen en función del grado del déficit de GH, del patrón de transmisión hereditaria y de la respuesta al tratamiento con GH exógena (tabla 1). Las bases moleculares son diferentes.

DAGH IA

De incidencia desconocida, es la variante más intensa. Los pacientes presentan generalmente una longitud normal o ligeramente inferior a la normal en el nacimiento y pueden presentar episodios de hipoglucemia severa durante el período neonatal. Sin embargo, su patrón de crecimiento se ve seriamente afectado a partir de los 6 meses de vida extrauterina. Los niveles circulantes de GH son indetectables, tanto en condiciones basales, como tras estimulación mediante cualquiera de los fármacos conocidos.

Se transmite según un modelo autosómico recesivo y, en la mayoría de los pacientes, consiste en una deleción homozigota del gen hipofisario de GH *(GH1)*. La variante más frecuente (aproximadamente en el 70% de los pacientes) consiste en una deleción de 6,7 kb, si bien tam-

TABLA 1. **Alteraciones genéticas de la hormona de crecimiento GH**

Tipo	Patrón de transmisión	GH endógena	Gen
DAGH			
IA	AR	Ausente	*GH1* (17q22-24) → alelos inoperantes
IB	AR	Disminuida	*rGHRH* (7p14)
II	AD	Disminuida	*GH1* (17q22-24)
III	Ligado al X	Disminuida	*BTK* (Xq21.3-q22) → mutaciones en "splice sites"
DCHH			
I	AR	Disminuida	
IB	AR o AD	Ausente	*PIT1* (3p11); *PROP1* (5q); *LHX3* (9q34); *LHX4* (1q25)
II	Ligado al X	Disminuida	
A. Anomalías embriológicas			
Ausencia de hipófisis	AR (?)	Ausente	
Holoprosencefalia	AD o AR	Disminuida	*ZIC2* (13q32); *Sonic Hedgehog* (7q36); *SIX3* (2p21); *TGIF* (18p11.3)
Síndrome de Rieger's	AD	Disminuida	*PITX2* (4q25-q26); *RIEG2* (13q14)
Síndrome de EEC	AD y AR	Disminuida	EEC1 (7q11.2-q21.3); EEC2; *p63* (3q27)
Displasia septo-óptica	Esporádico o AR	Disminuida	*HESX1* (3p21.2-p21.1)
Anemia de Fanconi	AR	Disminuida	FA1 (16q24.3); FANCC (9q22.3); FANCD2 (3p22-26); FANCE (6p22-p21); FANCF (11p15); FANCG (9p13).
Síndrome de Bloom	AR	Disminuida	*BLM* (15q26.1)
Síndrome de Aarskog	Ligado al X	Disminuida	*FGD1* (Xp11.21)
A. Anomalías de los cromosomas sexuales			
Síndrome de Turner	Monosomía X	Disminuida	*SHOX** (Xp22-32)
Discondriosteosis de Leri-Weill; baja estatura idiopática	AD	Disminuida	*SHOX* (Xp22-32)
Baja estatura idiopática	?	Disminuida	GCY (Yq12)

*Debido a la monosomía se produce haploinsuficiencia de SHOX.
DAGH: deficiencia aislada de GH; DCHH: deficiencia combinada de hormonas hipofisarias.

bién se han descrito deleciones de 7,6 kb, 7 kb y 45 kb, así como deleción doble en el *cluster* del gen de GH[22].

Las diferencias en el origen geográfico de los pacientes y la heterogeneidad de los haplotipos puesta de manifiesto mediante análisis de RFLP *(restriction fragment lenght polymorphism)*, sugiere que dichas deleciones representan recombinaciones independientes. Asimismo, en numerosas familias con miembros afectados por DAGH IA, se ha comprobado la existencia de consanguinidad, lo que indica que los miembros afectados heredaron dos alelos mutantes idénticos entre sí.

Además de las deleciones, se han descrito otro tipo de mutaciones del gen de GH1 (T20X, IVS4 + 1G → T, 300delAG) asociadas igualmente al pronunciado fenotipo característico de la IGHD IA y niveles indetectables de GH circulante[23]. Dichas mutaciones generan en todos los casos alelos inoperantes de GH que producen proteínas truncadas cuyo destino más probable es la degradación intracelular.

DAGH IB

Se transmite de forma autosómica recesiva, y aparece asociada a niveles plasmáticos de GH bajos, pero detectables, en pruebas farmacológicas estándar. Estos pacientes suelen responder favorablemente a terapia con GH exógena. El resto de las funciones endocrinas no se distinguen de la normalidad y el fenotipo es menos acusado que en la DAGH tipo IA. Acontece, por lo general, en pacientes heterozigotos compuestos, que combinan la presencia de una deleción en un alelo con mutaciones que alteran la pauta normal de lectura en el otro, así como en homozigotos portadores de mutaciones en sitios de empalme *(splice sites)*[24,25]. Hasta el momento, no se han encontrado mutaciones en el gen de GHRH asociadas al fenotipo descrito[11], aunque sí en el gen del receptor de GHRH (rGHRH)[18-21], lo que podría contribuir a establecer la base molecular de esta patología en algunos pacientes.

DAGH II

La DAGH tipo II presenta características clínicas idénticas y criterios diagnósticos similares a los asociados al tipo IB[6]. El patrón de transmisión hereditaria es autosómico dominante, por lo que suele detectarse en uno de los progenitores y en uno o más de los hermanos. Estudios genéticos de ligamiento han indicado cosegregación de la

DAGH II con el gen de GH1 en la mayoría de las familias, excluyendo cosegregación con el gen de GHRH en todas las familias estudiadas hasta la fecha[11].

La alteración molecular causante de la DAGH tipo II ha sido descrita en varias familias no relacionadas entre sí. Curiosamente, en todos los pacientes afectados se ha identificado una mutación monoalélica en el intrón 3 del gen de GH1[26]. En tres de los casos la variación consiste en la sustitución de un solo nucleótido en la secuencia 5′ del "splice site" del ARNm (IVS3 + 1G → A, + 2T → C y + 6T → C)[27], mientras que en otras dos ocasiones la variación consistió en uno de los casos, en una simple sustitución (IVS3 + 34G → A), y en otro, en una deleción de 18 pares de bases (IVS3 + 27del18) de la secuencia intrónica[28,29]. Ambas variaciones afectan a segmentos de la secuencia ("splice enhancers")[30] que son críticos para el normal procesamiento del ARNm y el mantenimiento de la estructura secundaria del ARN heteronuclear.

Todas las mutaciones en el intrón 3 alteran el procesamiento postranscripcional del ARNm de la misma forma, provocando la pérdida del exón 3 del gen de GH1 en el ARNm maduro. La proteína mutante resultante es la descrita previamente como GH de 17,5 kb, carente de los aminoácidos 37-71, entre los que se incluye un residuo de cisteína. Aunque el efecto dominante negativo de estas mutaciones no se ha definido claramente todavía, es posible que la proteína mutante llegue a formar dímeros con la GH normal mediante la constitución de enlaces disulfuros entre los residuos libres de cisteína.

Nuevas mutaciones han sido identificadas recientemente por Binder et al[31] y Deladoey et al[32]. En efecto, Binder et al. identificaron una mutación sin sentido ("missense") (G6191 → T) en el exón 4 del gen *GH1* que, sin afectar en este caso el "splicing" del ARNm primario, implica la sustitución de un residuo de valina por fenilalanina en el codón 110. Dicho residuo se encuentra consistentemente conservado en la secuencia de aminoácidos de GH de mamíferos y no mamíferos, y, por lo tanto, se considera probable que su sustitución pueda afectar la estructura normal de la GH. Por otra parte, Deladoey et al identificaron una transición G → A en la posición 6664 del gen *GH1*. La consecuencia de la misma es la sustitución de un residuo de Arg por His (R183H), causando una nueva forma de DAGH tipo II que se transmite según un patrón autosómico dominante. Sus estudios moleculares sugieren que la deficiencia es debida a un bloqueo de la secreción regulada de GH en las somatotropas.

DAGH III

Son muy pocos los casos descritos de familias que presenten una deficiencia aislada de GH con un patrón recesivo de transmisión hereditaria ligado al X. En todos los casos de varones afectados, la hipogammaglobulinemia es una constante[33,34]. El tratamiento de los mismos con GH se ha visto acompañado de un incremento en los niveles de linfocitos B, así como de los niveles plasmáticos de inmunoglobulinas[35]. El análisis genético de algunas de las familias afectadas indica que la combinación de una agammaglobulinemia ligada al X (XLA) y la deficiencia aislada de GH podrían ser debidas a una alteración del gen *BTK (Bruton's tyrosine kinase gene)* localizado en Xq21.3-q22 y/o de un gen contiguo, probablemente implicado en la expresión de GH[36]. No obstante, en dos familias afectadas se ha podido demostrar la existencia de mutaciones puntuales en el gen de BTK como la única causa responsable de la inmunodeficiencia y del déficit de GH[37,38].

Existen probablemente otras formas de DAGH ligadas al X que podrían explicar la preponderancia de varones afectados por DAGH con respecto a las mujeres. De hecho, se conoce la existencia de distintos *loci* en el cromosoma X que participan en la regulación de GH y de pacientes que presentan una DAGH asociada con anomalías en distintas regiones del cromosoma X. Dichas anomalías incluyen una deleción intersticial del *locus* Xp22.3 y una duplicación de Xq13.3-q21.2[36,39].

HIPOCRECIMIENTO DEBIDO A DEFICIENCIA COMBINADA DE HORMONAS HIPOFISARIAS (DCHH)

La deficiencia combinada de hormonas hipofisarias, anteriormente conocida como panhipotuitarismo, se caracteriza por la existencia de deficiencias adicionales a la de GH en alguna o algunas de las demás hormonas antehipofisarias (TSH, ACTH, FSH y LH). Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, también se han identificado familias afectadas con patrones de transmisión hereditaria autosómico recesivo (tipo I) y ligado al X (tipo II)[6].

Alguno de los casos del tipo autosómico recesivo presentan alteraciones anatómicas de la silla turca que pueden consistir tanto en reducciones como en ensanchamientos de la misma. El grado en que las distintas hormonas hipofisarias se ven afectadas es un factor significativamente variable tanto intra- como interfamiliar. Los *loci* responsables de algunos de los casos conocidos de esta enfermedad hereditaria se han podido establecer gracias a la existencia y caracterización de modelos animales de la enfermedad (en ratones) causada por mutaciones naturales.

PIT-1

La activación específica de los genes de GH, prolactina y b-TSH requiere la presencia del factor de transcripción Pit-1[40,41]. También conocido como GHF-1, Pit-1 es una proteína de 33 kDa que contiene dos dominios específicos: el dominio específico de POU y el homeodominio de POU. El gen humano de Pit-1 *(PIT-1)* está localizado en el cromosoma 3p11[42] y consta de 6 exones y 5 intrones.

La identificación de mutaciones en el gen *Pit-1* de los ratones enanos "Snell" y "Jackson" despertó el interés por el estudio de la participación de dicho gen en ciertas patologías del crecimiento humano. Los ratones enanos "Snell" y

"Jackson" presentan un fenotipo autosómico recesivo asociado a un déficit específico de GH, prolactina y, ocasionalmente, de TSH, sin alteraciones en las demás funciones hipofisarias. El fenotipo de estas dos cepas de ratón se debe a mutaciones en el *locus* de *Pit-1*. La similitud del fenotipo del ratón enano con algunas formas de deficiencia combinada de hormonas hipofisarias en humanos impulsó el análisis del gen homólogo en los pacientes afectados. Como resultado de dichos análisis se han descrito diferentes mutaciones del gen humano de *PIT1* con un fenotipo caracterizado en casi todos los casos conocidos por una deficiencia combinada de GH, prolactina y TSH.

La producción de una forma truncada de la proteína debida a la mutación R172X, aparece asociada a un fenotipo grave, caracterizado por una deficiencia predominante de TSH y cretinismo congénito[43-45]. Una mutación "missense" en el dominio específico de POU, la R158P, en homozigosis o en heterozigosis, en combinación con un alelo no funcional, tiene como consecuencia la ausencia de secreción de GH y prolactina junto con una deficiencia de TSH, sin que el tamaño de la hipófisis se vea afectado[43]. Finalmente, en un paciente con enanismo debido a panhipopituitarismo, se ha descrito una mutación "missense" heterozigota *de novo*[46] en el dominio POU del gen de *PIT-1*. Dicha mutación se localiza en dirección 3′ con respecto al dominio de unión a ADN (R271W) y, curiosamente, la proteína mutante parece tener un efecto dominante negativo, impidiendo también la unión al ADN de la proteína nativa. Sin embargo, la presencia de la misma mutación en miembros no afectados de una familia japonesa, ha cuestionado el significado biológico del efecto dominante negativo previamente observado[47]. Aunque inicialmente se describieron árboles genealógicos con un patrón de transmisión hereditaria autosómico recesivo, posteriormente se han detectado igualmente patrones de transmisión del tipo autosómico dominante[48].

PROP-1

El ratón enano de "Ames", con un fenotipo similar al del enano "Snell" pero no alélico, contribuyó a la identificación de otro *locus* implicado en el hipocrecimiento. La caracterización y localización del gen de PROP-1 en el ratón por parte de Sornson et al, en 1996[49], llevó a la caracterización del ortólogo humano en el brazo largo del cromosoma 5 (5q). Aunque su relación con patologías humanas del crecimiento se conoce desde hace relativamente poco tiempo[49,50], recientemente se han encontrado numerosas mutaciones del gen de PROP-1 que dan lugar a proteínas no funcionales en pacientes con deficiencias combinadas de GH, TSH, prolactina, FSH y LH[51]. Las variantes alélicas descritas hasta la fecha incluyen 2 monosustituciones de los aminoácidos R120C y F1171[51], y una deleción de 2 pb en el exón 2 (301delAG) que genera un error de lectura ("frame shift") del codón 101, con un codón de finalización prematuro en 109[51]. Más recientemente, Cogan et al[52] analizaron 10 casos familiares y 21 casos esporádicos de deficiencia combinada de hormonas hipofisarias. Demostraron que entre los casos familiares estudiados, 6 presentaban la mutación 301delAG, 5 en homozigosis y uno en heterozigosis, mientras que entre los 21 casos esporádicos estudiados, la misma mutación se localizó en tres casos, dos en homozigosis y uno en heterozigosis en combinación con otra mutación[52]. Por lo tanto, la mutación 301delAG podría ser la causa más frecuente de la deficiencia combinada familiar de hormonas hipofisarias. En este sentido, un estudio muy reciente ha puesto de manifiesto que alteraciones del gen de PROP-1 son la causa genética más frecuente asociada a la DCHH[53].

El gen del factor de transcripción hipofisario *LHX3*

LHX3 codifica una proteína homeodominio del tipo LIM. Su estructura genómica y localización cromosómica han sido descritas recientemente[54]. La transcripción del gen de *LHX3*, que tiene una longitud de 8,7 kb y consta de siete exones y seis intrones, da origen a dos isoformas diferentes con modificaciones en sus aminoácidos terminales, ambas incluyendo el dominio LIM más un homeodominio. Recientemente, Netchine et al[55] identificaron la primera mutación descrita en el gen humano de *LHX3*. La anomalía genética descrita en su trabajo define un nuevo síndrome que se caracteriza por una deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (GH, TSH, PRL, FSH y LH) y que se transmite según un patrón autosómico recesivo.

Al igual que se ha descrito en pacientes con mutaciones en el gen PROP-1, los niveles plasmáticos de ACTH y cortisol son normales. Hasta la fecha se han descrito solamente 4 pacientes de dos familias consanguíneas. Los afectados son dos mujeres y un varón, en una de las familias, y un varón en la otra familia. Además de las deficiencias hormonales mencionadas, dichos pacientes presentan una severa limitación de la rotación de la columna cervical (cuello rígido), sin que se hayan detectado malformaciones en las vértebras cervicales. Mediante resonancia nuclear craneal se detectó en dos pacientes hipoplasia hipofisaria, mientras que, por el contrario, en un tercer paciente, se detectó un incremento de la hipófisis anterior similar al observado en algunos pacientes con mutaciones en el gen de PROP-1.

Las mutaciones en el gen de *LHX3* hasta ahora descritas consisten en: *a)* transición homozigota de A a G en el codón 116 del exón 3 en tres pacientes, que tiene como consecuencia el cambio de un residuo de tirosina por cisteína, y *b)* deleción homozigota de 23 pb, incluyendo las últimas tres bases del exón 3 (codones 156 y 157). Estudios funcionales[56] han analizado las consecuencias moleculares de dichas mutaciones demostrando que la sustitución del residuo de tirosina por cisteína inhibe la capacidad de LHX3 de inducir la transcripción de determinados genes diana en la glándula hipofisaria, sin afectar la unión a ADN y su interacción con otras proteínas como Pit-1 y NLI. Por otro

lado, la deleción homozigota da lugar a una proteína truncada que carece del homeodominio de unión al ADN y que, por lo tanto, es igualmente incapaz de inducir la transcripción de genes diana en la hipófisis. En el ratón el fenotipo es más severo, cursando con deficiencia de células corticotropas, aplasia hipofisaria y muerte perinatal por causas desconocidas[57].

El gen del factor de transcripción hipofisario *LHX4*

LHX4 es otro miembro de la familia de proteínas homeodominio del tipo LIM. En el ratón se ha podido demostrar que *LHX4* interviene en la regulación del desarrollo temprano de la glándula hipofisaria, por lo que representa una diana que podría estar potencialmente implicada en la patogénesis de la DCHH. Muy recientemente, Machinis et al[58] han aislado el ortólogo humano de *LHX4* y han descrito un defecto molecular del mismo en heterozigosis en todos los miembros afectados de una numerosa familia aquejada por DCHH. El fenotipo se caracteriza por la presencia de talla baja, junto con alteraciones en la glándula pituitaria y cerebelo asociadas a anomalías de la silla turca. El patrón de segregación del fenotipo es penetrante y dominante a lo largo de cuatro generaciones, lo que sugiere que este factor de transcripción juega un papel clave en la organogénesis y función de la glándula hipofisaria humana.

Otros genes

La exclusión de la existencia de mutaciones en los *loci* hasta ahora identificados implica en algunos casos de DCHH conocidos, la posibilidad de que existan otros genes implicados, hasta ahora no identificados, cuya expresión sea necesaria para la producción y secreción de GH.

Otros genes que expresan factores de transcripción implicados en el desarrollo de la glándula hipofisaria, tales como *RPX* ("anterior restricted homeobox protein gene"), *PITX1* ("Paired-like homeodomain transcription factor 1") y *PITX2* ("Paired-like homeodomain transcription factor 2"), representan potenciales candidatos funcionales sobre los que se investiga activamente.

HIPOCRECIMIENTO DEBIDO A ALTERACIONES EMBRIOLÓGICAS

Entre el amplio número de alteraciones embriológicas y síndromes genéticos que aparecen asociados con déficit de GH, sólo se conocen las causas moleculares subyacentes en algunos de ellos.

Holoprosencefalia

Es una malformación de la línea media que aparece asociada frecuentemente con la presencia de labio leporino y alteraciones del desarrollo del tracto olfatorio, microoftalmía, y ciclopía, así como acompañada de déficit psicológicos y disfunciones hipotalámicas de distinto grado. Puede cursar también con una deficiencia aislada de GH o combinada de hormonas hipofisarias. La mayoría son casos esporádicos o debidos a cromosomopatías (trisomía 13, 13q-, 18p-, 7q-), pero un 30 % de los casos se transmiten hereditariamente según un patrón autosómico dominante o recesivo.

Estudios recientes han demostrado que mutaciones identificadas en genes que codifican proteínas señalizadoras de la migración neuronal, tales como ZIC2 en 13q32[59], y Sonic Hedgehog en 7q36[60,61], son responsables de dos tipos de holoprosencefalia. Al menos dos genes adicionales aparecen implicados en esta patología, el SIX3, localizado en el cromosoma 2p21, codifica un factor de transcripción humano esencial para el desarrollo del ojo, y el TGIF ("transforming growth interacting factor") en 18p11.3[62].

Síndrome de Rieger

Se caracteriza por una displasia del iris, hipodontia, atrofia óptica y deficiencia ocasional de GH[63]. Su patrón de transmisión hereditaria es autosómico dominante con expresión variable. Es un síndrome heterogéneo en el que al menos dos loci aparecen implicados: el gen de *PITX2*, localizado en 4q25[64], y el *RIEG2* (13q14)[65], cuya identidad se desconoce con exactitud. *PITX2* parece desempeñar una función relevante en el desarrollo de numerosos órganos, además de participar en la determinación de la asimetría bilateral.

Displasia septoóptica o síndrome de Morsier

Se caracteriza por una hipoplasia del nervio óptico que puede aparecer acompañada por anomalías del septum pellucidum y del cuerpo calloso. El grado de deficiencia hipofisaria es variable, pudiendo presentarse tanto con un déficit aislado de GH como con situaciones de panhipopituitarismo. La mitad de los pacientes presenta, además, diabetes insípida. La alteración parece radicar en el hipotálamo. El síndrome de Morsier es casi siempre esporádico, si bien algunos casos sugieren un modo de transmisión hereditaria autosómico recesivo. Recientemente, se ha sugerido que una mutación en el gen *HESX1* podría ser la causa molecular en algunos de estos pacientes[66,67].

Síndrome de ectrodactilia-displasia ectodérmica-labio leporino

También conocido como síndrome EEC. Según se ha podido demostrar, puede transmitirse tanto de forma autosómica dominante (*EEC1* [7q11.2-q21.3]) como recesiva *(EEC2)*[68,69]. El cuadro clínico se indica en la denominación del síndrome y en algunos pacientes puede aparecer asociado a un déficit de GH y ausencia del *septum pellucidum*. Muy recientemente, Van Bokhoven et al (2001) identificaron mutaciones en el gen de p63 en 40 de un total de 43 individuos afectados por EEC[70]. El gen p63 es un homólogo del supresor tumoral p53. En humanos se expresa en el epitelio basal escamoso y puede codificar formas tanto transactivantes como dominantes inhibitorias. Con la excepción de una mutación que provoca un error de lectura

en el exón 13, todas las mutaciones identificadas son mutaciones "missense" que afectan a los codones 204, 227, 279, 280 y 304 de la proteína. El alto índice de detección en pacientes afectados (40/43), junto con la consistencia de las mutaciones detectadas en lo que se refiere al dominio de la proteína afectado por las mismas, sugieren que las mutaciones en el gen de p63 son responsables del fenotipo asociado a EEC[70].

Anemia de Fanconi

Se transmite de forma autosómica recesiva y se caracteriza por la presencia de anemia, leucopenia, trombocitopenia, hiperpigmentación de la piel, anomalías del pulgar y malformaciones renales y cardíacas. En un estudio publicado recientemente por Wajnrajch et al se detectaron anomalías endocrinas en un 81% de los pacientes afectados[71]. Entre estas se incluyen talla baja, deficiencia de GH, hipotiroidismo, intolerancia a glucosa, hiperinsulinemia, y/o diabetes mellitus. En el mismo estudio, en un 44% de los pacientes se detectó una respuesta subnormal a GH, y en un 36%, un hipotiroidismo manifiesto o compensado. Curiosamente, el 100% de los pacientes estudiados presentaba anomalías en el patrón nocturno de secreción espontánea de GH. El mecanismo molecular responsable de estas alteraciones se desconoce por el momento.

La anemia de Fanconi se clasifica en 8 grupos diferentes en función del complemento celular (A-H) asociado[72]. Probablemente la anomalía genética presente en cada uno de los grupos es específica y diferente para cada uno de ellos[73]. El gen afectado ha sido identificado en los grupos A, C, D2, E, F y G[74-77] yy y se sabe que todas las proteínas afectadas intervienen en la misma cascada señalizadora. El espectro de mutaciones caracterizadas hasta el momento en el grupo G, el más estudiado, es muy heterogéneo, incluyendo mutaciones sin sentido, "missense", y mutaciones que afectan los puntos de conexión ("splice site mutations"). No obstante, el espectro de dichas mutaciones sugiere la existencia de un dominio carboxiterminal en la FANCG que parece ser imprescindible para la complementación de las células FA-G y para el correcto ensamblaje del complejo proteico formado por FANCA/FANCG/FANCC. Asimismo, se sabe que el gen implicado en el grupo D (FANCD) está localizado en el cromosoma 3 (3p22-26)[78].

Síndrome de Bloom

Se transmite de forma autosómica recesiva y se caracteriza por un crecimiento armónico pre- y posnatal deficiente. Cursa con exantema telangiectásico facial, hipersensibilidad a la luz, hipo e hiperpigmentación de la piel y predisposición a malignidad. Aunque el gen responsable, BLM, ha sido localizado en el brazo largo del cromosoma 15 (15q26.1) mediante clonación posicional[79], el mecanismo responsable de la deficiencia de GH está aún por aclarar.

Síndrome de Aarskog (displasia faciogenital)

Talla baja, hipertelorismo y anomalías del escroto, junto con macrocefalia y anomalías faciales y esqueléticas son las principales características de este síndrome que presenta un patrón de transmisión hereditario ligado al X. Parece ser causado por mutaciones en el gen FGD1 ("faciogenital dysplasia") (Xp11.21), codificante de una proteína mediadora de la traducción de señales importantes para el crecimiento durante el desarrollo[80]. Estudios recientes[81] sobre los patrones de expresión de FGD1 realizados en ratón, han demostrado que FGD1 se expresa prevalentemente en tejido esquelético, más concretamente en el pericondrio, condrocitos y fibroblastos de la cápsula articular. La inducción de la expresión de FGD1 es coincidente en el tiempo con el comienzo de la osificación, lo que sugiere que dicho gen desempeña un papel importante en el proceso de osificación y formación de los huesos.

HIPOCRECIMIENTO DEBIDO A RESISTENCIA GENÉTICA A LA HORMONA DE CRECIMIENTO

En el año 1966 Laron et al publicaron tres hermanos con las típicas características clínicas y bioquímicas de deficiencia de GH y que, sin embargo, presentaban niveles circulantes de GH extremadamente elevados[82]. En los años sucesivos los mismos autores diagnosticaron a 22 pacientes con un cuadro clínico similar. Dichos pacientes eran de origen étnico judío oriental[83].

El diagnóstico de resistencia a la GH se establece cuando existen niveles elevados de GH endógena y la administración exógena de GH es incapaz de incrementar los niveles plasmáticos de IGF-I[84,85].

En 1984 se pudo demostrar que la resistencia a GH se debía a la existencia de modificaciones en el receptor de GH[86]. La posterior clonación[87] y caracterización[88] del gen codificante del receptor de GH, junto con el desarrollo de nuevas técnicas de biología molecular, han permitido la identificación de una serie de anomalías moleculares en este gen. En el año 1993 se establecieron por consenso normas para la nomenclatura, así como criterios taxonómicos para la clasificación del síndrome de resistencia o insensibilidad a GH[89]. Las denominaciones más frecuentes son las de síndrome de Laron, síndrome de resistencia primaria a GH, o insensibilidad primaria a GH, para de esta forma diferenciarlas claramente de los síndromes de resistencia secundaria a GH.

Hasta la fecha, cientos de pacientes han sido diagnosticados. El análisis genético ha demostrado un patrón de transmisión hereditaria autosómico recesivo[90]. Una lista más detallada se puede encontrar en revisiones más recientes[91]. El cuadro clínico de los pacientes es similar al de los afectados por la deficiencia aislada de GH. El cabello es escaso, y una cabeza que aparenta ser demasiado grande debido a la falta de desarrollo de los huesos faciales así como acromicria. No obstante, el diámetro craneal es inferior al normal[92]. El conjunto resultante es característico

con frente abombada, nariz aplanada, y mentón pequeño. En el caso de no recibir tratamiento, hecho que ocurre en la mayoría de estos pacientes, la talla adulta suele estar entre los 119 y 142 cm en varones y 108 y 136 cm en mujeres[93].

El gen del receptor de GH se localiza en el brazo corto del cromosoma 5 (p13-p12)[94]. Consta de 9 exones y tiene una extensión de 87 kb. El receptor consta de 620 aminoácidos y de una secuencia señal de 18 aminoácidos. Los exones 2 al 7 codifican el dominio extracelular de 246 aminoácidos. El exón 8 corresponde al dominio transmembrana de 24 aminoácidos. Por último, los exones 9 y 10 corresponden al dominio intracelular que consta de 350 aminoácidos.

El receptor de GH pertenece a la superfamilia de receptores de citocinas que, a diferencia de los receptores de insulina, no poseen actividad tirosín-kinasa. Sin embargo, están íntimamente asociados con proteínas kinasas codificadas por otros genes. En el caso del receptor de GH, la kinasa implicada es la Janus 2 (JAK2). La unión del receptor de GH tiene como consecuencia la autofosforilación de JAK2 y la fosforilación del receptor de GH, previa asociación de JAK2 con el mismo[95].

La cascada de señalización intracelular incluye la activación de la MAPK ("mitogen activating protein kinase") y de factores de transcripción latentes conocidos como proteínas STAT ("signal translators and transcription activators")[96]. Al final de la cascada de señalización se produce la modulación de la transcripción de genes específicos, tales como los que codifican para IGF-I e IGFBP-3, entre otros[97,98].

Forma clásica de resistencia a GH del tipo 1

La forma clásica de resistencia a GH, tipo 1a, se debe a una mutación en el gen del receptor de GH. Hasta la fecha, se han descrito numerosas mutaciones de distintos tipos ("nonsense", "frameshift", y "splicing site") que afectan tanto a secuencias exónicas como intrónicas[82-117] (tabla 2). La mayoría de las anomalías se localizan en el dominio extracelular del receptor (exones 3 al 7 e introns 3 al 7) y tienen como consecuencia una carencia total de GHBP circulante[118,119]. Hay relativamente pocos casos descritos de anomalías localizadas en el dominio transmembrana (exón 8)[108,120] o intracelular (exón 10)[110].

La evidencia de bajos niveles séricos de GHBP en familiares de pacientes afectados por el síndrome de Laron ha contribuido a identificar a portadores heterozigotos de anomalías en el dominio extracelular del receptor de GH[120,121]. Por el contrario, niveles normales o elevados de GHBP en pacientes con el síndrome de Laron sugieren la existencia de anomalías en el dominio transmembrana o intracelular, o bien un defecto molecular posreceptor (síndrome de Laron tipo b o tipo c).

La existencia de manifestaciones patológicas en portadores heterozigotos de anomalías en el gen del receptor de GH es aún controvertida. Laron et al[122] y Rosenbloom et al[123], tras el estudio de un numeroso grupo de pacientes afectados por el síndrome de Laron, establecieron que sólo un número muy bajo de portadores heterozigotos presentaban una estatura inferior al tercer percentil. Sin embargo, datos publicados por Attie et al[124] y Goddard et al[125] sugieren que los portadores heterozigotos de mutaciones en el dominio extracelular del receptor de GH son individuos de estatura baja.

Anomalías posreceptor de GH

La primera familia con este tipo de anomalía fue descrita en el año 1993. El test de estimulación por IGF-I no produjo respuesta a pesar de existir una elevación de IGBP-3[122], lo que demostraba que la vía de señalización para IGBP-3 no estaba afectada. Se desconoce por el momento la causa primaria de esta anomalía.

Anomalías en el gen de IGF-I

Recientemente, Woods et al[126] describieron el caso clínico de un varón hijo de padres consanguíneos de estatura extremadamente baja, que presentaba una deleción homozigota de los exones 4 y 5 del gen de IGF-I. El paciente mostraba un acusado retraso mental, perímetro craneal pequeño, acromicria, hipogonadismo, sordera neurosensorial bilateral, retraso en el desarrollo motriz, hipoglucemia durante la infancia, niveles altos de GH en suero (94 ng/ml) y niveles séricos bajos de IGF-I, insensibles a la administración exógena de GH.

Pigmeos

Los pigmeos parecen tener un número disminuido de receptores de GH, lo que se considera la causa primaria del fenotipo. En una revisión reciente, Merimee y Laron[127] concluyen que la talla baja de los pigmeos africanos se debe principalmente, y muy probablemente exclusivamente, a una deficiencia de IGF-I como consecuencia de la reducción en el número de receptores de GH. Dado que los pacientes con el síndrome de Laron presentan estatura y concentraciones de IGF-I inferiores a los pigmeos, se especula con que los pigmeos puedan presentar una anomalía genética diferente y menos compleja. El conjunto de alteraciones metabólicas es consistente con una disminución del número de receptores de GH asociado a un descenso de los niveles circulantes de GHBP, lo que sugiere la posible existencia de anomalías en el dominio externo del receptor de GH.

Resistencia a IGF-I

El número de casos descritos hasta el momento es muy escaso. Bierich et al[128] publicaron un paciente, varón, con un retraso acusado del crecimiento y niveles elevados de IGF-I. Momoi et al[129] describieron un fenotipo similar en una niña años después. Sin embargo, la base molecular no ha podido ser esclarecida.

TABLA 2. **Mutaciones del gen del receptor de GH identificadas en pacientes con el síndrome de Laron**

	Anomalía en la proteína	Cambio de nucleótido	Exón implicado/cambio en el ARNm	Dominio	Referencia
Deleción	*Del23-46, 67FS72X*	del-exones 3,5,6	Exones 3-5-6	EC	88
Mutaciones sin sentido	*C56X*	C → A en 168	4	EC	100
	R61X	C → T en 181	4	EC	100
	R235X	C → T en 703	7	EC	103
	E201X	G → T en 601	6	EC	102
	Q83X	C → T en 247	4	EC	101
	W98X	G → A en 294	5	EC	101
	W157X	G → A en 525	6	EC	101
	E242X	G → T en 724	7	EC	113
Mutaciones por error de lectura	*247F259XS*	delAT en 743-744	7	EC	105
	64FS70X	delTT en 191-192	4	EC	105
	38FS48X	delTT en 116-117	4	EC	104
	54FS79X	delC en 162	4	EC	101
	247FS248X	delT en 744	7	EC	101
	327FS348X	delC en 981	10/no ARNm	IC	113
Mutaciones en el punto de conexión	*del199-206*	A → G en 594	6/E198Splice	EC	106
	206FS214X	G → T en IVS6-1	Exón 7 suprimido	EC	105
	45FS86X	G → A en IVS4 + 1	Exón 4 suprimido	EC	103
	146FS164X	G → C en IVS5-1	Exón 6 suprimido	EC	103
	261FS266X	G → C en 875	Exón 8 suprimido	TM/IC	108
	*292FS296X**	G → C en IVS8-1	Exón 9 suprimido	IC	111
	del241-261	C → T en 723	7/G236Splice	EC	117
	261FS266X	G → T en IVS7-1	Exón 8 suprimido	TM/IC	107
	del24-47, D48S	G → A en IVS2 + 1	Exón 2 suprimido	EC	101
	206FS214X	C → T en 723	Exón 7 suprimido	EC	101
	*292FS296X**	G → A en IVS9 + 1	Exón 9 suprimido	IC	112
Mutaciones *missense*	*F114S*	T → C en 341	5	EC	103
	R89K	G → A en 266	4	EC	103
	R179C	C → T en 535	6	EC	103
	R229G	C → G en 685	7	EC	103
	V162D	T → A en 485	6	EC	103
	V143A	T → C en 428	5	EC	103
	*C422F***	C → T en 1362	10	IC	110
	*P561T***	C → A en 1778	10	IC	110
	D170H	G → C en 508	6	EC	109
	E62L	G → A en 184	4	EC	114
	C56S	T → A en 166	4	EC	101
	S58L	C → T en 173	4	EC	101
	W68R	T → C en 202	4	EC	101
	*V162I****	G → A en 484	6	EC	115
	P149Q	C → A en 446	6	EC	116
	I171T	T → C en 512	6	EC	116
	Q172P	A → C en 515	6	EC	116
	V173G	T → G en 518	6	EC	116

La numeración de los aminoácidos y nucleótidos en función de referencias X0652 y NM_000163 del Genbank.
EC: extracelular; TM: transmembrana; IC: intracelular; IVS: *intervening sequence = intron*.
*Efecto negativo dominante. Fenotipo Laron en heterozigotos.
**Estas dos mutaciones fueron identificadas en el mismo alelo del rGH. C422F es probablemente un polimorfismo[112].
***Asociadas con baja estatura (sin fenotipo Laron) en heterozigotos.

HIPOCRECIMIENTO DEBIDO A ANOMALÍAS DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES

Existen al menos 8 genes localizados en la región seudoautosómica *(PAR1)* del brazo corto de los cromosomas sexuales[130,131]. La región PAR1 tiene una extensión de 2.500 kb y su secuencia en los cromosomas X e Y es homóloga en un 99%. La asociación entre un fenotipo de talla baja y la presencia de deleciones en el brazo corto de los cromosomas X o Y, sugiere la presencia de un gen regulador de la estatura en la porción distal de 700 kb de PAR1. El gen *SHOX (short stature homeobox-containing gene)* ha sido clonado y aislado a partir de los 170 kb que constituyen la región crítica de PAR1[131]. *SHOX* codifica dos proteínas de 292 y 225 aminoácidos, respectivamente. En

36 pacientes con talla baja y que presentan reorganizaciones en Xp22 o Yp11.3, se ha podido comprobar que *SHOX* no se expresa correctamente. Rao et al[132], hallaron una mutación "nonsense" en el gen *SHOX* de 91 pacientes con talla baja idiopática, sin ninguna otra sintomatología aparente. La misma mutación fue descrita en otros cuatro miembros de la misma familia, completando un total de tres generaciones afectadas por la talla baja idiopática. La causa de la talla baja en el síndrome de Turner podría tener su origen, al menos en parte, en la pérdida del gen *SHOX*, como consecuencia de la ausencia de un cromosoma X.

Asimismo, la identificación de pacientes con talla baja y deleción del brazo largo del cromosoma Y (46, XY, Yq-) habla en favor de la posible presencia en dicho brazo de uno o más genes reguladores del crecimiento. Las correlaciones clínico-moleculares observadas en pacientes varones con deleciones parciales de Yq han permitido la localización de un gen llamado GCY (*growth control in the Y*, también conocido como: *growth specific gene in the Y chromosome*) en Yq, próximo al centrómero[133-135].

El estudio molecular de la translocación cromosómica (X;Y [46,X,der(X)t(X;Y)(p22.3;q11.2)]) en una mujer con estatura normal que presentaba una deleción en la región seudoautosómica (Xp22.3), sugiere que el gen *GCY* en Yq puede, al menos parcialmente, compensar el déficit de crecimiento causado por la ausencia del gen *SHOX*[136].

La presencia adicional de otros genes moduladores del crecimiento en los cromosomas sexuales se considera muy probable, por lo que la actividad investigadora en esta linea de trabajo es por el momento muy activa.

HIPOCRECIMIENTO POR CAUSAS DE ORIGEN PRENATAL

Las causas de retraso en el crecimiento intrauterino son multifactoriales y muy complejas, incluyendo defectos nutritivos, exposición a agentes tóxicos, deficiencias placentarias, anomalías cromosómicas y otras alteraciones genéticas.

El hipocrecimiento primordial constituye un retraso en el crecimiento de origen prenatal que continúa durante el período posnatal. Se subdivide en dos grandes grupos en función de si aparece o no asociado a microcefalia. Una forma específica de hipocrecimiento primordial no asociado a microcefalia es el síndrome de Silver-Russel. Presenta un fenotipo cráneo-facial característico, con rostro triangular, orejas prominentes, posible asimetría de las extremidades y clinodactilia del quinto dedo. La causa del síndrome es presumiblemente heterogénea y la mayoría de los casos conocidos se deben, probablemente, a mutaciones dominantes *de novo*. Se ha postulado la posible participación de un *locus* localizado en 17q25 debido a la recurrencia de anomalías en dicho cromosoma[137]. Sin embargo, el primer indicio sólido sobre la base molecular del síndrome de Silver-Russel se obtuvo a partir de la observación de una disomía materna uniparental del cromosoma 7 en un paciente con una mutación homozigota que produce fibrosis quística, para la que la madre era exclusivamente portadora[138]. Dicho paciente, al igual que otros descritos posteriormente, presentaba un retraso del crecimiento intrauterino y crecimiento posnatal que no podía justificarse por la fibrosis quística. La disomía materna uniparental del cromosoma 7 ha sido confirmada posteriormente en un 10% de los pacientes con hipocrecimiento primordial del tipo asociado al síndrome de Silver-Russel[139]. Por lo tanto, dichas observaciones indican la existencia en el cromosoma 7 de uno o más genes que actúan como reguladores del crecimiento y que pueden sufrir impronta gamética. Podría tratarse tanto de genes estimulantes del crecimiento expresados exclusivamente por el cromosoma paterno, como de genes inhibidores del crecimiento, expresados exclusivamente por el cromosoma materno. La observación de un caso familiar de síndrome de Silver-Russel en donde, tanto la madre como la hija presentaban una duplicación en tándem en la región 7p13-p11.2, ha permitido acotar la región crítica del cromosoma 7 a un segmento que incluye los genes de *IGFBP1*, *IGFBP3* y de *GRB10 (growth factor receptor binding protein 10)*[140].

La caracterización molecular de un segundo paciente, descrito posteriormente, con una duplicación similar, demostró que los genes mencionados anteriormente se encontraban de hecho englobados en la región afectada y que la región duplicada era de origen materno[141]. Por consiguiente, es muy probable la existencia en dicha región del cromosoma 7 de uno o más genes inhibidores del crecimiento que son expresados exclusivamente por el cromosoma materno. Un incremento en la expresión de éste(os) gen(es) causado por una disomía uniparental materna o bien por duplicaciones maternas de la región crítica, causaría un retraso del crecimiento. El gen de GRB10 es un candidato óptimo por diferentes razones: 1) se encuentra englobado dentro de la región crítica afectada por las duplicaciones; 2) el gen homólogo del ratón (meg1/Grb10, cromosoma 11) se expresa exclusivamente por el cromosoma materno, y 3) está probablemente implicado en los defectos del crecimiento observados en ratones con duplicaciones del cromosoma 11 y deficiencia recíproca[142].

La función conocida de la proteína GRB10 habla en favor de un papel regulador del crecimiento para la misma. La unión de la GRB10 al receptor de insulina y al receptor de IGF tipo 1 (IGFR1) mediante un dominio SH2, inhibe la actividad tirosina kinasa asociada al receptor y, a su vez, implicada en las acciones promotoras del crecimiento de la insulina, IGF-I e IGF-II[143].

CONSIDERACIONES FINALES

En resumen, el hipocrecimiento armónico con base genética puede ser debido a una deficiencia de GH, aislada

o combinada con deficiencia(s) adicionales de otras hormonas hipofisarias causadas por defectos en genes codificantes de factores de transcripción hipofisarios; a una resistencia a la acción de la misma, por anomalías del receptor de GH o por anomalías posreceptor que pueden incluir: *a)* anomalías del gen de IGF-I, resultantes en deficiencia de IGF-I, o *b)* resistencia a la acción de IGF-I, bien por anomalías en el receptor de IGF-I, o por otras alteraciones genéticas todavía por identificar que afecten de forma indirecta a la regulación del eje de señalización de GH-IGF-I.

Existen, además, genes reguladores del crecimiento que son dependientes de la dosis y que presentan sistemas de control por impronta gamética, cuyo defecto puede generar trastornos del crecimiento de origen prenatal por haploinsuficiencia. Asimismo, se han identificado genes reguladores del crecimiento en los cromosomas sexuales, cuyos mecanismos de acción y función especifica están todavía por determinar.

La prevalencia de los defectos genéticos en el eje GH-IGF-I, tanto en la deficiencia aislada o combinada de GH, como en la resistencia a GH y/o IGF-1, empieza a descifrarse gracias a los avances en las técnicas moleculares en los últimos años. Los resultados de un estudio reciente[53], detectaron una prevalencia alta de defectos genéticos (19,5%) en una cohorte de 140 pacientes de origen étnico-geográfico diferente, afectos de DAGH o DCHH. El porcentaje de pacientes en los que se identificaron mutaciones conocidas fue del 31% para aquellos afectados por DCHH y del 10,5% para los afectados por DAGH.

La posibilidad de poder efectuar un diagnóstico genético en los casos de hipocrecimiento armónico prenatal y/o posnatal debidos a alteraciones monogénicas, supone una ayuda considerable para el clínico, permitiéndole no sólo documentar el caso, sino, además, predecir el curso clínico de la enfermedad, proporcionándole información precoz sobre la(s) deficiencia(s) hormonal(es) presente(s). Este hecho es de particular relevancia en los pacientes afectos de deficiencias combinadas de hormonas antehipofisarias, que pueden aparecer secuencialmente durante la infancia y la pubertad, posibilitando, finalmente, un consejo genético apropiado, tanto al paciente como a sus familiares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Salmon WD, Daughaday WH. A hormonally controlled serum factor that stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. J Lab Clin Med 1957; 49: 825-828.
2. Ohlsson C, Isgaard, Törnell J, Nilsson A, Isaksson OGP, Lindahl A. Endocrine regulation of longitudinal bone growth. Acta Pediatr Scand 1993; 82 (Suppl 391): 33-40.
3. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OGP, Andreassen TT, Slootweg MC. Growth hormone and bone. Endocr Rev 1998; 19: 55-79.
4. Argente J, Pérez-Jurado LA, Sotos JF. Molecular basis of pathological growth. J Endocrine Genetics 2000; 1: 179-210.
5. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: Growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. J Pediatr 1994; 125: 29-35.
6. Phillips III JA. Inherited defects in growth hormone synthesis and action. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic basis of inherited disease, 6.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 1989; 1965-1983.
7. Chen EY, Liao YC, Smith DH, Barrera-Saldana HA, Gelinas RE, Seeburg PH. The human growth hormone locus: Nucleotide sequence, biology and evolution. Genomics 1989; 4: 479-497.
8. Hirt H, Kimelman J, Birnbaum MJ, Chen EY, Seeburg PH, Eberhardt NL et al. The human growth hormone gene locus: Structure, evolution and allelic variations. DNA 1987; 6: 59-70.
9. Pezzolo A, Gimelli G, Sposito M, Giussani U, Rossi E, Suffardi O. Definitive assignment of the growth hormone releasing factor gene to 20q11.2. Hum Genet 1994; 93: 213-214.
10. Mayo KE. Structure and expression of growth hormone-releasing hormone (GHRH) genes. En: Müller EE, Cocchi D, Locatelli V, eds. Advances in growth hormone and growth factor research. Pythagora Press, Roma-Milano y Springer-Verlag, Berlín-Heidelberg, 1989; 217-230.
11. Pérez Jurado LA, Phillips III JA, Francke U. Exclusion of growth hormone-releasing hormone gene mutations in familial isolated growth hormone deficiency by linkage and single strand conformation analysis. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 622-628.
12. Hesse V, Leonhardt S, Stobbe H, Päffle R. A GHRH gene mutation as cause of familial growth hormone deficiency? Ped Res 2001; 49 (Suppl): 35A.
13. Naylor SLA, Sakaguchi AY, Shen L, Bell GL, Rutter WJ, Shows TB. Polymorphic human somatostatin gen is located on chromosome 3. Proc Natl Acad Sci (USA) 1983; 80: 2686-2689.
14. Benoit R, Esch F, Benneth HPJ, Ling N, Ravazzola M, Orci L et al. Processing of prosomatostatin. Metabolism 1990; 39 (Supl 2): 22-25.
15. Mayo KE. Molecular cloning and expression of a pituitary-specific receptor for the growth hormone-releasing hormone. Mol Endocrinol 1992; 6: 1733-1744.
16. Gaylinn BD, Von Kap-Herr C, Golden W, Thorner MO. Assignment of the human growth hormone-releasing hormone receptor gene (GHRHR) to 7p14 by *in situ* hybridization. Genomics 1994; 19: 193-195.
17. Lin SC, Lin CR, Gukovsky I, Lusis AJ, Sawchenko PE, Rosenfeld MG. Molecular basis of the little mouse phenotype and implications for cell type-specific growth. Nature 1993; 364: 208-213.
18. Wajnrajch MP, Gertner JM, Harbison MD, Chua SC, Leibel RL. Nonsense mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor causes growth failure analogous to the little (lit) mouse. Nat Genet 1996; 12: 88-90.
19. Salvatori R, Hayashida CY, Aguiar-Oliveira MH, Phillips JA 3rd, Souza AH, Gondo RG et al. Familial dwarfism due to a novel mutation of the growth hormone-releasing hormone receptor gene. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 917-923.
20. Salvatori R, Fan X, Phillips JA 3rd, Prince M, Levine MA. Isolated growth hormone (GH) deficiency due to compound heterozygosity for two new mutations in the GH-releasing hormone receptor gene. Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 54: 681-687.
21. Salvatori R, Fan X, Espigares-Martin R, Martin De Lara I, Freeman KL, Plotnick L et al. Three new mutations in the gene for the growth hormone (GH)-releasing hormone receptor in familial isolated GH deficiency type IB. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 273-279.
22. Mullis PE, Akinci A, Kanaka C, Brook CG. Prevalence of human growth hormone-1 gene deletions among patients with

isolated growth hormone deficiency from different populations. Ped Res 1992; 31: 532-534.

23. Cogan JD, Phillips III JA, Sakati NA, Frisch H, Schoeber E, Milner D. Heterogeneous growth hormone (GH) gene mutations in familial GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 1224-1228.

24. Leiberman E, Pesler D, Parvari R, Elbedour K, Abdul-Latif H, Brown MR et al. Short stature in carriers of recessive mutation causing familial isolated growth hormone deficiency. Am J Med Genet 2000; 90: 188-192.

25. Abdul-Latif H, Leiberman E, Brown MR, Carmi R, Parks JS. Growth hormone deficiency type IB caused by criptic splicing of the GH-1 gene. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13: 21-28.

26. Cogan JD, Phillips JA 3rd, Sakati NA, Frisch H, Schoeber E, Milner D, Heterogeneous growth hormone (GH) gene mutations in familial GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 1224-1228.

27. Binder G, Wollmann H, Blum W, Ranke MB. Severe isolated growth hormone deficiency: Heterozygous donor splice site mutation of the GH-1 gene with skipping of the third exon. Horm Res 1994; 41: 78.

28. Pérez-Jurado LA, Miller-Davis S, Phillips III JA, Argente J, Francke U. Mutations at intron 3 of the growth hormone (GH)-1 gene cause autosomal dominant isolated GH deficiency. Horm Res 1994; 41: 79.

29. Cogan JD, Prince MA, Lekhaula S, Bundey S, Futrakul A, McCarthy EM et al. A novel mechanism of aberrant pre mRNA splicing in humans. Hum Mol Genet 1997; 6: 909-912.

30. McCarthy EM, Phillips III JA. Characterization of an intron splice enhancer that regulates alternative splicing of human GH pre-mRNA. Hum Mol Genet 1998; 7: 1491-1496.

31. Binder G, Keller E, Mix M, Massa GG, Stokvis-Brantsma WH, Wit JM et al. Isolated GH deficiency with dominant inheritance: New mutations, new insights. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:3877-3881.

32. Deladoey J, Stocker P, Mullis PE. Autosomal dominant GH deficiency due to an Arg 183His GH-1 gene mutation: Clinical and molecular evidence of impaired regulated GH secretion. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3941-3947.

33. Fleisher TA, White RM, Broder S, Nissley SP, Blaese RM, Mulvihill JJ et al. X-linked hypogammaglobulinemia and isolate growth hormone deficiency. N Engl J Med 1980; 302: 1429-1434.

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

35. Rapaport R, Oleske J, Ahdieh H, Solomon S, Delfaus S. Suppresion of immune function in growth hormone deficient children during treatment with human growth hormone. J Pediatr 1993; 109: 434-439.

36. Ogata T, Petit C, Rappold G, Matsuo N, Matsumoto T, Goodfellow P. Chromosomal localization of (a) pseudoautosomal growth gene(s). J Med Genet 1992; 29: 624-628.

37. Duriez B, Duquesnoy P, Dastot F, Bougnères P, Amselem S, Goossens M. An exon-skipping mutation in the btk gene of a patient with X-linked agammaglobulinemia and isolated growth hormone deficiency. FEBS Lett 1994; 346: 165-170.

38. Abo K, Nishio H, Lee MJ, Tsuzuki D, Takahashi T, Yoshida S et al. A novel single basepair insertion in exon 6 of the Bruton's tyrosine kinase (Btk) gene from a Japanese X-linked agammaglobulinemia patient with growth hormone insufficiency. Hum Mutat 1998; 11: 336.

39. Yokohama Y, Narahara K, Tsuji K, Moriwake T, Kanzaki S, Murakami M et al. Growth hormone deficiency and empty sella syndrome in a boy with dup(X)(q13.3-q21.2). Am J Med Genet 1992;42: 660-664.

40. Bodner M, Castrillo JL, Theill L, Deernick T, Ellisman M, Karin M. The pituitary-specific transcription factor GHF-1 is a homeobox-containing protein. Cell 1988; 55: 508-518.

41. Ingraham HA, Chen R, Mangalam HJ, Elsholtz HP, Flynn SE, Lin CR et al. A tissue-specific transcription factor containing a homeodomain specifies a pituitary phenotype. Cell 1988; 55: 519-529.

42. Ohta K, Nobukuni Y, Mitsubuchi H, Ohta T, Tohma T, Jinno Y et al. Characterization of the gene encoding human pituitary-specific transcription factor, Pit-1. Gene 1992; 122: 387-388.

43. Pfäffle RW, DiMattia GE, Parks JS, Brown MR, Wit JM, Jansen M et al. Mutation of the POU-specific domain of Pit-1 and hypopituitarism without pituitary hypoplasia. Science 1992; 257: 1118-1121.

44. Tatsumi K, Miyai K, Notomi T, Kaibe K, Amino N, Mizuno Y et al. Cretinism with combined hormone deficiency caused by a mutation in the Pit-1 gene. Nature Genet 1992; 1: 56-58.

45. Irie Y, Tatsumi K, Ogawa M, Kamijo T, Preeyasombat C, Suprasongsin C et al. Novel E250X mutation of the PIT1 gene in a patient with combined pituitary hormone deficiency. Endocr J 1995; 42: 351-354.

46. Radowick S, Nations M, Du Y, Berg LA, Weintraub BD, Wondirsford FE. A mutation in the POU-homeodomain of Pit-1 responsible for combined pituitary hormone deficiency. Science 1992; 257: 1115-1118.

47. Okamoto N, Wada Y, Ida S, Koga R, Ozono K, Chiyo H et al. Monoallelic expression of normal mRNA in the PIT1 mutation heterozygotes with normal phenotype and biallelic expression in the abnormal phenotype. Hum Mol Genet 1994; 3: 1565-1568.

48. Pfäffle RW, Kim C, Blankenstein O, Kentrup H. GH transcription factors. J Ped Endocrinol Metab 1999; 12: 311-317.

49. Sornson MW, Wu W, Dasen JS, Flynn SE, Norman DJ, O'Connell SM et al. Pituitary lineage determination by the Prophet of Pit-1 homeodomain factor defective in Ames dwarfism. Nature 1996; 384: 327-333.

50. Osorio MG, Kopp P, Marui S, Latronico AC, Mendonca BB, Arnhold IJ. Combined pituitary hormone deficiency caused by a novel mutation of a highly conserved residue (F88S) in the homeodomain of PROP-1. J Clin Endocrinol Metab 85: 2779-2785.

51. Wu W, Cogan JD, Pfäffle RW, Dasen JS, Frisch H, O'Connell MO et al. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. Nat Genet 1998; 18: 147-149.

52. Cogan JD, Wu W, Phillips III JA, Ivo JPA, Agapito A, Fofanova OV et al. The Prop1 2-Base pair deletion is a common cause of combined pituitary hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3346-3349.

53. Pfäffle R, Stobbe H, Parks JS, Blum WF. The prevalence of GH-related gene defects in severe isolated and combined growth hormone deficiency. Ped Res 2001; 49 (Suppl): 34A.

54. Sloop KW, Showalter AD, Von Kap-Herr C, Pettenati MJ, Rhodes SJ. Analysis of the human LHX3 neuroendocrine transcription factor gene and mapping to the subtelomeric region of chromosome 9. Gene 2000; 245: 237-243.

55. Netchine I, Sobrier ML, Krude H, Schnabel D, Maghnie M, Marcos E et al. Mutations in LHX3 result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. Nat Genet 2000; 25: 182-186.

56. Sloop KW, Parker GE, Hanna KR, Wright HA, Rhodes SJ. LHX3 transcription factor mutations associated with combined pituitary hormone deficiency impair the activation of pituitary target genes. Gene 2001 265: 61-69.

57. Sheng HZ, Zhadanov AB, Mosinger B Jr, Fujii T, Bertuzzi S, Grinberg A et al. Specification of pituitary cell lineages by the LIM homeobox gene Lhx3. Science 1996; 272: 1004-1007.

58. Machinis K, Pantel J, Netchine I, Leger J, Camand OJA, Sobrier ML et al. Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the LIM homeobox LHX4. Am J Hum Genet 2001; 69: 961-968.

59. Brown SA, Warburton D, Brown LY, Yu C, Roeder ER, Stengel-Rutkowsky S et al. Holoprosencephaly due to mutations in ZIC2, a homologue od drosophila odd-paired. Nat Genet 1998; 20: 180-183.

60. Roessler E, Belloni E, Gaudenz K, Jay P, Berta P, Scherer SW et al. Mutations in the human Sonic Hedgehog gene cause holoprosencephaly. Nat Genet 1996; 14: 357-360.

61. Orioli IM, Castilla EE, Ming JE, Nazer J, Burle De Aguiar MJ et al. Identification of novel mutations in SHH and ZIC2 in a South American (ECLAMC) population with holoprosencephaly. Hum Genet 2001; 109: 1-6.

62. Moog U, De Die-Smulders CE, Schrander-Stumpel CT, Engelen JJ, Hamers AJ, Frints S et al. Holoprosencephaly: The Maastricht experience. Genet Couns 2001; 12: 287-298.

63. Sadeghi-Nejad A, Senoir B. Autosomal transmission of isolated GH deficiency in iris-dental dysplasia. J Pediatr 1974; 85: 644-648.

64. Semina EV, Reiter R, Leysens NJ, Alward WLM, Small KW, Datson NA et al. Cloning and characterization of a novel bicoid-related homeobox transcription factor gene, RIEG, involved in Rieger syndrome. Nat Genet 1996; 14: 392-399.

65. Phillips JC, Del Bono EA, Haines JL, Pralea AM, Cohen JS, Greff LJ et al. A second locus for Rieger syndrome maps to chromosome 13q14. Am J Hum Genet 1996; 59: 613-619.

66. Dattani MT, Martínez-Barbera JP, Thomas PQ, Brickman JM, Gupta R, Mårtensson IL et al. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. Nat Genet 1998; 19: 125-133.

67. Thomas PQ, Dattani MT, Brickman JM, McNay D, Warne G, Zacharin M et al. Heterozygous HESX1 mutations associated with isolated congenital pituitary hypoplasia and septo-optic dysplasia Hum Mol Genet 2001; 10: 39-45.

68. Scherer SW, Poorkaj P, Massa H, Soder S, Allen T, Nunes M et al. Physical mapping of the split hand/split foot locus on chromosome 7 and implication in syndromic ectrodactyly. Hum Mol Genet 1994; 3: 1345-1354.

69. O'Quinn JR, Hennekam RC, Jorde LB, Bamshad M. Syndromic ectrodactyly with severe limb, ectodermal, urogenital, and palatal defects maps to chromosome 19. Am J Hum Genet 1997; 61 (Suppl): A289.

70. Van Bokhoven H, Hamel BC, Bamshad M, Sangiorgi E, Guerreri F, Duijf PH et al. p63 gene mutations in EEC syndrome, limb-mammary syndrome, and isolated split hand-split foot malformation suggest a genotype-phenotype correlation. Am J Hum Genet 2001; 69: 481-492.

71. Wajnrajch MP, Gertner JM, Huma Z, Popovic J, Lin K, Verlander PC et al. Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. Pediatrics 2001; 107: 744-754.

72. Joenje H, Oostra AB, Wijker M, Di Summa FM, Van Berkel CG, Rooimans MA et al. Evidence for at least eight Fanconi anemia genes. Am J Hum Genet 1997; 61: 940-944.

73. Buchwald M. Complementations groups: One or more per gene? Nat Genet 1995; 11: 228-230.

74. Lo Ten Foe JR, Rooimans MA, Bosnoyan-Collins L, Alon N, Wijker M, Parker L et al. Expression cloning of a cDNA for the major Fanconi anaemia gene, FAA. Nat Genet 1996; 14: 320-323.

75. Strathdee CA, Gavish H, Shannon WR, Buchwald M. Cloning of cDNAs for Fanconi's anaemia by functional complementation. Nature 1992; 356: 763-767.

76. Winter JP, Waisfisz Q, Rooimans MA, Van Berkel CGM, Bosnoyan-Collins L, Alon N et al. The Fanconi anaemia group G gene FANCG is identical with XRCC9. Nat Gent 1998; 20: 281-283.

77. Nakanishi K, Moran A, Hays T, Kuang Y, Fox E, Garneau D et al. Functional analysis of patien-derived mutations in the Fanconi anemia gene, FANCG/XRCC9. Exp Hematol 2001; 29: 842-849.

78. Whitney M, Thayer M, Reifsteck C, Olson S, Smith L, Jakobs PM et al. Microcell mediated chromosome transfer maps the Fanconi anaemia group D gene to chromosome 3p. Nature Genet 1995; 11: 341-343.

79. Ellis NA, Groden J, Ye TZ, Straughen J, Lennon DJ, Ciocci S et al. The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. Cell 1995; 83: 655-666.

80. Pasteris NG, Cadle A, Logie LJ, Porteous ME, Schwartz CE, Stevenson RE et al. Isolation and characterization of the faciogenital dysplasia (Aarskog-Scott syndrome) gene: A putative Rho/Rac guanine nucleotide exchange factor. Cell 1994; 79: 669-678.

81. Gorski JL, Estrada L, Hu C, Liu Z. Skeletal-specific expression of Fgd1 during bone formation and skeletal defects in faciogenital dysplasia (FGDY; Aarskog syndrome). Dev Dyn 2000; 218: 573-586.

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

83. Laron Z, Pertzelan A, Karp M. Pituitary dwarfism with high serum levels of growth hormone. Isr J Med Sci 1968; 4: 883-894.

84. Daughaday WH, Laron Z, Pertzelan A, Heins JN. Defective sulfation factor generation: A possible etiological link in dwarfism. Trans Assoc Am Phys 1969; 82: 129-138.

85. Laron Z, Pertzelan A, Karp M, Kowadlo-Silbergeld A, Daughaday WH. Administration of growth hormone to patients with familial dwarfism with high plasma immunoreactive growth hormone. Measurement of sulfation factor, metabolic, and linear growth responses. J Clin Endocrinol Metab 1971; 33: 332-342.

86. Eshet R, Laron Z, Pertzelan A, Dintzman M. Defect of human growth hormone in the liver of two patients with Laron type dwarfism. Isr J Med Sci 1984; 20: 8-11.

87. Leung DW, Spencer SA, Cachianes G, Hammonds RG, Collins C, Henzel WJ et al. Growth hormone receptor and serum binding protein: Purification, cloning and expression. Nature 1987; 330: 537-543.

88. Godowski PJ, Leung DW, Meacham LR, Galgani JP, Hellmiss R, Keret R et al. Characterization of the human growth hormone receptor gene and demonstration of a partial gene deletion in two patients with Laron type dwarfism. Proc Natl Acad Sci (USA) 1989; 86: 8083-8087.

89. Laron Z, Blum W, Chatelain P, Ranke M, Rosenfeld R, Savage M et al. Classification of growth hormone insensitivity syndrome. J Pediatr 1993; 122: 241.

90. Pertzelan A, Adam A, Laron Z. Genetic aspects of pituitary dwarfism due to absence of biological activity of growth hormone. Isr J Med Sci 1968; 4: 895-900.

91. Rosenbloom AL, Guevara-Aguirre J. Lessons from the genetics of Laron Syndrome. Trends Endocrinol Metab 1998; 9: 276-282.

92. Laron Z. Prismatic cases: Laron Syndrome (primary growth hormone resistance). From patient to laboratory to patient. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 1526-1531.

93. Laron Z, Lilos P, Klinger B. Growth curves for Laron syndrome. Arch Dis Child 1993; 68: 768-770.

94. Barton DE, Foellmer BE, Woods WI, Francke U. Chromosome mapping of the growth hormone receptor gene in man and mouse. Cytogenet Cell Genet 1989; 50: 137-141.

95. Argetsinger LS, Campbell GS, Yang X, Witthuhn BA, Silvennoinen O, Ihle JN et al. Identification of JAK2 as a growth hormone receptor-associated tyrosine kinase. Cell 1993; 74: 237-244.

96. Horseman NS. Famine to feast – growth hormone and prolactin signal transducers. Endocrinology 1994; 135: 1289-1291.

97. Daughaday WH. Are there direct, non-IGF-I-mediated effects of hGH? in Lessons from Laron Syndrome (LS) 1966-1992. En: Laron Z, Parks JS, eds. Pediatric and Adolescent Endocrinology, vol. 24. Basel-Nueva York: Karger, 1993; 338-345.

98. Kelly PA, Goujon L, Sotiropoulos A, Dinerstein H, Esposito N, Edery M et al. The GH receptor and signal transduction. Horm Res 1994; 42: 133-139.

99. Amselem S, Sobrier M-L, Dastot F, Duquesnoy P, Duriez B, Goossens M. Molecular basis of inherited growth hormone resistance in childhood. En: Ross RJM, Savage MO, eds. Growth hormone resistance. Balliere's Clin Endocrinol Metab Int Practice Res 1996; 10: 353-369.

100. Amselem S, Sobrier ML, Duquesnoy P, Rappaport R, Postel-Vinay MS, Gourmelen M et al. Recurrent nonsense mutations in the growth hormone receptor from patients with Laron dwarfism. J Clin Invest 1991; 87: 1098-1102.

101. Sobrier ML, Dastot F, Duquesnoy P, Kandemir N, Yordam N, Goossens M et al. Nine novel growth hormone receptor gene mutations in patients with Laron syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 435-437.

102. Berg MA, Peoples R, Pérez-Jurado L, Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL, Laron Z et al. Receptor mutations and haplotypes in growth hormone receptor deficiency: A global survey and identification of the Ecuadorean E180 splice mutation in an oriental Jewish patient. Acta Paediatr 1994; Suppl 399: 112-114.

103. Amselem S, Duquesnoy P, Duriez B, Dastot F, Sobrier ML, Valleix, S. Spectrum of growth hormone receptor mutations and associated haplotypes in Laron syndrome. Hum Molec Genet 1993; 2: 355-359.

104. Counts DR, Cutler GB. Growth hormone insensitivity syndrome due to point deletion and frame shift in the growth hormone receptor. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 1978-1981.

105. Berg MA, Argente J, Chernausek S, Gracia R, Guevara-Aguirre J, Hopp M et al. Diverse growth hormone receptor gene mutations in Laron syndrome. Am J Hum Genet 1993; 52: 998-1005.

106. Berg MA, Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL, Rosenfeld RG, Francke U. Mutation creating a new splice site in the growth hormone receptor genes of 37 Ecuadorean patients with Laron syndrome. Hum Mutation 1992; 1: 124-134.

107. Silbergeld A, Dastot F, Klinger B, Kanety H, Eshet R, Amselem S et al. Intronic mutation in the growth hormone (GH) receptor gene from a girl with Laron Syndrome and extremely high serum GH binding protein: Extended phenotypic study in a very large pedigree. J Pediatr Endocrinol Metab 1997; 10: 265-274.

108. Woods KA, Fraser NC, Postel-Vinay MC, Dusquenoy P, Savage MO, Clark AJL. A homozygous splice site mutation affecting the intracellular domain of the growth hormone (GH) receptor resulting in Laron syndrome with elevated GH-binding protein. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 1686-1690.

109. Duquesnoy P, Sobrier ML, Duriez B, Dastot F, Buchanan CR, Savage MO et al. A single amino acid substitution in the exoplasmic domain of the human growth hormone (GH) receptor confers familial GH resistance (Laron syndrome) with positive GH-binding activity by abolishing receptor homodimerization. EMBO J 1994; 13: 1386-1395.

110. Kou K, Lajara R, Rotwein P. Amino acid substitutions in the intracellular part of the growth hormone receptor in a patient with the Laron syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 54-59.

111. Ayling RM, Ross R, Towner P, Von Laue S, Finidori J, Moutoussamy S et al. A dominant-negative mutation of the growth hormone receptor causes familial short stature. Nature Genet 1997; 16: 13-14.

112. Iida K, Takahashi Y, Kaji H, Nose O, Okimura Y, Abe H et al. Growth hormone (GH) insensitivity syndrome with high serum GH-binding protein levels caused by a heterozygous splice site mutation of the GH receptor gene producing a lack of intracellular domain. J Clin Endocr Metab 1998; 83: 531-537.

113. Kaji H, Nose O, Tajiri H, Takahashi Y, Iida K, Takahashi T et al. Novel compound heterozygous mutations of growth hormone (GH) receptor gene in a patient with GH insensitivity syndrome. J Clin Endocr Metab 1997; 82: 3705-3709.

114. Goddard AD, Covello R, Luoh S-M, Clackson T, Attie KM, Gesundheit N et al. Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. N Engl J Med 1995; 333: 1093-1098.

115. Sanchez JE, Perera E, Baumbach L, Cleveland WW. Growth hormone receptor mutations in children with idiopathic short stature. J Clin Endocr Metab 1998; 83: 4079-4083.

116. Wojcik J, Berg MA, Esposito N, Geffner ME, Sakati N, Reiter EO et al. Four contiguous amino acid substitutions, identified in patients with Laron syndrome, differently affect the binding affinity and intracellular trafficking of the growth hormone receptor. J Clin Endocr Metab 1998; 83: 4481-4489.

117. Baumbach L, Schiavi A, Bartlett R, Perera E, Day J, Brown MR et al. Clinical, biochemical, and molecular investigations of a genetic isolate of growth hormone insensitivity (Laron's syndrome). J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 444-451.

118. Daughaday WH, Trivedi B. Absence of serum growth hormone binding protein in patients with growth hormone receptor deficiency (Laron dwarfism). Proc Natl Acad Sci (USA) 1987; 84: 4636-4640.

119. Baumann G, Shaw MA, Winter RJ. Absence of plasma growth hormone-binding protein in Laron-type dwarfism. J Clin Endocrinol Metab 1987; 65: 814-816.

120. Silbergeld A, Keret R, Selman-Almonte A, Klinger B, Laron Z. Serum growth hormone binding protein in Laron syndrome patients and their relatives. En: Laron Z, Parks JS, eds. Lessons from Laron syndrome (LS) 1966-1992. Pediatric and Adolescent Endocrinology, vol. 24. Basel-Nueva York: Karger, 1993; 153-159.

121. Laron Z, Klinger B, Erster B, Silbergeld A. Serum GH binding protein activity identifies the heterozygous carriers for Laron type dwarfism. Acta Endocrinol 1989; 121: 603-608.

122. Laron Z, Klinger B, Eshet R, Kaneti H, Karasik A, Silbergeld A. Laron syndrome due to a post-receptor defect: response to IGF-I treatment. Isr J Med Sci 1993; 29: 757-763.

123. Rosenbloom AL, Guevara-Aguirre J, Rosenfeld RG, Fielder PJ. Is there heterozygote expression of growth hormone receptor deficiency? Acta Paediatr 1994; Suppl 399: 125-127.

124. Attie KM, Carlsson LMS, Rundle AC, Sherman BM for the National Cooperative Growth Study. Evidence for partial growth hormone insensitivity among patients with idiopathic short stature. J Pediatr 1995; 127: 244-250.

125. Goddard AD, Covello R, Luoh SM, Clackson T, Attie KM, Gesundheit N et al. Mutations of the growth hormone recep-

tor in children with idiopathic short stature. N Engl J Med 1995; 333: 1093-1098.

126. Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO, Clark AJL. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. N Engl J Med 1996; 335: 1363-1367.

127. Merimee TJ, Laron Z. The pygmy. En: Merimee TJ, Laron Z, eds. Growth hormone, IGF-I and growth: New views of old concepts. London-Tel Aviv: Freund Publishing House Ltd., 1996; 217-240.

128. Bierich JR, Moeller H, Ranke MB, Rosenfeld RG. Pseudopituitary dwarfism due to resistance to somatomedin: A new syndrome. Eur J Pediatr 1984; 142: 186-188.

129. Momoi T, Yamanaka C, Kobayashi M, Haruta T, Sasaki H, Yorifuji T et al. Short stature with normal growth hormone and elevated IGF-I. Eur J Pediatr 1992; 151: 321-325.

130. Rappold GA. The pseudoautosomal regions of the human sex chromosomes. Hum Genet 1993; 92: 315-324.

131. Ellison JW, Wardak Z, Young MF, Gheron Robey P, Laig-Webster M, Chiong W. PHOG: A candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome. Hum Mol Genet 1997; 6: 1341-1347.

132. Rao E, Weiss B, Takami M, Rump A, Niesler B, Mertz A et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. Nature Genet 1997; 16: 54-62.

133. Salo P, Kääriäinen H, Page DC, De la Chapelle A. Deletion mapping of stature determinants on the long arm of the Y chromosome. Hum Genet 1995; 95: 283-286.

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

135. Rousseaux-Prevost R, Rigot JM, Delobel B, Lesur P, Collier F, Croquette MF et al. Molecular mapping of Yq deletion in a patient with normal stature. Hum Genet 1996; 98: 505-507.

136. Spranger S, Kirsch S, Mertz A, Schiebel K, Tariverdian G, Rappold GA. Molecular studies of an X;Y translocation chromosome in a woman with deletion of the pseudoautosomal region but normal height. Clin Genet 1997; 51: 346-350.

137. Midro AT, Debek K, Sawicka A, Marcinkiewicz D, Rogowska M. Second observation of Silver-Russel (sic) syndrome in a carrier of a reciprocal translocation with one breakpoint at site 17q25. Clin Genet 1993; 44: 53-55.

138. Spence JE, Perciaccante RG, Greig GM, Willard HF, Ledbetter DH, Hejtmancik JF et al. Uniparental disomy as a mechanism for human genetic disease. Am J Hum Genet 1988; 42: 217-226.

139. Kotzot D, Schmitt S, Bernasconi F, Robinson WP, Lurie IW, Ilyina H et al. Uniparental disomy 7 in Silver-Russell syndrome and primordial growth retardation. Hum Molec Genet 1995; 4: 583-587.

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

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

142. Miyoshi N, Kuroiwa Y, Kohda T, Shitara H, Yonekawa H, Kawabe T et al. Identification of the Meg1/Grb10 imprinted gene on mouse proximal chromosome 11, a candidate for the Silver-Russell syndrome gene. Proc Natl Acad Sci 1998; 95: 1102-1107.

143. He W, Rose DW, Olefsky JM, Gustafson TA. Grb10 interacts differentially with the insulin receptor, insulin-like growth factor I receptor, and epidermal growth factor receptor via the Grb10 Src homology 2 (SH2) domain and a second novel domain located between the pleckstrin homology and SH2 domains. J Biol Chem 1998; 273: 6860-6867.

Diagnostic and therapeutic aspects of GH deficiency (GHD) in the transition period

G. Aimaretti, C. Baffoni, G. Corneli, S. Rovere, D. Gaia, V. Gasco, L. Ausiello, S. Grottoli y E. Ghigo

Division of Endocrinology and Metabolism. Department of Internal Medicine. University of Turin. Italia.

(An Esp Pediatr 2002; 56 [Supl 4]: 101-105)

INTRODUCTION

Until the recognition of the impact of GH Deficiency (GHD) in adulthood, GH replacement therapy in children with GHD was discontinued at final height[1]. Now it is widely accepted that adults with GH deficiency (GHD) have impaired health, which improves with GH replacement[2-6].

Adult GHD syndrome is associated with changes in body composition, including increased fat mass, a possible reduction in bone mass, adverse changes in the blood lipid profile and cardiac function, reduced energy levels and reduced psychosocial well-being[2-10]. The diagnosis of GHD in adulthood is generally done in patients who have acquired GHD from pituitary or hypothalamic disease, or its treatment, in adult life[4-6]. GH therapy in adults has therefore been started with the long-term aim of reducing cardiovascular and osteoporotic risk, and the short-term aim of improving quality of life[2,3,8-10]. In fact it has been shown that these therapeutic end-points should be reached with an optimal rhGH replacement and now in many European countries and in US, GH therapy is allowed by the Ministries of Health.

The considerable number of children who undergone GH therapy for classical and non classical GH deficiency implies the problem of considering who, when and how should continue the treatment in adulthood[11-15]. It is well known that, GH secretion physiologically declines after puberty[16,17]. Some children with less severe form of GHD may have adequate GH secretion in adulthood and will not suffer adverse consequences from the discontinuation of GH replacement therapy[13]. A percentage of children will, however, remains severely GH deficient in adulthood if treatment is discontinued[12,14,18]. Children with GHD are therefore at risk of being withdrawn from potentially beneficial GH replacement therapy on reaching final height.

Aim of the present paper is to answer the following questions regarding the transition adolescent:

1. Are there consequences of withdrawing GH replacement in childhood-onset GHD at final height?

2. Does restarting GH replacement modify these consequences?

3. Should the diagnosis of GHD be reconfirmed in adulthood? If yes, how?

4. When retesting should be performed?

5. How persistent severe GHD should be treated in the transition adolescence?

ARE THERE CONSEQUENCES OF WITHDRAWING GH REPLACEMENT IN CHILDHOOD-ONSET GHD (CO-GHD) AT FINAL HEIGHT?

GH secretion increases markedly during puberty and thereafter continues to decline throughout the adult life[16]. Thus, when considering to achieve physiological replacement, the GH doses used in children should be typically much higher than those used in adults. This whenever children diagnosed as having GHD fulfil the criteria for the diagnosis of GHD on reaching adulthood. GHD in children is typically defined by the lack of GH response to two classical provocative tests (usually GH peak below 7-10 μg/L after ITT, arginine, glucagon, clonidine, levodopa)[19], while definition of severe GHD in adulthood has generally been based on a peak GH response to single ITT of less than 3 μg/L[4].

As expected there is already evidence that stopping GH replacement has consequences in the transition adolescent and the young adult with persistent severe GHD. The withdrawal of GH replacement in patients with CO-GHD after adolescence can result significant decreases in muscle mass and strength, and increases in bodyweight and fat mass[11,13,20]. Other studies show that young adults who have discontinued GH replacement therapy are disadvantaged in terms of body composition, cardiovascular and psychometric parameters when compared with their healthy peers[21]. In fact, 1 year after rhGH discontinuation, besides decrease in lean mass and increase in body fat increased, there was a decrease in left ventricular mass index, cardiac index and exercise capacity (more marked among the hypophysectomised patients) as well as in total peripheral resistance was increased.

Moreover, studies of adults with GHD (of either childhood or adult onset) have demonstrated relatively reduced bone mass and bone mineral density (BMD), as assessed by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), in comparison with matched healthy control populations[22]. Thus, premature discontinuation of GH in adolescents likely favours a failure to attain the genetic potential for peak bone mass (PBM)[23]. In fact, the most rapid increase in bone mineral content (BMC) occurs during puberty in most trabecular sites, but BMC continues to increase into the middle of the third decade of life, as does skeletal muscle mass[24]. After discontinuation of GH replacement upon final height, the risk of osteoporotic fractures later in life would be therefore increased though following GH discontinuation, BMD has been reported to increase any way despite adverse changes in body composition and cardiovascular function[24].

There is little doubt that GH increases bone size and hence BMC and this too may influence the likelihood of fracture[24]. Moreover, adults with GHD do have an increased fracture risk[25]. Bone mineralization and volume is a function of various factors, including genetics, diet, physical activity, gender and complex interactions between endocrine factors, including sex steroids, cortisol and peptide growth factors[24]. The role of GH in determining peak bone mass, vBMD and the long-term consequences of a relative deficit of GH in early adult life will be clarified by further studies.

DOES RESTARTING GH REPLACEMENT MODIFY THESE CONSEQUENCES?

Based on the foregoing, there is evidence that discontinuation of GH replacement therapy after adolescence can have adverse consequences but some of these consequences could be counteracted by re-starting GH replacement in adulthood.

Marked differences in term of quality of life, lower body mass index, lower waist/hip (W/H) ratios, a lower lean body mass and lower serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) have been shown between patients with CO- and adulthood- onset (AO) GHD[26]. Under GH replacement there were significant improvements in body composition (increased lean body mass and decreased fat mass) in both groups in response to GH replacement therapy, accompanied by normalisation of levels of IGF-1and IGF-binding protein-3 (IGFBP-3)[26]. Thus, re-introduction of GH replacement therapy in adulthood is beneficial for patients with CO severe GHD who discontinued therapy at final height[27].

SHOULD THE DIAGNOSIS OF GHD BE RECONFIRMED IN ADULTHOOD? IF YES, HOW?

Several studies have shown that when patients with CO-GHD are retested at final height, some are found to retest positively for GHD, while others produce a normal GH-response[11-15,18,28,29]. To a large extent this may reflect the criteria that were applied in the original diagnosis. GH replacement therapy is offered only to children with classical GHD by some clinicians, while others prefer extending treatment to children with non classical GHD[19]. Classical GHD had been defined as total or partial failure to respond to two classical provocative tests[19]. However, later on it has been demonstrated that short children with normal response to provocative tests may show insufficient 24 h GH secretion (so called GH neurosecretory dysfunction-GHNSD) and this cohort of patients benefit from GH therapy[19,30,31]. More recently, it has been recognised that even short children with normal GH secretion but low-normal IGF-I levels would benefit from GH treatment[19]. This extensive concept of GH insufficiency in childhood coupled with the assumption that only severe GHD needs GH replacement in adulthood. Thus, all patients with CO-GHD are at risk for persistent GHD in adulthood but it is clear that the diagnosis must be confirmed by retesting upon reaching final height, though there are some potential exceptions to this rule[4,11,13,19].

Patients with childhood-onset multiple hypopituitarism very likely remain GH deficient in adulthood; theoretically they too should undergo provocative tests to confirm the severe GHD to be replaced also in adulthood[18]. However, when GHD is part of multiple hypopituitarism persistence of low IGF-I after appropriate discontinuation of GH replacement therapy may be considered sufficient evidence to confirm the presence of severe GHD, which needs GH replacement therapy throughout life. We have found that 85% of patients with childhood-onset multiple hypopituitarism including severe GHD (confirmed by provocative retesting in adolescence) have IGF-I levels persistently below the age-related normal limits (personal data unpublished). These adolescents could be treated as severe GHD in adulthood based on low IGF-I levels only. On the other hand, it is clear that normal IGF-I levels do not rule out the presence of severe GHD and therefore patients with multiple hypopituitarism but normal IGF-I levels must be studied by provocative tests (personal data unpublished).

Whenever provocative tests have to be used, the question is how to test the adolescent? Following the consensus guidelines of the GH Research Society, within the appropriate clinical context severe GHD in adulthood has to be shown biochemically by provocative testing[4,19]. In fact, the measurement of IGF-I and/or IGFBP-3 levels as well as the evaluation of spontaneous 24 h GH secretion does not clearly distinguish between normal and GHD adults[4,5,7]. IGF-I measurement, however, remains the first step in the diagnostic screening.

Among provocative stimuli, ITT has been proposed as golden standard and GHRH + arginine as the most promising alternative[4-6,33-34]. The reproducibility of the GH response to ITT in normal subjects has been questioned by some authors[35] and ITT is at risk for inducing seizures and

severe cardiovascular disease[4] which imply contraindication to ITT in patients who underwent neurosurgery as well as in elderly subjects.

GHRH + ARG test is one of the most potent stimuli of GH secretion in childhood as well as in adulthood showing impressive specificity, a good reproducibility and is not dependent on age persisting marked in elderly[4,33,36-37]. GHRH + ARG is as sensitive as ITT for the diagnosis of adult GHD; in fact, there is clear concordance between the two tests, provided that appropriate cut-off limits are assumed: 16.5 and 5 μg/L as 3rd and 9.0 and 3 μg/L as 1st centile limit[34,36].

We recently performed a study that shows the reliability of GHRH + ARG for retesting adolescents who had been treated with rhGH in childhood[18]. We studied the GH response to GHRH + ARG in patients who had been defined as having organic GHD, isolated GHD and the so called GHNSD in childhood. In the GHNSD group no subjects showed impaired GH response. On the other hand, GHD was confirmed in all hypopituitaric patients with organic GHD (severe GHD in 94%) and in approximately 60% of patients who had been classified as isolated idiopathic GHD (severe GHD in 52.1%). All patients with organic and idiopathic GHD in whom GHD was confirmed by retesting with GHRH + ARG also showed impaired response to ITT, indicating that these tests have similar sensitivity. Our study pointed toward a big percentage of persistent GHD (approximately 50% of subjects). This picture, probably does not reflect the real persistence of GHD in adulthood at retesting; in fact, the majority of short children treated for GHD belongs to the so category of non classical GHD and GHNSD. Only multicenter trials of retesting who had been treated with rhGH in childhood will definitely clarify the persistence of GHD in adulthood.

Are there other alternative tests as reliable as ITT and GHRH + ARG? Synthetic GH Secretagogues (GHS) and ghrelin, a natural ligand of the GHS receptor are the most potent stimuli of GH secretion and even synergies with GHRH[38,39]. The GH response to GHS is reproducible though it varies throughout life showing decrease in ageing[40]. Recently it has been provided definitive evidence that testing with GHRH + GHRP is very specific and sensitive test for the diagnosis of adult GHD[41]. This test is as sensitive as ITT, is devoid of side effects and therefore represents another alternative for retesting the transition adolescent too.

When retesting should be performed?

Looking at the papers in literature, it is apparent the mean age for retesting was generally above 20 yr., reflecting the fact that the importance of this issue is a recent clinical problem. If an adolescent is retested positively for GHD at final height, GH replacement should be continued without interruption into adulthood. Our opinion is that it's unclear why the clinician should wait for consequences of GHD to treat the patient with severe GHD, which has been confirmed.

Taking into account evidence that withdrawing GH replacement probably implies consequences[20,21,27], it is now suggested to perform retesting when the patient reach final height, so that patients in whom GHD is confirmed continue appropriate treatment during adolescence toward adulthood.

It has been suggested that retesting is done after appropriate withdraw of GH therapy in order to avoid interference of exogenous GH on the somatotroph responsiveness to provocative stimuli[13,19]. This action is probably limited to short time but it has been suggested that retesting be performed at least three months after stopping rhGH treatment[4,19]. Notice that, however, there is evidence that the GH response to GHRH + ARG is refractory to the negative GH autofeedback action[42]. In patients with multiple pituitary deficits it is recommended that testing with provocative stimuli of GH secretion is performed under optimised replacement of the other endocrine deficits[4,13,19].

How persistent severe GHD should be treated in the transition adolescence?

Guidelines for downward dose titration from a "childhood" to an "adult" dose are lacking.

Several methods have been employed for calculating GH doses, based on body weight, body surface area or by monitoring IGF-I during replacement. In adult GHD, recent studies have tended to titrate the GH dose against IGF-I levels and the clinical response[3,4,7]. Predictably, overweight patients have been shown to receive excessive doses of GH, in terms of the IGF-I response, when their initial dose was based only on body weight. This is of some concern due to the possibility of increased risks of left ventricular hypertrophy and neoplasia with over-treatment, based on observations in acromegalic patients. Side effects, particularly those related to fluid retention, are also more likely to occur in adults with AO-GHD treated on the basis of body weight[26]. When adjusting the GH replacement in adulthood, the clinician will have to take into account also evidence that the appropriate dose for women is higher than that for men, reflecting the lower sensitivity of women to GH[7,43].

In the transition age, following the GHRS consensus guidelines[7,19], we suggest that GH replacement is firstly continued with the last pubertal dose (around 40-50 μg/kg/day). It is recommended that the dosage be soon titrated toward reduction by monitoring IGF-I levels, which should be maintained well within the age- and sex-related normal limits (in between the 50th-75th centile limit). Though in the absence of any clear demonstration, based on the age-related reduction in the 24 h GH production rate from puberty to young adulthood[16] one could foresee that the progressive titration toward reduction would lead to reduce the

rhGH dose by 50% in 2-4 years. Then it could be that progressive reduction reaches the appropriate dose for replacement in a young adult in other 4 years i.e. approximately when the peak in bone mass is physiologically obtained[24]. As anticipated, this is a hypothesis and a comprehensive series of studies during the transition age are required before any definite guidelines. In fact, it is important to identify safe regimens that can maximise linear growth potential and final adult height, but it is important to investigate the impact of age-adjusted regimens on carbohydrate and lipid metabolism, bone accretion and on attainment of peak bone mass, body composition, structure functions as well as on behaviour, psychosexual function and quality of life. Once again, it has to be recommended that side effects have to be carefully monitored though they are unlikely to occur if the replacement rhGH dose is really appropriate.

CONCLUSIONS

Aim of this paper was to answer questions about the GHD transition adolescent.

The first major question was: should treatment be continued in adulthood? The answer is yes, provided that severe GHD is confirmed by retesting. When the persistence of severe GHD is confirmed it is suggested that the patients restart GH replacement.

The second major question was: who has to be treated? The answer is: all patients in whom severe GHD is confirmed by retesting with provocative tests; ITT or GHRH + ARG are indicated as tests of choice, provided that appropriate cut-off limits are assumed. However, though normal IGF-I levels do not rule out severe GHD, low IGF-I levels can be definitive confirmation of GHD in genetic forms and panhypopituitarism.

The last major question was: how severe GHD in transition adolescence should be treated with rhGH? The answer is: individual titration of the rhGH dose is recommended and after puberty the rhGH dose is likely to be progressively reduced from paediatric to adult doses. Definite guidelines for downward dose titration from a “childhood” to an “adult” dose are still lacking and will come from future studies.

Acknowledgements

MURST, University of Turin and SMEM Foundation of Turin have supported personal studies included in this paper.

The authors wish to thank Marina Talliano for her skilful assistance.

REFERENCES

1. Ranke MB. Growth hormone therapy in children: When to stop? Horm Res 1995; 43: 122-125.
2. De Boer H, Blok G, Van der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. Endocr Rev 1995; 16: 63-86.
3. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: A review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 382-395.
4. Growth Hormone Research Society (GRS) Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency. Statement of the GRS workshop on adult GHD. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 379-381.
5. Hoffman DM, O'Sullivan AJ, Baxter RC, Ho KY. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. Lancet 1994; 343: 1064-1068.
6. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. Endocr Rev 1998b; 19: 203-223.
7. Ho KK. Diagnosis and management of adult growth hormone deficiency. Endocrine 2000; 12: 189-196.
8. Nilsson AG. Effects of growth hormone replacement therapy on bone markers and bone mineral density in growth hormone-deficient adults. Horm Res 2000; 54: 52-57.
9. McGauley G. The psychological consequences and quality of life in adults with growth hormone deficiency. Growth Horm IGF Res 2000; 10: 63-68.
10. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. Clin Endocrinol 2001; 54: 137-154.
11. Clayton PE, Price DA, Shalet SM. Growth hormone state after completion of treatment with growth hormone. Arch Dis Child 1987; 62: 222-226.
12. Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochiccioli P. Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 352-356.
13. Shalet SM, Rosenfeld RG. Growth hormone replacement therapy during transition of patients with childhood-onset growth hormone deficiency into adulthood: what are the issues? Growth Horm IGF Res 1998; 8: 177-184.
14. Maghnie M, Strigazzi C, Tinelli C, Autelli M, Cisternino M, Loche S et al. Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: Reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1324-1328.
15. Monson JP, Hindmarsh P. The assessment of growth hormone deficiency in children and adults particular reference to the transitional period. Clin Endocrinol 2000; 53: 545-547.
16. Zadik Z, Chalew SA, McCarter RJ Jr, Meistas M, Kowarski AA. The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. J Clin Endocrinol Metab 1985a; 60: 513-516.
17. Ghigo E, Arvat E, Gianotti L, Lanfranco F, Broglio F et al. Hypothalamic growth hormone-insulin-like growth factor-I axis across the human lifespan. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 6: 1493-1502.
18. Aimaretti G, Baffoni C, Bellone S, Di Vito L, Corneli G, Arvat E et al. Retesting young adults with childhood onset growth hormone (GH) deficiency with GH-releasing-hormone-plus-arginine test. J Clin Endocrinol Metab 2000a; 85: 3693-3699.
19. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3990-3993.
20. Stouthart PJ, De Ridder CM, Rekers-Monbarg LT, Van der Waal HA. Changes in body composition during 12 months after discontinuation of growth hormone therapy in young adults with

growth hormone deficiency from childhood. J Pediatr Endocrinol Metab 1999; 12: 335-338.

21. Johannsson G, Albertsson-Wickland K, Bengtsson BA. Discontinuation of growth hormone (GH) treatment: Metabolic effects in GH-deficient and GH-sufficient adolescent patients compared with control subjects. Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment in Children. J Clin Endocrinol Metab 1999a; 84: 4516-4524.

22. Biller BM, Sesmilo G, Baum HB, Hayden D, Schoenfeld D, Klibanski A. Withdrawal of long-term physiological growth hormone (GH) administration: Differential effects on bone density and body composition in men with adult-onset GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 970-976.

23. Bouillon R, Prodonova A. Growth and hormone deficiency and peak bone mass. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13: 1327-1336.

24. Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. Trends Endocrinol Metab 2001; 12: 22-28.

25. Wuster C, Abs R, Bengtsson BA, Bennmarker H, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Stahl E et al, and the KIMS Study Group and the KIMS International Board. Pharmacia & Upjohn International Metabolic Database. The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. J Bone Miner Res 2001; 16: 398-405.

26. Attanasio AF, Lamberts SW, Matranga AM, Birkett MA, Bates PC, Valk NK et al. Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. Adult Growth Hormone Deficiency Study Group. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 82-88.

27. Vahl N, Juul A, Jorgensen JO, Orskov H, Skakkebaek NE, Christiansen JS. Continuation of growth hormone (GH) replacement in GH-deficient patients during transiotion from childhood to adulthood: A two-year placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1874-1881.

28. Cacciari E, Tassoni P, Parisi G, Pirazzoli P, Zucchini S, Mandini M et al. Pitfalls in diagnosing impaired growth hormone (GH) secretion: Retesting after replacement therapy of 63 patients defined as GH deficient. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 1284-1289.

29. Juul A, Kastrup KW, Pedersen SA, Skakkebaek NE. Growth hormone (GH) provocative retesting of 108 young adults with childhood-onset GH deficiency and the diagnostic value of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1195-1201.

30. Zadik Z, Chalew SA, Raiti S, Kowarsky AA. Do short children secrete insufficient growth hormone? Pediatrics 1985b; 355-360.

31. Aimaretti G, Bellone S, Bellone J, Chiabotto P, Baffoni C, Corneli G et al. Reduction of the pituitary GH releasable pool in short children with GH neurosecretory dysfunction. Clin Endocrinol (Oxf) 2000b; 52: 287-293.

32. Nicolson A, Toogood AA, Rahim A, Shalet SM. The prevalence of severe growth hormone deficiency in adults who received growth hormone replacement in childhood. Clin Endocrinol (Oxf) 1996; 44: 311-316.

33. Ghigo E, Aimaretti G, Gianotti L, Bellone J, Arvat E, Camanni F. New approach to the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. Eur J Endocrinol 1996b; 134: 352-356.

34. Aimaretti G, Corneli G, Razzore P, Baffoni C, Arvat E, Camanni F et al. Comparison between insulin-induced hypoglicemia and growth hormone (GH)-releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1615-1618.

35. Hoeck HC, Vestergaad P, Jacobsen P, Laurberg P. Test of growth hormone secretion in adults: Poor reproducibility of the insulin tolerance test. Eur J Endocrinol 1995; 133: 3035-3312.

36. Ghigo E, Aimaretti G, Arvat E, Camanni F. Growth Hormone-Releasing Hormone combined with arginine or Growth Hormone Secretagogues for the diagnosis of Growth Hormone deficiency in adults. Endocrine 2001; 15: 29-38.

37. Valetto MR, Bellone J, Baffoni C, Savio P, Aimaretti G, Gianotti L et al. Reproducibility of the growth hormone response to stimulation with growth hormone-releasing hormone plus arginine during lifespan. Eur J Endocrinol 1996; 135: 568-572.

38. Bowers CY. Growth hormone-releasing peptide (GHRP). Cell Mol Life Sci 1998; 54: 1316-1329.

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

40. Arvat E, Camanni F, Ghigo E. Age-related growth hormone-releasing activity of growth hormone secretagogues in humans. Acta Paediatr 1997; 423: 92-96.

41. Popovic V, Leal A, Micic D, Koppeschaar HP, Torres E, Paramo C et al. GH-releasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnostic testing in GH-deficient adults. Lancet 2000; 30; 356: 1137-1142.

42. Bellone J, Aimaretti G, Valetto MR, Bellone S, Baffoni C, Arvat E et al. Acute administration of recombinant human growth hormone inhibits the somatotrope responsiveness to growth hormone-releasing hormone in childhood. Eur J Endocrinol 1996; 135: 421-424.

43. Johansson AG. Gender difference in growth hormone response in adults. J Endocrinol Invest 1999b; 22: 58-60.

Tratamiento con análogos de GnRH y GH en niños con talla baja familiar

L. Castro-Feijóo[a], C. Quinteiro García[b], J. Campbell Cruz[a], J. Barreiro Conde[a] y M. Pombo Arias[a]

[a]Unidad de Endocrinología, Crecimiento y Adolescencia. Departamento de Pediatría.
[b]Unidad de Medicina Molecular. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Universidad de Santiago de Compostela.

(An Esp Pediatr 2002; 56 [Supl 4]: 106-112)

INTRODUCCIÓN

El crecimiento es un proceso biológico complejo, resultante de múltiples interacciones entre factores endógenos (genéticos, hormonales, procesos metabólicos, receptividad de los tejidos diana) y factores exógenos (nutrición, actividad física e influencias psicosociales). La participación de ambos resulta difícil de cuantificar, pero se estima que en la talla adulta de un individuo los factores endógenos tienen una influencia de un 50 al 80%. La importancia de los factores exógenos está reflejada por el incremento de la talla adulta en los países industrializados durante el siglo XX, debido a las mejoras en las condiciones sociales, sanitarias y económicas de la población[1].

Aun cuando el crecimiento se define como un proceso regular y constante, determinado genéticamente mediante un mecanismo poligénico. La expresión de estos genes está modulada por unos factores reguladores u hormonales que, a su vez, se ven influenciados por otros permisivos o ambientales; todos ellos requieren además, que los órganos efectores, especialmente el cartílago de crecimiento, respondan adecuadamente para que el potencial de crecimiento se realice plenamente.

Por tanto, las variaciones del patrón de crecimiento entre los niños sanos de todo el mundo, están originadas por las diferentes situaciones medioambientales (factores permisivos) en las que se desarrollan, y por las diferencias genéticas (factores determinantes) que existen entre ellos. Así, el crecimiento humano depende fundamentalmente, de la interacción entre estos factores que se influencian entre sí de manera recíproca y continua, de tal forma que la máxima talla adulta que se puede conseguir está genéticamente determinada, pero la expresión de esta potencialidad está condicionada básicamente por el estado de salud y nutrición del individuo[2].

Actualmente, el comprender los mecanismos que determinan el crecimiento resulta inquietante, constituyendo un importante generador de hipótesis de trabajo para los diferentes grupos de investigación que trabajamos en esta área. Dilucidar y encontrar respuestas a las situaciones tanto de hipocrecimiento como hipercrecimiento permitirá, seguramente, el desarrollo de nuevas posibilidades terapéuticas.

TALLA BAJA IDIOPÁTICA (TBI). TALLA BAJA FAMILIAR (TBF)

La talla baja es uno de los motivos de consulta más frecuentes en endocrinología pediátrica. Resulta, por tanto, prioritario establecer los parámetros auxológicos que la definen y comprender la patogenia de la misma, siendo importante fijar los criterios que permitan evaluar la influencia de la carga genética, vinculados a la maduración esquelética y al desarrollo puberal. En este momento y a pesar del avance de los conocimientos, en la mayoría de los casos no tenemos claro la etiopatogenia de la talla baja[3].

Tradicionalmente la talla baja se clasificó en dos tipos: las variantes patológicas y las variantes normales (talla baja familiar y retraso constitucional del crecimiento)[4]; serán estas últimas a las que a continuación dedicaremos nuestra atención.

Actualmente preferimos usar el término genérico de talla baja idiopática cuando se hace referencia a aquellas situaciones de talla baja en las cuales desconocemos su causa[5], como bien indica el término idiopático. Entendiendo por tal, a aquellas situaciones de hipocrecimiento por debajo de –2 DE para edad, sexo y una población determinada y que cumplen los siguientes criterios: talla normal al nacimiento, proporciones corporales normales, ausencia de enfermedad crónica, orgánica, endocrinopatía o trastornos psicoafectivos, nutrición adecuada y un tiempo de crecimiento o maduración que puede ser normal o lento. Se ha propuesto recientemente, clasificar a los niños con talla baja idiopática en función de dos conceptos: antes de la pubertad, en función de si la talla del paciente se encuentra dentro o por debajo del rango genético o talla diana; se le denominaría talla baja familiar y no familiar, res-

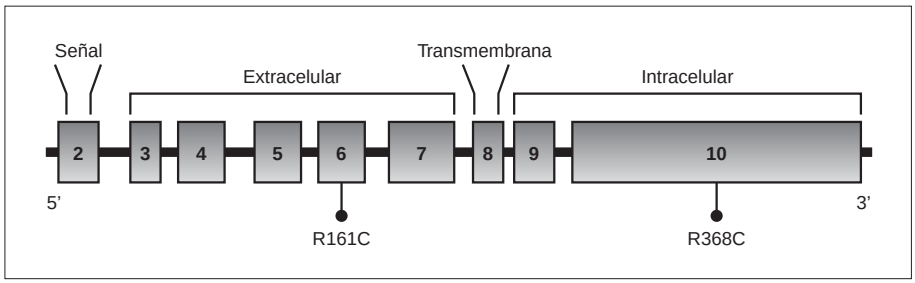


Figura 1. *Representación esquemática del gen* RGH *con dos mutaciones, encontradas por nuestro grupo, en pacientes con diagnóstico de talla baja familiar.*

pectivamente. Después del inicio de la pubertad, además, en función de si iniciaron la pubertad a su hora o con retraso. Según esta propuesta la talla baja familiar y la no familiar podrían asociarse con una pubertad normal o retrasada[6,7].

Ateniéndonos a esta nueva clasificación los niños con talla por debajo del rango genético e inicio de la pubertad retrasada representarían lo que clásicamente se conoce como retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo, mientras que los niños con talla baja dentro del rango genético y pubertad normal serían el grupo de talla baja familiar[6].

La causa del fallo de crecimiento en la mayoría de los casos de talla baja en quienes no se ha demostrado una deficiencia de GH es desconocida[8]. Niños con talla baja idiopática podrían secretar GH de forma normal y sin embargo, tener un defecto en la capacidad de respuesta de las células blanco a la GH. Este fallo podría ocurrir en el receptor de GH o en los mediadores intracelulares de la señal de GH. Mutaciones en heterozigosis en el gen del receptor de GH han sido descritas en algunos niños diagnosticados de talla baja idiopática[9,10].

Observamos como el desarrollo espectacular de los conocimientos moleculares en los últimos años, ha permitido un diagnóstico cada vez más preciso de las anomalías moleculares del crecimiento humano, no sólo en los casos de déficit hormonales sino en la clarificación etiológica de ese "cajón de sastre" que es la talla baja idiopática. Para muestra señalamos algunos de los hallazgos de nuestro grupo, como son la identificación de diferentes mutaciones tanto a nivel del gen del receptor de GH: dos de ellas en pacientes con diagnóstico de talla baja familiar (fig. 1), así como en el gen de la GH[11,12]: una de ellas una conversión génica entre GH1 y GH2 a nivel del exón 4 (fig. 2) que encontramos en un paciente con una desviación poco significativa de su curva de crecimiento que durante años fue orientado clínicamente como TBI y en el cual se encontraron, al ser estudiado en mayor profundidad, respuestas disminuidas en los test de secreción de GH e IGF-1.

De seguro el futuro nos deparará muchas sorpresas en relación a la TBI, y estas repercutirán probablemente en la respuesta a las diferentes alternativas terapéuticas que estamos ensayando.

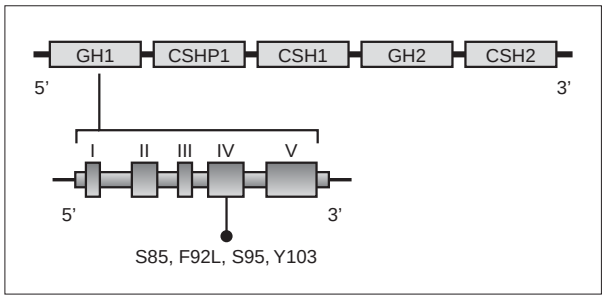


Figura 2. *Esquema del cluster de genes de la GH. En el exón 4 del gen* GH1 *se señalan los cambios en heterozigosis encontrados en el paciente en el que suponemos ha ocurrido una conversión génica entre* GH1 *y* GH2.

El tratamiento de la talla baja idiopática. Controversias

Ya hemos señalado que la talla baja se ha definido como una situación en la cual la talla de un individuo está por debajo de la talla media que le corresponde por edad, sexo y grupo poblacional y que actualmente el término "idiopático" es utilizado para describir la talla baja en la cual se desconoce su etiopatogenia. Ahora bien: ¿Qué implicaciones tiene en la vida de los pacientes? ¿Se debe tratar o no la talla baja idiopática? ¿Cuándo es un problema? ¿Depende del contexto socio-económico en el que se desenvuelva el paciente? ¿Podemos decir que existen alternativas terapéuticas? ¿Cuál es la relación coste-beneficio? ¿A quién tratar y cómo tratar?

Son muchas las preguntas y las respuestas poco satisfactorias. Constituyen el trasfondo de la controversia del tratamiento de la talla baja idiopática, que se torna aún más complejo si tomamos en consideración la propia definición de la entidad que pretendemos tratar y las posibles alternativas terapéuticas a utilizar.

La realidad es que la talla baja idiopática condiciona sin duda una talla adulta baja, que existen alteraciones en el eje GH-IGF aún por dilucidar, y que a ello se añade en muchos pacientes el trastorno psicoemocional no siempre fácil de definir[13]. Controversia y realidad obligan a la comunidad científica no sólo a intentar aclarar la etiopatogenia de esta entidad, sino a buscar una alternativa de tratamiento para esta situación de hipocrecimiento.

Usualmente el tratamiento de la talla baja se ha orientado a aquellos casos en los que se ha demostrado un déficit de GH. Después de 30 años el tratamiento con hormona de crecimiento está bien establecido en estos casos. La talla al comienzo de la pubertad es una importante variable con una influencia significativa en la talla adulta, además otras variables tales como el peso al nacer, la etiopatogenia de la talla baja, regímenes terapéuticos son también importantes factores que afectan la talla final de los niños tratados en niños con déficit de GH[14].

El inicio de la pubertad en niños con talla baja representa una fase crítica en su progresión a la talla adulta, ya que la pubertad inicia el proceso de fusión de las epífisis determinante en el crecimiento lineal. El uso de agonistas de LHRH en el tratamiento de pubertad precoz dependiente de LHRH ha mostrado su efectividad en el enlentecimiento de la maduración del hueso y en la talla adulta de estos pacientes[15,16].

Nosotros planteamos que los pacientes con talla baja familiar podrían beneficiarse del tratamiento con análogos de gonadotropinas y/o hormona de crecimiento; está hipótesis ha sido también pensada por otros grupos, sin que hasta el momento los resultados sean concluyentes debido a la heterogeneidad de los grupos estudiados[7,17-22] y a la ausencia de grupos controles.

ESTUDIO DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO Y ANÁLOGOS DE GONADOTROPINAS EN PACIENTES AFECTOS DE TALLA BAJA FAMILIAR

Objetivos

1. Determinar la opción terapéutica que consiga el mejor SDS de talla final en niños afectos de talla baja familiar.

2. Establecer cuáles son los parámetros que puedan predecir mejor la respuesta posterior al tratamiento con rhGH y/o análogos GnRH (aGnRH).

3. Describir el receptor de la hormona de crecimiento (RGH) en un grupo de pacientes afectos de talla baja familiar.

Metodología

Se diseñó un estudio piloto, abierto, prospectivo, aleatorizado y paralelo con 3 grupos de tratamiento.

Los sujetos a estudiar son pacientes puberales de ambos sexos con diagnóstico de talla baja familiar. Se incluyeron a sujetos que debían cumplir los siguientes criterios: Inclusión: edad cronológica (EC) de 11,5 ± 1 año en niñas y 12,5 ± 1 años en niños (G2 y/o P2 y volumen testicular > 4 ml para niños; S2 y/o P2 para niñas). Con velocidad de crecimiento ≤ P_{50}, pronóstico de talla adulta < P_{10} (Mark2-TW2), DE de talla ≤ P_3 (Tanner). Talla materna y/o paterna ≤ P_3 (Tanner). Test de secreción de GH: normal. Edad ósea ± 1 año de EC. Edad gestacional: 37-42 semanas. Talla y peso al nacer ≤ P_3 (Gaidner-Pearson). Deben dar el consentimiento informado y no cumplir ningún criterio de exclusión: presencia de cualquier otra endocrinopatía asociada, enfermedad maligna, talla baja debida a patología orgánica del eje hipotálamo-hipofisario, pacientes que en los 2 años anteriores al estudio estuvieran tratados con rhGH o esteroides sexuales, displasias óseas del eje axial, cromosomopatías, presencia de enfermedades crónicas (diabetes, talasemia, nefropatía, hepatopatía, cardiopatía, etc.), pacientes que hayan sido tratados con esteroides a dosis altas, pacientes en los que se prevea el no seguimiento del protocolo o que participen en otro ensayo clínico, pacientes con tratamiento concomitante que pudiese interferir con la evaluación de la eficacia.

Para el inicio del estudio se obtuvo tanto la autorización del Comité Ético de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela como de la DGFPS del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Los pacientes que cumplen los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos:

Grupo I. Control (sin tratamiento).

Grupo II. Tratamiento con análogos de gonadotropinas (aGnRH).

Grupo III. Tratamiento con rhGH + análogos de gonadotropinas.

La pauta de tratamiento es: rhGH: 0,9 U/kg/semana. Análogos de GnRH (aGnRH): 0,06 mg/kg/28 días.

Todos los pacientes son valorados en condiciones basales y cada 3 meses hasta alcanzar la talla final, definida por una velocidad de crecimiento < 2 cm/año. Se evaluarán desde el punto de vista antropométrico, bioquímico, hormonal y genéticamente. Para el estudio molecular del gen *RGH* se amplificaron mediante PCR todos los exones del gen. Se usó como método de cribado SSCP. Los fragmentos de PCR se caracterizaron mediante secuenciación cíclica. Para el análisis estadístico se aplicarán dependiendo de la naturaleza de las variables, pruebas estadísticas adecuadas.

Resultados preliminares (4 años de seguimiento)

La homogeneidad de la muestra, producto de los criterios de inclusión estrictos que se han seguido y que avalan la validez de los resultados, ha ocasionado una gran dificultad en la selección e incorporación de pacientes.

Sin embargo, hasta el momento hemos logrado seleccionar a 27 pacientes:

Grupo I. Control, 9 pacientes.

Grupo II. Tratamiento con análogos de gonadotropinas, 9 pacientes.

Grupo III. Tratamiento con rhGH + análogos de gonadotropinas, 9 pacientes.

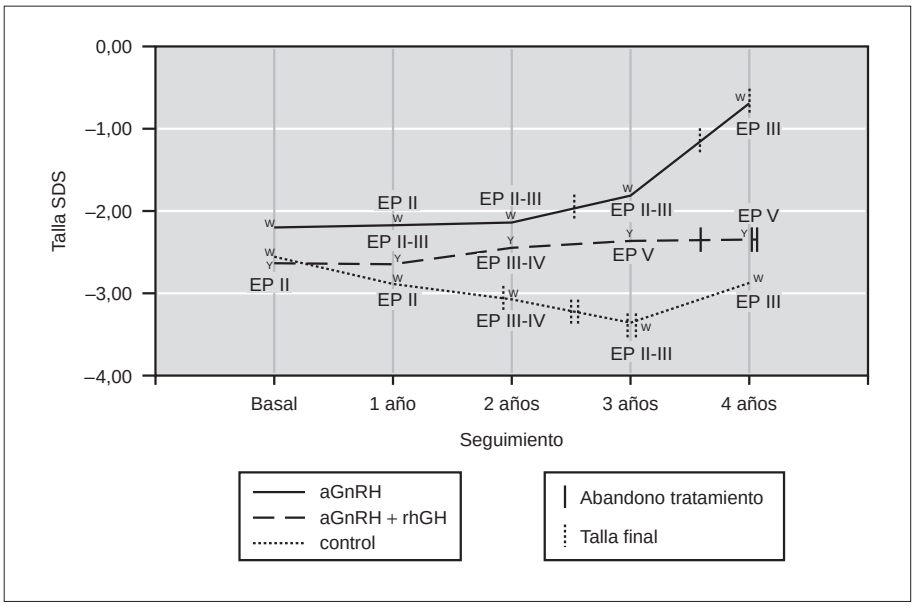


Figura 3. *Evolución SDS de la talla.*

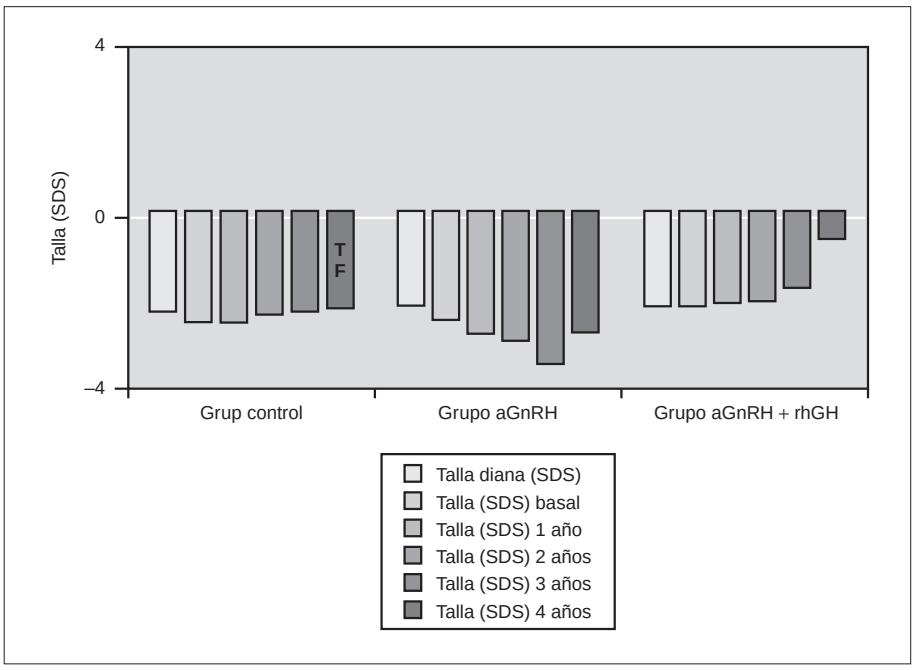


Figura 4. *SDS de talla diana frente a SDS de la talla.*

Hemos realizado análisis estadísticos preliminares cada año de seguimiento, con la idea de observar los cambios evolutivos en cada corte. Hasta el momento, parece que el grupo que recibe tratamiento con rhGH + análogos de gonadotropinas (III) se perfila como la mejor opción terapéutica a seguir en la talla baja familiar, ya que tanto el SDS de la talla (fig. 3) como el pronóstico de talla final mejoran al compararlos con los grupos I y II. Así como es también este grupo, el que presenta una ganancia mayor en la evolución del SDS de talla y del PTA al compararlos con la talla diana (figs. 4 y 5). Además, se aprecia un enlentecimiento significativo de la maduración ósea (fig. 6) en los pacientes que reciben tratamiento con aGnRH (grupos II y III), especialmente en el grupo II, lo que implica una mejoría del PTA de este grupo, que se acompaña de cambios positivos en cuanto al SDS de la talla una vez que suspenden el tratamiento con el aGnRH (fig. 3). En el análisis realizado en el cuarto año de seguimiento observamos que 3 de los pacientes del grupo control ya han alcanzado su talla final concordante con la talla diana, mientras que los pacientes del grupo II y III están aún creciendo y con un estadio puberal 3; los del grupo III (rhGH + aGnRH) incluso con tallas superiores al grupo control.

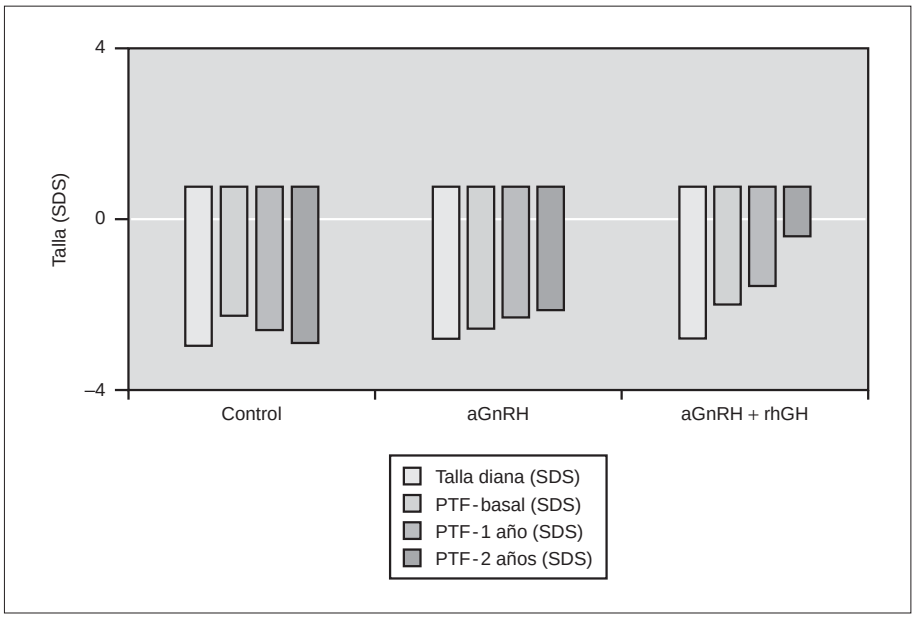


Figura 5. *SDS de talla diana frente a SDS del PTF.*

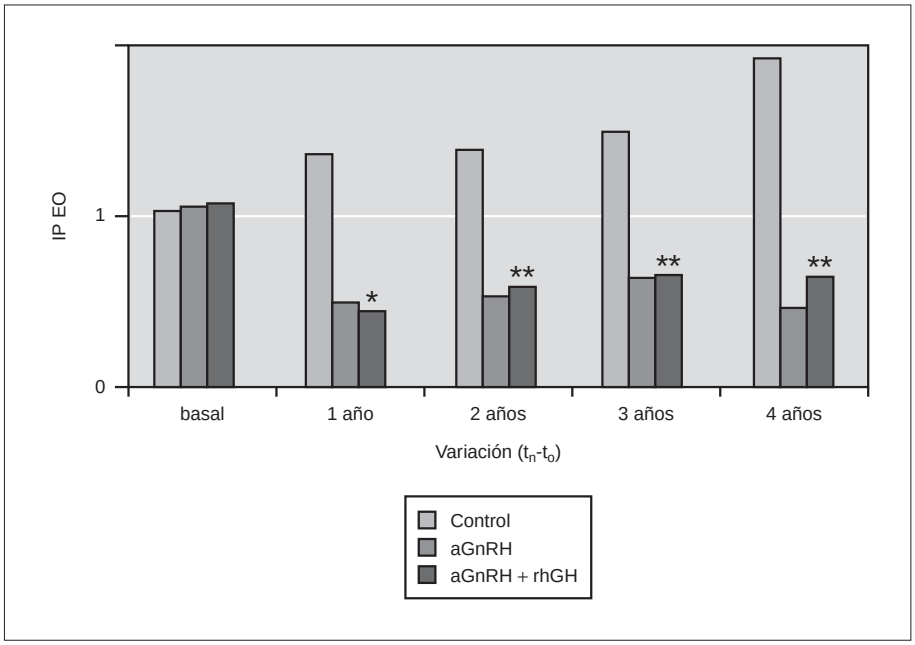


Figura 6. *Progresión de la edad ósea.*

Los hallazgos a nivel del gen del receptor de GH serán presentados en este congreso en el apartado de comunicaciones. Y ya en relación a los parámetros que puedan predecir mejor la respuesta posterior al tratamiento con rhGH y/o análogos GnRH (aGnRH), pensamos, aún cuando parecen vislumbrarse alguno, que debemos esperar a tener datos más concluyentes.

CONCLUSIÓN

El crecimiento constituye, sin duda, una de las áreas básicas de estudio de la endocrinología pediátrica. Entre las alteraciones del crecimiento es la talla baja la que ocupa mayor atención en cuanto a la investigación de su etiología y posibilidades de tratamiento.

En los últimos años los avances en medicina molecular y genética, nos permiten aproximarnos en muchos casos a la causalidad de los problemas de crecimiento, entre ellos la talla baja idiopática. Si bien es cierto, que éste apenas es un camino que se inicia, y falta aún tiempo para relacionar causa-efecto de los resultados y aún más, para el aporte de soluciones prácticas.

En relación con la respuesta terapéutica y los posibles beneficios sobre la talla final en TBI, ya hemos comentado que los resultados aportados por los diferentes autores re-

sultan conflictivos, en gran medida por tratarse de muestras no homogéneas y sin grupo control.

En nuestro estudio, y a pesar de los resultados preliminares optimistas, será sólo al final del mismo cuando se pueda llegar a conclusiones en cuanto a la efectividad del tratamiento de la talla baja familiar, así como a la identificación de los parámetros que permitan seleccionar a los pacientes susceptibles de una mejor respuesta terapéutica.

Será importante investigar también, no sólo la presencia de alteraciones a nivel del gen del receptor de GH sino las implicaciones sobre el fenotipo que ellas puedan tener, e incluso su influencia en la posible respuesta al tratamiento. Para ello y dadas las características de los pacientes que hasta el momento hemos incluido, en los cuales como ya se ha señalado, hemos encontrado alteraciones genéticas a nivel del receptor de GH, y como parte de los objetivos que nos habíamos planteado inicialmente en el ensayo sobre la efectividad del tratamiento en la talla baja familiar, estamos actualmente analizando los cambios en las concentraciones de IGF-1 e IGFBP-3 y GHBP, tanto en el test de generación de somatomedinas como su evolución durante el estudio.

Además, dada la controversia que se ha presentado en relación al uso de la triptorelina y el posible riesgo de osteoporosis en la edad adulta, especialmente en la mujer. Recordemos que se han publicado trabajos en los que se refleja el crecimiento y mineralización del tejido óseo hasta una determinada edad, donde se alcanza el pico de masa ósea y que a partir de este punto máximo se reduce de manera regular y que en el caso de la mujer, esta pérdida se ve agravada al llegar su menopausia por el déficit estrogénico y los cambios que en el metabolismo óseo se producen, lo que ha justificado la realización de estudios en la edad pediátrica, sobre todo en niñas[23]. En nuestro caso y considerando que la acción del análogo de GnRH en diferentes estudios muestra resultados contradictorios en relación a su efecto sobre la masa ósea, nos hemos planteado la necesidad de valorar la masa ósea en estos pacientes.

Agradecimientos

A nuestros compañeros pediatras, tanto de atención primaria como hospitalaria de Galicia, por su colaboración en la fase de inclusión de pacientes en este estudio: Dr. J.M. Pérez Gallego (Dpto. de Pediatría. Hosp. Juan Canalejo-A Coruña), Dr. L. García Alonso (Dpto. de Pediatría. Hosp. Juan Canalejo-A Coruña), Dr. R. Fernández Prieto (Dpto. de Pediatría. Hosp Arquitecto Marcide-A Coruña), Dr. S. Durán Rivas (Centro de Salud de Narón-A Coruña), Dr. G. González Lorenzo (Dpto. de Pediatría. Hosp Provincial-Pontevedra), Dr. D. González Lestón (Dpto. de Pediatría. Hosp Xeral Cíes-Pontevedra), Dr. A. Buceta Castiñeiras (Centro de Salud de Cambados-Pontevedra).

Trabajo realizado con ayuda del FIS, FIDEP y los laboratorios Pharmacia & Upjohn e Ipsen Pharma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yturriaga Martarranz R. Semiología clínica del crecimiento: talla baja idiopática. En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, eds. Hipocrecimiento. Barcelona, 1999; 3-22.
2. Del Valle CJ, Gómez AL. Crecimiento patológico. En: Pombo M, ed. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Madrid: Díaz de Santos, 1997; 295-307.
3. Ciaccio M, Rivarola MA, Belgorosky A. Talla baja idiopática. En: Pombo M et al, eds. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002; 283-289.
4. Ruiz Aranda AB, Sobrino Aguilar L, Barrios V, Hernández M. Fundamentos fisiopatológicos y diagnósticos en el estudio de la talla baja: revisión. Nutrición Clínica 1999; 19: 11-34.
5. Pasquino AM, Albanese A, Bozzola M, Butler GE, Buzi F, Cherubini V et al. International Workshop on Management of Puberty for Optimum Auxological Results. Idiopathic Short Stature. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14: 967-974.
6. Pombo M, Mosteiro P, Barreiro J, Quinteiro C, Castro JR, Pérez-Gallego JM et al. Etiopatogenia y tratamiento de la talla baja idiopática. Hormona y factores crecimiento 1998; 3: 44-52.
7. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. Horm Res 1996; 45 (Suppl 2): 64-66.
8. Goddard A, Covello R, Luoh SM, Clackson T, Attie K, Gesundheit N et al. Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. N Engl J Med 1995; 333: 1094-1098.
9. Goddard AD, Dowd P, Chernausek S, Geffner M, Gertner J, Hintz R et al. Partial growth-hormone insentivity: The role of growth-hormone receptor mutations in idiopatic short stature. J Pediatr 1997; 131: 551-555.
10. Westermann F, Kratzsch J, Sarkessian A, Fricke O, Keller E, Schönau E. A polymorphism of the growth hormone receptor gene effecting the growth hormone specific binding. Horm Res 1999; 51: 46.
11. Quinteiro García C, Castro-Feijóo L, Loidi Fernández de Trocóniz L, Barreiro Conde J, Fernández Toral J, Domínguez Puente F et al. Patología molecular a nivel del eje de la hormona de crecimiento. En: Pombo M et al, eds. Avances en Pediatría X. Universidad de Santiago de Compostela. A Coruña 2001; 11-31.
12. Quinteiro C, Castro L, Loidi L, De la Fuente M, Barreiro J, Pombo M. Patient of isolated growth hormone deficiency shows a gene conversion between GH1 and GH2 genes. Horm Res 2000; 40.
13. Noeker M, Haverkamp F. Adjustment in conditions with short stature: A conceptual framework. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13: 1585-1594.
14. Bernasconi S, Arrigo T, Wasnieswsk M, Ghizzoni L, Ruggeri C, Di Pasquale G et al. Long-term results with growth hormone therapy in idiopathic hypopituitarism. Horm Res 2000; 53: 55-59.
15. Municchi G, Rose S, Pescovitz O, Barnes K, Cassorla F, Cutler GB. Effect of Deslorelin Induced pubertal delay on the growth of adolescents with short stature and normally timed puberty: preliminary results. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 1334-1339.
16. Brauner R, Adan L, Malandry F, Zantlifer. Adult height in girls with idiopathic true precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab 1999; 79: 415-420.
17. Pasquino AM, Pucarelli I, Roggini M, Segni M. Adult height in short normal girls treated with gonadotropin-releasing hormone analogs and growth hormone. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 619-622.
18. Lanes R, Gunczler P. Final adult height in short healthy children treated with growth hormone and gonadotropin-releasing hor-

mone analogs. In Letters to the editor. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 458.

19. López-Siguero JP, García-García E, Carralero I, Martínez-Aedo MJ. Adult height in children with idiopathic short stature treated with growth hormone. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13: 1595-1602.

20. Papatheodorou A, Evagelopoulou C, Theodoridis C, Hadjiathanasiou C, Papathanasiou A, Dellios D. Two-year GH therapy in short normal children: Effect on final height. Horm Res 2000; 53: 54.

21. Kamp GA, Waelkems JJ, Muinck Keizer-Scharama SMPF, Delemarre-van de Waal HA, Zwinderman AH, Wit JM. High dose growth hormone therapy accelerates bone age and induces early pubery in children with idiopathic short stature. Horm Res 2000; 53: 42.

22. Kamp GA, Mul D, Waelkens JJ, Delemarre-van de Waal HA, Jansen M, Oostdijk W et al. A randomized controlled trial of combined tratment of Gnrh agonist and growth hormone in normal short children. Horm Res 2000; 53: 92.

23. Polanco I, Hernández J, Scherer I, Prieto G, Molina M, Sarría J. Curva de normalidad en población española de 4 a 22 años para un densitómetro óseo por ultrasonidos DBM Sonic 1200. Pediátrika 2/2000; 20: 9-18.

XXIV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

O-1
TRATAMIENTO COMBINADO CON GH MÁS PAMIDRONATO EN LAS OSTEOGÉNESIS IMPERFECTAS

I. González Casado, L. Espinoza Colindres, S. Garcimartín Arévalo, G. López Valero, A. Oliver Iguacel y R. Gracia Bouthelier
Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital La Paz. Madrid.

Introducción. La Osteogénesis Imperfecta (OI) es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias con trastorno en la formación del colágeno I, que lleva a alteración de la mineralización ósea, existiendo una gran heterogeneicidad clínica. No existe tratamiento curativo en el momento actual. Presentamos una serie de OI severas tratadas con GH más Pamidronato en nuestro Servicio.

Material y método. 11 pacientes (9 niñas y 2 niños) con OI graves (fracturas frecuentes, dolores, mala calidad de vida). Tipo III en 7 casos y tipo IV en 4 casos. Edad actual entre 7 m y 16 años. Se ha realizado tratamiento con GH a dosis de 0,5 UI/kg/sem, durante un tiempo medio previo al inicio del Pamidronato de 4,4 ± 2,4 años. El Pamidronato se inicia a una edad de 10,5 ± 5 años, el nº de ciclos recibido máximo es de 6. Se sigue protocol de Pamidronato según Gloriex y cols. Parámetros evaluados: clínica (nº fracturas, deformidades ósea, dolores óseos, calidad de vida), datos antropométricos (talla, peso y vel. Crecimiento), densidad mineral ósea (transformando los resultados en Z-score para edad y sexo, viendo BMD, área vertebral y contenido mineral óseo) y parámetros bioquímicos (calciuria, PTH, vitamina D, Osteoclacina, fosfatasa alcalina, Ca iónico, IGF1 y BP3).

Resultados. *Clínica:* gran mejoría con el tratamiento con GH que aumenta al asociar Pamidronato, con disminución o ausencia de fracturas, estabilización de deformidades, disminución o ausencia de dolores óseos y mejora de la calidad de vida. *Parámetros antopométricos:* gran retraso del crecimiento que no mejora con el tratamiento, ni con GH ni Pamidronato, incluso con disminución de percentil de talla. *Densidad mineral ósea (BMD):* en todos los caso antes del tto está muy por debajo de los valores normales; con GH sólo mejora en 1 caso tipo IV; con Pamidronato aumenta BMD de forma significativa en la mayoría de los casos, así como el área vertebral y contenido mineral óseo. *Parámetros bioquímicos:* osteocalcina (parámetro de aposición ósea) aumenta post-GH y con Pamidronato se normaliza en la mayoría; calciuria (parámetro de resorción ósea) post-GH se eleva en 5 casos, estando previamente elevada en 2, al asociar Pamidronato se normaliza en la mayoría; calcidiol, disminuye en 3 casos con Pamidronato; no se encuentran alteraciones en PTH, ni calcio, ni eje de crecimiento. Efectos secundarios de Pamidronato (sobre todo el 2º día del primer ciclo): fiebre/febrícula en todos los casos, malestar general, naúseas/vómitos, dolores articulares, 1 caso con HTA autolimitada.

Conclusiones. El tratamiento combinado de GH y Pamidronato ha permitido una mejoría clínica significativa en todos nuestros casos de OI; y una importante ganancia de masa ósea, con incremento significativo de BMD, CMO y área vertebral. Por lo que dicho tratamiento puede ser una opción esperanzadora en el abordaje sintomático de algunas OI.

O-2
ESTUDIO DEL GEN DE GH1 EN PACIENTES DE TALLA BAJA FAMILIAR (TBF)

L.F. López-Canti*, C.J. del Valle*, J.P. López–Siguero*, J.L. Lechuga*, R. Espigares*, M.J. Martínez-Aedo*, R. Cañete*, N. Díaz*, J.A. Bermúdez*, M. García-Guerrero*, E. Caro*, J.L. Barrionuevo*, A.L. Gómez Gila* y A. Ulied**
*Servicios de Endocrinología Pediátrica. Hospitales del SAS.
**Departamento Médico Pharmacia.

Introducción. La TBF se considera de etiología desconocida y se incluye dentro de las llamadas tallas bajas idiopáticas. En los últimos años se han identificado defectos genéticos como causa etiológica en un porcentaje pequeño de niños con talla baja.

Objetivos. Estudiar el gen de la GH1 en un grupo de sujetos afectos de TBF según criterios de Ranke.

Pacientes y métodos. Forman parte de este estudio 38 pacientes, 20 varones y 18 mujeres, con una EC media de 9 ± 2,1 años y una EO de 8,5 ± 2,2 años. El gen codificador de la GH está localizado en el cromosoma 17q23. A partir de DNA extraído de leucocitos de sangre periférica, amplificación por técnica de PCR, SSCP de los fragmentos amplificados y secuenciación de los fragmentos con patrón de SSCP alterado, se ha estudiado en todos los pacientes afectos de TBF la totalidad del gen de GH1, exones, intrones, y su promotor.

Resultados. Se han detectado en dos de los 38 pacientes estudiados dos mutaciones en el gen codificador de la GH, uno de ellos en posición +1029, exón 4, con un cambio G a A (Val a Ile) y otro en posición +1491, exón 5, con cambio de C a G (Ile a Met). En un tercer paciente el estudio genético molecular evidencia una mutación (A a G) del promotor.

	Mutación (exón 4)	Mutación (exón 5)	Mutación en promotor
Talla (SDS)	–2,0	–2,7	–2,1
GH (ng/ml)	18,1	10,4	16,8
IGF-I (SDS)	–1,84	–1,20	–1,72
IGFBP-3 (SDS)	–0,99	1,53	0,38

Conclusiones. Se han encontrado alteraciones genéticas en el 7,8 % de la población de TBF estudiada. Los valores de IGF-I se encontraron por debajo de los normales para edad y sexo siendo normales los de IGFBP-3. Estos resultados avalan la necesidad de seguir profundizando en el análisis genético en los pacientes afectos de TBF.

Este trabajo se ha realizado con una beca Pharmacia.

O-3
GEN DEL RECEPTOR DE HORMONA DE CRECIMIENTO (RGH) Y TALLA BAJA FAMILIAR

L. Castro-Feijóo, C. Quinteiro García*, J. Campbell Cruz, J. Barreiro Conde, L. Loidi Fernández de Trocóniz*, F. Domínguez Puente** y M. Pombo Arias

Unidad de Endocrinología, Crecimiento y Adolescencia. Dep. de Pediatría. Unidad de Medicina Molecular*. Departamento de Fisiología**. Facultad de Medicina (USC) y Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Se ha postulado que los individuos con talla baja idiopática presentan defectos moleculares leves en el gen del receptor de la hormona de crecimiento que podrían afectar su función.

Objetivo. Estudio del receptor de la hormona de crecimiento (RGH) en un grupo de pacientes afectos de talla baja familiar (TBF).

Pacientes y métodos. Se estudiaron, previo consentimiento informado, 27 pacientes puberales de ambos sexos con diagnóstico de talla baja familiar: niñas (n=20) con edad cronológica (EC) de 11,5±1 años y estadio puberal (EP) S2 y/o P2 y niños (n=7) con EC:12,5 ± 1 años en niños y EP: G2 y/o P2. Con velocidad de crecimiento ≤ P50, pronóstico de talla (T) adulta < P10 (Mark2-TW2), SD de talla ≤ P3. Talla materna y/o paterna ≤ P3 (Tanner). Test de secreción de GH (estimulación y secreción nocturna): normal. Edad ósea ± 1 año de EC. Edad gestacional: 37-42 sem. Talla y peso al nacer ≥ P3 (Gaidner-Pearson). Se realizó a todos los pacientes, valoración de IGF-1, IGFBP-3, test de generación de IGF-1 (RIA-Nichols Institute Diagnostic) y GHBP (% de unión al ligando). Para el estudio molecular del gen RGH se amplificaron mediante PCR todos los exones del gen. Se usó como método de cribado SSCP. Los fragmentos de PCR se caracterizaron mediante secuenciación cíclica. Para el análisis estadístico se emplearon técnicas exploratorias (ANOVA).

Resultados.

1. En el estudio molecular del gen RGH en este grupo de pacientes, encontramos:

a) Dos mutaciones en heterocigosis (7,4%), una en el exón 6 (R161C) y otra en el exón 10a (R368C).

b) Deleción del exón 3 en el 48% de los pacientes (n=13): en homocigosis (hom) en el 18,5% y en heterocigosis en el 29,5%.

c) Polimorfismo G168 del exón 6 en todos los pacientes estudiados, en 16 en homocigosis (59,2%) y en 11 en heterocigosis (40,8%).

d) Polimorfismo I526L (exón 10c) en 55,5 % de los casos (15): 22,2 % en homocigosis y 33,3% en heterocigosis (het).

2. Al relacionar las alteraciones moleculares encontradas con datos auxológicos (T y T diana) y bioquímica hormonal (GHBP, IGF-1 y test de generación de IGF), no encontramos diferencias significativas en cuanto a estos parámetros entre los individuos que presentan la alteración y los que no. Sólo en el caso del polimorfismo G168 se apreció una discreta significación en cuanto a la GHBP, al comparar hom y het.

Conclusión. Hemos encontrado dos mutaciones en heterocigosis; una de ellas, la R368C de la porción intracelular del RGH, no ha sido descrita previamente. El polimorfismo G168 que se ha relacionado con la TBF lo hemos encontrado en todos los pacientes. I526L es un polimorfismo sin relevancia clínica conocida. La deleción del exón 3 se cree que es un polimorfismo en este gen, nuestros datos apoyan esta hipótesis. No encontramos diferencias significativas en cuanto a la expresión fenotípica de T, TD, IGF-1 y GHBP con relación a nuestros hallazgos en el análisis molecular de RGH.

O-4
DIFERENCIAS DE GÉNERO EN EL EFECTO DEL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON rhGH SOBRE LA ACTIVIDAD DEL CITOCROMO P450, ISOFORMA CYP3A4, EN NIÑOS CON DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO (GH)

E. Mayayo, B. Sinués*, A. Fanlo*, B. Bernal*, J.I. Labarta, M. Oyarzabal**, D. Yeste***, A. Carrascosa*** y A. Ferrández Longás

Endocrinología Pediátrica. Hosp. Univer. Miguel Servet, Zaragoza, *Farmacología Clínica. Hosp. Univ. Lozano Blesa, Zaragoza. **Endocrinología Pediátrica. Hosp. Virgen del Camino, Pamplona. ***Endocrinología Pediátrica. Hosp. Vall d'Hebron. Barcelona.

La importancia de la GH como determinante de la expresión y regulación de la actividad de los citocromos P450 en roedores es ampliamente reconocida y valorada. A pesar de éllo, existen muy pocos datos sobre el papel regulatorio que la GH puede ejercer sobre esas enzimas metabólicas en el ser humano. CYP3A4 es la isorforma predominante en el hígado humano, responsable del metabolismo oxidativo de la mayor parte de los fármacos existentes, así como de esteroides endógenos y de la activación de algunos xenobióticos procarcinógenos. Se trata del citocromo que más interacciones farmacológicas puede generar, por inducción o inhibición. En el presente estudio se ha evaluado la actividad CYP3A4 en 31 niños deficientes de GH (14 niños y 17 niñas), de edad media 9,8 ± 2,9 años a dos tiempos: antes del comienzo del tratamiento con rhGH, a la dosis de 0,5 UI/Kg/semana, y transcurrido un mes del inicio. La actividad CYP3A4 se determinó mediante el cociente 6-β-hidroxicortisol/cortisol libre, medido por HPLC, en muestras de la primera orina de la mañana. Los resultados muestran un descenso de la actividad CYP3A4 con el tratamiento sólo en el subgrupo de niños ($t = 2,82$, $p = 0,01$), tanto en los dos niños en estadío puberal, como en los prepuberales ($t = 2,3$, $p = 0,04$). En las niñas, aunque no se alcanzó la significación estadística aparece una tendencia al aumento de la actividad Estos resultados dependientes de sexo, que no han sido descritos previamente en el ser humano, son similares a los obtenidos en la rata y ratón. El dimorfismo sexual en roedores, con feminización metabólica de algunos citocromos inducida por GH exógena, está ligado al distinto perfil de secreción de GH en machos y hembras, y mediado por el factor de transcripción STAT5. En el humano adulto se ha demostrado que son necesarias dosis más altas de rhGH en la mujer para alcanzar niveles similares de IGF1 a los del varón, en relación posiblemente al nivel de estrógenos. En microsomas aislados, la GH estimula la actividad CYP3A4 y el IGF1 la reduce. No obstante, el mecanismo para la producción de las diferencias de género encontradas en este trabajo es desconocido. Mientras que se requieren estudios posteriores para clarificarlo, los resultados obtenidos puden ser de utilidad clínica para garantizar la seguridad y eficacia de fármacos que, siendo sustratos de CYP3A4, se administren concomitantemente con rhGH en niños deficitarios de GH.

Este trabajo se ha realizado con ayuda de Pharmacia Co.

O-5
ESTUDIO COLABORATIVO SOBRE LOS PROBLEMAS DIAGNÓSTICOS EN EL DEBUT DEL NIÑO-ADOLESCENTE CON DIABETES TIPO 1

M. Oyarzábal[1], M. Chueca[1], A. Sola[1], M.J. López[2], C. Luzuriaga[3], I. Rica[4], M. Rodríguez[5], G. Echarte[1] y G. Goñi[1]

Unidades de Endocrinologia Pediatrica. [1]H. Virgen del Camino. Pamplona. [2]H. Universitario Valencia, [3]H. Marques de Valdecilla Santander, [4]H. Cruces Bizcaia, [5]H. Miguel Servet, Zaragoza.

El debut en CAD sigue representando un % importante al diagnostico, lo que hace pensar que a pesar de los avances en la atención del adolescente, la diabetes sigue siendo una patología mal conocida

Objetivos. Valorar la correcta orientación diagnostica de la enfermedad en los distintos niveles sanitarios asistenciales y conocer las características que rodean al debut, en Unidades de Diabetes de referencia para la población pediátrica

Material y métodos. En el periodo de tiempo 1-1-1995 y 31-12-2000 debutaron 142 pacientes entre 10-16 años (78V/64M) en los diferentes Hospitales. Analizamos la orientación diagnostica (pediatra, médico, familiar ó nadie) el lugar donde se les diagnostica (Centro de Salud, Hospital Comarcal, Unidad de End Ped.(UEP) o Urgencias) la fecha (día de semana y hora que acudieron a urgencias), y si lo hacían por voluntad propia o por derivación sanitaria. Recogimos también el motivo de consulta y los síntomas clínicos (CAD si/no).

Resultados. 108 pacientes (76% de los casos) llegan a urgencias por derivación sanitaria, pero sólo 63 (44%) vienen al hospital con diagnostico cierto. La obligada remisión urgente desde el pediatra/médico fue tan solo en 81 casos y con demora en 17; 35 pacientes acuden a urgencias pasando por el centro de salud sin haberse sospechado la enfermedad. Un 34% debutaron en CAD (n = 34) y otro 19% con evidente alteración del estado general (n = 19). Los que acuden a urgencias por iniciativa familiar lo hacen en peor estado general, CAD (n = 13) ($X2 = 8,97$, $p < 0,005$). Predomina la consulta en urgencias en día laborable (78% vs 22% en festivo ó víspera) y en horario de mañana. Motivo de consulta: con sospecha de diabetes (poliuria, polidipsia, nicturia) acuden sólo un 45%, 24% con decaimiento y con otros síntomas (31%) como vómitos, dolor abdominal, GEA y dificultad respiratoria el (31%); siendo de destacar que analizando la clínica que presentaron al debut, un 86% tenían claros signos de enfermedad.

Conclusiones. La orientación diagnostica en el centro de salud sigue siendo deficiente, lo cual agrava la situación clínica al debut con incidencia de CAD muy elevada, sin apreciarse mejoría en los últimos años.

O-6
ESTADO ANTIOXIDANTE, METABOLISMO LIPÍDICO Y HOMOCISTEíNA EN NIÑOS Y JÓVENES AFECTOS DE DIABETES MELLITUS TIPO 1

R. Corripio, S. Sadino, D. Yeste, P. Chacón*, P. Magaña**, M. Gussinyé, M.A. Albisu, E. Vicens y A. Carrascosa

Servicio de Endocrinología Pediátrica. *Laboratorio Lípidos. **Laboratorio Bioquímica. Hospital Universitario Materno-infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. Datos experimentales hacen sospechar que el strés oxidativo desempeña un rol importante en la patogénesis de las complicaciones diabéticas ya que la hiperglucemia determina un incremento significativo de la producción de radicales libres.

Objetivo. Análisis del estado antioxidante de niños, adolescentes y jóvenes afectos de diabetes mellitus tipo 1 y su relación con el grado de control metabólico, lípidos plasmáticos, homocisteína, tiempo de evolución de la enfermedad y existencia de complicaciones (hipertensión arterial, nefropatía y retinopatía).

Sujetos y métodos. Se han incluido 82 pacientes (41 mujeres, 41 hombres) de 16,5 ± 5,7 años (rango: 5 - 29), afectos de diabetes mellitus tipo 1. HbA1c: 7,5 ± 1,4 (rango: 4,8-12,3). El tiempo medio de evolución de la enfermedad es de 8,5 ± 5,2 años. El 16% presentan microalbuminuria superior a 30 mg/L, el 12% hipertensión arterial y el 6 % retinopatía diabética. Se han determinado las concentraciones plasmáticas de HBA1c, sustancias con actividad antioxidante (vitamina A, vitamina E, ácido fólico, vitamina B12), homocisteína y los siguientes lípidos séricos: triglicéridos, colesterol total, HDL-C, LDL-C, Lipoproteína(a), Apo-AI y Apo-B.

Resultados. Las concentraciones séricas de antioxidantes y homocisteina de los pacientes diabéticos no muestran diferencias significativas con relación a una población normal. La HbA1c se correlaciona de forma positiva y estadísticamente significativa con las concentraciones de colesterol total ($r = 0,27$, $p = 0,01$, $n = 82$), apo-AI ($r = 0,28$, $p = 0,01$, $n = 74$) y apo-B ($r = 0,31$, $p = 0,008$, $n = 73$), pero no con las concentraciones de LDL-colesterol, lipoproteína(a), antioxidantes y homocisteína. La microalbuminuria se correlaciona de forma positiva y estadísticamente significativa exclusivamente con la apo-B ($r = 0,30$, $p = 0,01$, $n = 73$). Las concentraciones de vitamina E se correlacionan de forma positiva y estadísticamente significativa con el colesterol total, el LDL-colesterol, la apo-AI, la apo-B y los triglicéridos. No se han observado diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de antioxidantes y homocisteína entre los pacientes diabéticos sin complicaciones y los pacientes con hipertensión arterial, nefropatía y retinopatía. En los pacientes con microalbuminuria las concentraciones de colesterol total, LDL-C, triglicéridos y apo-B son más elevadas y estadísticamente significativas.

Conclusiones. No se ha encontrado una relación significativa del estado antioxidante y la homocisteína con el grado de control metabólico y la existencia de complicaciones de los niños y adolescentes afectos de diabetes mellitus tipo 1. Los pacientes afectos de nefropatía muestran un patrón lipídico diferente.

0-7
TRASTORNOS DEL COMPORTAMIENTO ALIMENTARIO EN ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

M.J. Ceñal[1], M.T. Muñoz[2], R. López-Maldonado[1], M. Alonso[3], J. Pozo[2] y R. Barrio[3]

Centro de Trabajo: Unidad de Diabetes Pediátrica. [1]Hospital de Móstoles, [2]Hospital Universitario Niño Jesús y [3]Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Introducción. Los trastornos del comportamiento alimentario (TCA) son cada vez más frecuentes en los adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), asociándose con mal control metabólico, ganancia ponderal e incremento de las

complicaciones microvasculares de la enfermedad.

Objetivo. Determinar la prevalencia de TCA en un grupo de adolescentes con DM1.

Sujetos y métodos. Se realizó un estudio transversal en 86 adolescentes con DM1 de ambos sexos (49 mujeres y 35 varones), con edades comprendidas entre 14 y 18 años. Todos los pacientes recibían tratamiento intensivo con múltiples dosis de insulina. A todos los adolescentes diabéticos se les realizaron los siguientes cuestionarios: EDI-2 (*Eating Disorders Inventory*, versión 2), G.H.Q. 28 (*General Health Questionnaire*) y SCL-90-R (*Sympton Check List 90 revised*), y a los padres el cuestionario de escala de observación de conducta anoréxica (ABOS). Consideramos población de riesgo para TCA los adolescentes que puntuaron alto en las tres primeras subescalas del EDI2: tendencia a adelgazar (TA), bulimia (B) e insatisfacción corporal (IC). El grado de control metabólico se determinó por los niveles medios de hemoglobina HbA1c del último año. El estado nutricional se valoró mediante el índice de masa corporal (IMC), expresado en desviaciones estándar (DE) para la media. Los episodios de cetoacidosis e hipoglucemias graves fueron también recogidos.

Resultados. Los niveles medios de HbA1c fueron 7,5 ± 2% (8,0% en varones y 7.4% en mujeres). El IMC en varones fue de 0,76 ± 1 DE y en mujeres de 1,12 ± 1 DE. El 23% puntuaba para TA (38% mujeres/2,7% varones), el 5,8% puntuaba para B (8% mujeres/2,7% varones) y el 20,9% puntuaba para IC (36% de mujeres/0 varones). El 28,5% de las mujeres diabéticas con riesgo de TCA pueden presentar psicopatología asociada (GHQ alto). En las mujeres diabéticas con mal control metabólico (HbA1c > 9%) se evidenció un porcentaje mayor de conductas restrictivas (67%), de probabilidad de psicopatología asociada (33%) y de conductas purgobulímicas (11%). El 11,6% de los padres puntuaron significativamente en ABOS (el 16% de padres de mujeres diabéticas y el 5,5% de los padres de varones diabéticos). Para un 4% de los padres sus hijos tenían riesgo de anorexia nerviosa y para un 2% riesgo de bulimia.

Conclusión. Los adolescentes con DM 1 tienen mayores conductas de riesgo para presentar trastornos de la conducta alimentaria, siendo esta incidencia mayor en mujeres y con mal control metabólico de la enfermedad.

O-8
MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCEMIA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1

J.P. López Siguero, M.J. García Arias, A. del Pino de la Fuente y M.J. Martínez-Aedo

Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil de Málaga.

La consecución de un buen control glucémico es fundamental para evitar las complicaciones crónicas de la diabetes. Asimismo es un objetivo primario evitar las hipoglucemias repetidas o graves. La monitorización continua de la glucemia permite conocer las fluctuaciones glucémicas y adaptar mejor los tratamientos.

Objetivos. *1)* Analizar los picos de glucemia postprandiales (D-A-C). 2) Conocer la frecuencia de las hipoglucemias y la duración de las mismas.

Material. Se utilizó un medidor continuo de glucemia (CGMS) desarrollado por Minimed.

Pacientes: Se estudiaron 17 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1, de edad superior a 10 años (edad media 12 (1,6) años), de 5,2 (2,9) años de evolución de enfermedad. La HbA1c media fue de 8,2 (2)% (VN: 4,3-6,3). Sexo (F/M): 7/10. Tres pacientes habían presentado hipoglucemias graves.

Metodología. El sensor fue insertado el lunes y retirado como máximo el viernes. Se registraron medidas de glucemia cada 5 minutos (288/día). Variables consideradas: lecturas del sensor y del glucosímetro, tiempo (en horas) de duración de la monitorización, glucemia media del sensor y glucosímetro, niveles preprandiales (D-A-C) y postprandiale máximos (1-3 horas tras la ingesta) del D-A-C. Hipoglucemias inferiores a 60 y a 40 mg% en sensor y glucosímetro, separando día y noche. Registro clínico y duración de hipoglucemias.

Los valores se expresan en medias y desviaciones estándar, Se realizan comparaciones de medias mediante pruebas no paramétricas y ANOVA. Nivel de significación: $p < 0,05$.

Resultados: Las lecturas de dos pacientes no pudieron ser registradas por disfunción del cable del sistema. El sensor fue bien tolerado por los pacientes en todos los casos. Se valoran los resultados de 15 pacientes.

Lecturas del sensor: 856 (251), que corresponden a 2,97 días. Lecturas del glucosímetro: 20,2 (4,3). Tiempo en horas de monitorización: 71,5 (21).

Glucemia media del sensor: 168,5(60,3) mg%. Glucemia media del glucosímetro: 171,8 (52,2) mg%. No significación.

Tabla 1. Niveles postprandiales de glucemia con CGMS

	Glucemias mg%	Incrementos
Desayuno (A-D)	153,8-230,4	49,8
Almuerzo (A-D)	160,5-248,8	55
Cena (A-D)	144,9-230,5	59
Significación	NS	NS

Durante la monitorización 9 pacientes presentaron hipoglucemias nocturnas y sólo uno tuvo clínica (11%). La duración media de las hipoglucemias en minutos del sensor fue: Día = 75,1 (313). Noche = 146,5 (171), $p < 0,05$.

Tabla 2. Frecuencia de las hipoglucemias

Hipoglucemias	< 60 mg% (día)	< 60 mg% (noche)	< 40 mg% (noche)
Sensor	3,13 (2,6)	1,8 (1,47)	1,3 (1,17)
Glucosímetro	1,46 (1,6)	0,33 (0,8)	–
Clínicas	1,26 (1,6)	0,46 (0,9)	–
Significación	< 0,05	< 0,05	–

Conclusiones: *1)* La monitorización continua de glucemia es bien aceptada por pacientes diabéticos mayores de 10 años. El tiempo medio de monitorización es de 3 días. *2)* Los niveles postprandiales de glucemia son elevados y no diferentes entre el desayuno, almuerzo y cena. *3)* Las hipoglucemias detectadas por el sensor son más frecuentes que las captadas por el glucosímetro. La detección clínica es poco frecuente, especialmente la nocturna. *4)* La duración de las hipoglucemias es muy prolongada, especialmente de noche, ocurriendo en el 60% de los pacientes con 2,4 horas de media. Su ex-

presión clínica, metabólica y secuelas quedan por estudiar.

O-9

EFECTOS ADITIVOS DEL TRATAMIENTO COMBINADO CON AGENTES SENSIBILIZANTES DE LA INSULINA Y ANTIANDRÓGENOS EN ADOLESCENTES NO OBESAS CON HIPERINSULINISMO, HIPERANDROGENISMO, DISLIPEMIA Y ANOVULACIÓN CRÓNICA

L. Ibáñez, A. Ferrer, C. Valls, F. de Zegher y F. Rodríguez
Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Universidad de Lovaina, Bélgica.

El síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) se caracteriza por la co-existencia de hiperinsulinismo, hiperandrogenismo, dislipemia y anovulación crónica.

Hemos comparado la eficacia de la monoterapia con un antiandrógeno (flutamida) o un sensibilizante de la insulina (metformina) con la de un tratamiento combinado con ambos fármacos sobre las alteraciones endocrino-metabólicas y la función ovulatoria en un grupo de adolescentes no obesas con hiperandrogenismo e hiperinsulinismo (n = 31, edad: 19 años; índice de masa corporal: 21,9 Kg/m^2; puntuación de Ferriman y Gallwey: 16; frecuencia ovulatoria: valorada mediante la determinación de progesterona sérica semanal, 10%).

Las pacientes fueron randomizadas en tres grupos, recibiendo una dosis única diaria de flutamida (250 mg, n = 10), metformina (1,275 mg, n = 8), o tratamiento combinado con flutamida y metformina (n = 13) durante 9 meses. Los parámetros endocrino-metabólicos antes de iniciar la terapéutica eran similares en los tres grupos (ANOVA > 0,05 para todas las variables analizadas).

Comparado con la monoterapia, el tratamiento combinado con flutamida-metformina determinó una mayor reducción de los niveles de testosterona, androstendiona, sulfato de dehidroepiandrosterona, triglicéridos, y del cociente LDL/HDL, y un mayor aumento de la sensibilidad a la insulina (diferencias pre-postratamiento $p < 0,005$). El porcentaje de pacientes con ciclos ovulatorios aumentó después de 9 meses de tratamiento al 75% en el grupo tratado con metformina, y al 92% en el grupo con tratamiento combinado; en el grupo tratado con flutamida, la frecuencia ovulatoria no se modificó. Todos los tratamientos fueron bien tolerados.

En conclusión, el tratamiento combinado con antiandrógenos y sensibilizantes de la insulina en adolescentes no obesas con hiperandrogenismo e hiperinsulinismo tiene efectos aditivos beneficiosos sobre la sensibilidad a la insulina, el hiperandrogenismo, la dislipemia y la anovulación crónica. Estos datos sugieren que las alteraciones del perfil lipídico en estas pacientes son secundarias a la acción concertada del hiperandrogenismo y del hiperinsulinismo, mientras que la anovulación crónica parece ser secundaria al hiperinsulinismo e insulino resistencia.

O-10

HIPOGLUCEMIA HIPERINSULÍNICA PERSISTENTE EN LA INFANCIA. REVISIÓN DE 20 CASOS

I. González Casado, G. López Valero, L. Espinoza Colindres, S. Garcimartín Arévalo, A. Oliver Iguacel y R. Gracia Bouthelier
Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital La Paz. Madrid.

Introducción. La hipoglucemia por hiperinsulinismo persistente en la infancia (HHPI) es una entidad rara, pero es la causa más frecuente de hipoglucemia severa y persistente en neonatos y lactantes.

Material y métodos. 20 pacientes (11 niños y 9 niñas) controlados en nuestro Servicio, diagnosticados de HHPI (glucemia venosa menor de 40 mg/dl, relación insulina/glucemia > 0,3, c. cetónicos negativos, pruebas metabólicas y hormonales normales).

Resultados. Los síntomas iniciales se presentaron en las 1ª 48 horas de vida en 11 niños (55%) y el resto (45%) más tarde (media: 2,9 meses). Síntomas más frecuentes: hipotonía (60%), cianosis (35%), convulsiones (30%) y otros (sudoración, palidez, apnea o hipotermia). Se encontró hepatomegalia en 15 casos (75%). Antecedentes familiares de D. Mellitus en 6 casos (28%) y en un caso madre con hipoglucemia por hiperisulinismo-hiperamonemia (HIHA). Todos recibieron aporte medio de glucosa i.v. de 16 mg/kg/min (máx. 28 mg/kg/min), alimentación frecuente (c/2-3 horas) y en algunos casos NEDC nocturna.

En todos se administró *Diazóxido* (DZ), iniciándose a una edad media de 3,3 meses (5 días-20 meses), dosis inicial entre 5-10 mg/kg/d y máx. de 25 mg/kg/d. En 5 casos (2 con HIHA) hubo buena respuesta sin precisar otra terapia, salvo uno que se suspendió por efectos 2ios importantes y se trató con Octreótido. Tres pacientes aún están con DZ y a uno se le suspendió con buen control posterior. Ocho niños (40%) precisaron tratamiento con *Octreótido* (dosis inicial 1 µg/kg/d); en 7 fue prequirúrgico y uno continúa con el mismo como única terapia (11 µg/kg/d s.c. c/6 h). En 15 casos (75%) se realizó *pancreatectomía*, a una edad mínima de 15 días y máxima de 4 años y 20 días. La 1ª pancreatectomía fue del 85%. Evolución: 4 casos favorable (26,6%), sin requerir otro tratamiento; 5 (33,3%) precisaron DZ; 3 (20%) DZ más Octreótido; y 3 insulina transitoriamente. De los 8 casos que precisaron DZ o DZ más Octreótido después de la 1ª cirugía, uno evolucionó bien suspendiéndose el DZ con 4 años de edad. Los otros 7 precisaron una 2ª pancreatectomía (del 95-100%), requiriendo posteriormente DZ en 2 casos; DZ más Octreótido en un caso, que precisó una 3ª intervención; un niño evolucionó favorablemente; y 3 necesitaron insulina transitoriamente. Anatomía Patológica en todos los casos: Nesidioblastosis. Se ha realizado cateterismo pancreático en un paciente previo a cirugía. Se ha realizado estudio genético en algunos pacientes.

El crecimiento ha sido normal en todos los casos. Evolución neurológica: 4 niños (25%) presentan alteraciones del lenguaje, hiperactividad-déficit de atención o retraso escolar; 1 caso retraso moderado; y el resto (15 niños) han evolucionado bien. Han desarrollado ATG o AGA 4 casos (26,6%) de los pancreatectomizados, de los cuales 2 han hecho D. Mellitus (uno a los 7,5 años de edad, después de 2 cirugías y otro a los 4,5 años después de 3 cirugías). De los pacientes con pancreatectomías de 95-100%, 6 presentan malabsorción.

Conclusión. El tratamiento inicial de la HHPI debe ser conservador, pero ante la dificultad de mantener glucemias N y con riesgo de daño neurológico, se debe realizar pancreatectomía precoz, con vigilancia posterior de las complicaciones. El estudio genético ayudará a conocer más este grupo

de enfermedades tan heterogéneo.

O-11

CARACTERIZACIÓN GENÉTICA DE UNA FAMILIA CON DOS MIEMBROS AFECTADOS DE HIPERINSULINISMO PERSISTENTE DE LA INFANCIA

A.F. Marmiesse[1], A. Salas[1], J.R. Fernández-Lorenzo[2], J. Barreiro[2] y A. Carracedo[1]

[1]Unidad de Genética Forense, Instituto de Medicina Legal, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela.
[2]Unidad de Neonatología y Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

El Hiperinsulinismo Persistente de la Infancia, También conocido como Nesidioblastosis, es un desorden genético del metabolismo de la glucosa que se presenta en recién nacidos y en niños. Se caracteriza por una excesiva e inapropiada secreción de insulina, en presencia de niveles anormalmente bajos de glucosa en sangre. Esto lleva al individuo a una severa hipoglucemia y, si no es tratado con rapidez, al coma y daño cerebral severo. Se ha demostrado que la mayor parte de los casos con herencia familiar y también muchos de los casos esporádicos, son causados por alteraciones en un canal de potasio ATP-dependiente que se expresa en las células β del páncreas (KATP). Este canal es el punto central de la regulación de la secreción de insulina en la célula β pancreática. Se han descrito numerosas mutaciones en SUR1 (Sulfonylurea Receptor), el gen que codifica para una de las dos subunidades que forman este canal. Este gen está codificado por 39 exones que se expanden a lo largo de más de 100 Kb de DNA. Hemos iniciado el estudio molecular de siete familias afectadas con esta enfermedad, secuenciando cada uno de los exones del gen así como las regiones de unión intrón-exon, con el fin de encontrar alguna alteración que pudiese conducir a la enfermedad. Una de estas familias consta de cuatro miembros, cuyos dos hijos nacieron afectados por la enfermedad. Al hijo mayor fue necesario realizarle la pancreatectomía subtotal, mientras que en el segundo las hipoglucemias pudieron ser controladas con tratamiento farmacológico y dieta. Ambos reciben tratamiento actual con octreótido y nifedipine. Al iniciar el estudio molecular del gen SUR1 en estos niños, se ha encontrado en ambos una mutación en heterocigosis en el exon 29 de este gen (c.3577del G). Esta mutación consiste en la deleción de una sola base (G), que conduce a un cambio en la pauta de lectura y produce como consecuencia un codon de STOP dieciseis codones más delante de la deleción. La proteína queda por tanto truncada en el exon 29, perdiéndose los últimos 10 exones de SUR1. Se ha confirmado que dicha mutación fue heredada de uno de los progenitores. Hasta el momento, esta mutación no ha sido reportada en la literatura. Pensamos que, con toda probabilidad, la mutación interviene en la producción del fenotipo de estos niños afectados de Hiperinsulinismo.

O-12

TALLA ADULTA Y GANANCIA DE TALLA EN PACIENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA (HSC) POR DÉFICIT DE 21 HIDROXILASA DE FORMA CLÁSICA: INFLUENCIA DEL GENOTIPO, SEXO, FORMA CLÍNICA Y DE LA EVOLUCIÓN POSTNATAL

J.I. Labarta Aizpun, E. Bello, E. León, A. Ramírez, C. Boldova, E. Mayayo y A. Ferrández Longas

Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Zaragoza.

Un objetivo del tratamiento en la HSC por déficit de 21 hidroxilasa (21OH) es conseguir una talla adulta normal.

Objetivo. Estudiar la influencia del genotipo, sexo, forma clínica y de la evolución postnatal en la talla adulta y en la ganancia neta de talla.

Pacientes y métodos: 22 pacientes diagnosticados de HSC por déficit de 21OH forma clásica: pérdida salina (PS): n = 18; (12 varones y 6 mujeres) y virilizante simple (VS): n = 4 (2 varones y 2 mujeres). Estudio genético gen CYP21: mutación null/muy severa n = 5 y mutación no null n = 6. Los pacientes han sido seguidos y tratados en nuestra Unidad. Estudio de talla adulta (TA) y ganancia de talla: TA-talla genética (TH), TA-pronóstico crecimiento inicial (PC). Evolución favorable (n = 14) si diagnóstico y tratamiento precoces; desfavorable (n = 8) si diagnóstico y tratamiento tardíos. Resultados se expresan en SDS: media (DE). Estudio estadístico: comparación de medias y estudio de correlaciones. (*p < 0,05)

Resultados.

1. Talla adulta y ganancia de talla en función del genotipo			
	Null	No Null	
TA SDS	-2,1 (0,9)	-0,5 (1,4)	ns
TH SDS	-1,9 (0,6)	-1,1 (0,5)	*
TA-TH SDS	-0,2 (0,8)	0,6 (1,6)	ns
PC SDS	-1,4 (0,7)	-0,9 (1,5)	ns
TA-PC SDS	-0,7 (0,9)	0,4 (0,7)	*
2. Talla adulta y ganancia de talla en función del sexo			
	Varones	Mujeres	
TA SDS	-2,0 (1,0)	-0,7 (1,5)	*
TH SDS	-1,1 (0,8)	-1,6 (0,6)	ns
TA-TH SDS	-0,7 (1,1)	0,9 (1,2)	*
PC SDS	-2,6 (1,4)	-0,6 (1,0)	*
TA-PC SDS	0,6 (1,4)	-0,04 (0,9)	ns
3. Talla adulta y ganancia de talla en función de la forma clínica			
	PS	VS	
TA SDS	-1,8 (1,3)	-0,4 (1,1)	ns
TH SDS	-1,4 (0,8)	-0,9 (0,6)	ns
TA-TH SDS	-0,1 (1,4)	0,5 (1,4)	ns
PC SDS	-2,0 (1,5)	-1,5 (1,9)	ns
TA-PC SDS	0,2 (1,2)	1,1 (1,6)	ns
4. Talla adulta y ganancia de talla en función de la evolución			
	Favorable	Desfavorable	
TA SDS	-1,2 (1,3)	-2,2 (1,2)	*
TH SDS	-1,5 (0,6)	-0,8 (0,8)	*
TA-TH SDS	0,4 (1,3)	-0,9 (1,4)	*
PC SDS	-1,2 (1,2)	-3,2 (1,3)	*
TA-PC SDS	0,03 (1,2)	1,0 (1,3)	ns
5. Ganancia de talla en los pacientes con forma Pérdida Salina: Correlaciones			

TA – TH (SDS): p < 0,05 para: talla para edad ósea a los 3 años (r = 0,7) y talla para edad ósea inicio de pubertad (r = 0,8). TA – PC (SDS): p < 0,05 para: dosis media de hidrocortisona (HC) hasta los 3 años (r = -0,7) y talla al inicio de pubertad (r = 0,8).

Conclusiones. La talla adulta y la ganancia neta de talla en pacientes afectos de déficit de 21OH forma clásica depende

significativamente del genotipo, sexo y de la evolución postnatal y en menor medida de la forma clínica. Las formas genotípicamente más severas, los varones y los casos de evolución desfavorable alcanzan los peores resultados de talla adulta. La ganancia de talla está en relación inversa con la dosis de HC recibida en los primeros tres años de vida y se correlaciona positivamente con la talla a los 3 años y con la talla al iniciar la pubertad.

O-13
COMPOSICIÓN CORPORAL EN PACIENTES AFECTOS DE HIPERPLASIA SUPRARREANAL CONGÉNITA (HSC) POR DÉFICIT DE 21 HIDROXILASA

E. Bello Andrés, J.I. Labarta, E. García, E. Castejón, E. Mayayo y A. Ferrández Longas

Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Zaragoza.

Los pacientes con déficit de 21 hidroxilasa tienen riesgo de desarrollar una obesidad debido al tratamiento crónico con hidrocortisona (HC).

Objetivo. Estudiar la composición corporal en pacientes con HSC por déficit de 21 hidroxilasa.

Pacientes. HSC clásica (CL): pérdida salina varones (PS-v) n = 9, PS mujeres (PS-m) n = 7 y virilizante simple (VS) n = 5. HSC no clásica (NC) n = 7. Dosis HC: forma CL: 20-25 mg/m^2/día; forma NC: 10-15 mg/m^2/día.

Métodos. Estudio longitudinal del peso (P), índice de masa corporal (IMC), pliegue subescapular (pSE) y tricipital (pTR) desde el nacimiento y/o diagnóstico hasta la edad adulta.

Resultados. se expresan en SDS (media ± DE) de acuerdo a los Estándares del Centro Andrea Prader (Gobierno de Aragón) excepto el IMC que se expresan en valores absolutos. Estudio estadístico: comparación de medias (*p < 0,05).
Véase tabla a pie de página.

Conclusiones. *1)* Los pacientes con déficit de 21OH forma PS y VS presentan al nacimiento un peso superior a la media y a los afectos de forma NC demostrando el efecto permisivo de los andrógenos en el crecimiento fetal. *2)* Las formas CL-PS presentan a lo largo del estudio un peso dentro de la normalidad si bien al inicio de la pubertad destaca una elevación del IMC y de los pSE y pTR, especialmente en los varones, existiendo un dimorfismo sexual durante la pubertad, de manera que los varones, pero no las mujeres, tienen una tendencia a la normalización de dichos parámetros. *3)* Los pacientes con forma CL-VS y NC presentan unos parámetros de composición corporal dentro de la normalidad. *4)* Las mujeres con formas CL-PS tienen un mayor riesgo de presentar obesidad en la edad adulta valorado por IMC.

O-14
TEJIDO ECTÓPICO ADRENAL TESTICULAR EN HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA PERDEDORA DE SAL (HSC). EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO

R. Corripio, M. Gussinyé, S. Sadino, D. Yeste, C. Aso* y A. Carrascosa

Servicio de Endocrinología y Adolescencia. *Servicio de Radiología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Objetivos. Describir hallazgos clínicos, ecográficos y de fertilidad en 9 pacientes con HSC y tejido ectópico adrenal testicular.

Pacientes y métodos. Estudio retrospectivo en 9 varones de 11-30 años afectos de HSC, en los que se halló en el seguimiento ecográfico testicular, tejido ectópico adrenal. Se revisó la evolución de los parámetros auxológicos, ecográficos y los espermiogramas disponibles.

Resultados. Comparando con la población de Tanner la talla al nacer era similar (0,84 ± 0,79 DS), al año era –1,9 ± 0,85 DS (p < 0,001), a los 3 años existe una recuperación de la talla –0,2 ± 0,89 DS que se mantiene hasta los 8 (0,48 ± 1,68 DS). En el momento de iniciar el brote puberal no existían diferencias significativas 0,04 ± 1,48 DS. La talla final, alcanzada en 8 de los 9, fue inferior respecto a la población de Tanner: 165,48 cm (-1,4 ± 0,59 DS) (p < 0,001). La edad de inicio de la pubertad fue 11,2 ± 2,3 DS (7,29-13,94 años) y el brote puberal de 20,63 ± 3,71 cm, 7 cm menos respecto a la población de Tanner (p < 0,001). La edad ósea se hallaba acelerada a los 8 años y al inicio de la pubertad, con

Edades		1 año	3 años	7 años	Pub	18 años/Adulta
P	PS-v	-0,7 ± 0,9	-0,2 ± 2,4	0,6 ± 1,3	0,2 ± 1,0	-0,8 ± 0,4*
	PS-m	0,4 ± 1,9	0,5 ± 1,6	1,1 ± 1,6	0,4 ± 1,0	0,3 ± 0,9
	VS	2,3 ± 0,9	1,5 ± 1,0	1,3 ± 1,1	1,1 ± 0,5	0,4 ± 0,3
	NC	-	-	-	0,52 ± 1,0	0,1 ± 0,9*
IMC	PS-v	17,2 ± 1,1	16,6 ± 2,2	18,7 ± 2,1*	24,1 ± 3,1*	22,9 ± 0,9*
	PS-m	17,7 ± 2,9	17,2 ± 2,3	19,7 ± 3,5*	23,3 ± 4,1*	26,1 ± 4,8
	VS	19,3 ± 3,0	17,2 ± 2,9	18,3 ± 3,5	20,1 ± 2,4	22,6 ± 0,8
	NC	-	-	-	18,9 ± 2,4	21,6 ± 3,7
pTR	PS-v	0,2 ± 1,6	0,7 ± 1,5	0,9 ± 1,2	2,6 ± 1,2	1,3 ± 0,9*
	PS-m	1,4 ± 3,5	0,6 ± 3,1	1,2 ± 2,6	0,9 ± 1,9*	1,7 ± 0,8
	VS	1,3 ± 2,4	0,8 ± 4,5	-0,3 ± 1,6	-0,1 ± 1,8	0,6 ± 1,0
	NC	-	-	-	0,3 ± 1,3	0,5 ± 1,1
pSE	PS-v	-0,5 ± 0,9	1,1 ± 2,5	1,6 ± 2,0*	2,2 ± 1,6	0,4 ± 0,8*
	PS-m	1,7 ± 4,2	0,6 ± 2,8	1,9 ± 2,7	2,0 ± 2,0*	1,3 ± 1,1
	VS	0,2 ± 2,-1	0,3 ± 2,8	-0,2 ± 0,9	-0,2 ± 0,8	1,6 ± 1,9
	NC	-	-	-	0,1 ± 0,9	-0,1 ± 0,5

Pub: inicio de la pubertad. Peso RN: PS(total): 1,2 ± 1,2*; VS: 2,3 ± 2,2*; NC: -0,1 ± 1,0.

una relación edad ósea/edad cronológica de 1,17-1,18 respectivamente. Comparando con 5 pacientes afectos de HSC sin tejido ectópico que habían recibido tratamiento similar con hidroaltesona 18-20 mg/m^2/día de media, no se encontraron diferencias auxológicas estadísticamente significativas. La edad media de diagnostico del tejido ectópico fue 16 años (6-24 años). Durante el seguimiento ecográfico (6 meses-10 años) el tejido ectópico permaneció estable en tamaño en 7 pacientes (5-15 mm de diámetro) y varió en 2, en uno aumentó y en otro disminuyó. El seminograma obtenido en 7 de los 9 pacientes al alcanzar la edad adulta, mostró oligospermia en 3, que se mantiene tras 2 años en 2 de ellos y se normalizó en otro al disminuir el tamaño del tejido ectópico, tras 18 meses de tratamiento con dexametasona 0,8 mg/d.

Conclusiones. La talla final de nuestra muestra es inferior a la de la población control. En el seguimiento de los pacientes con HSC-clásica debería incluirse la evaluación ecográfica testicular seriada a partir de los 5 años de edad. Los pacientes con HSC-clásica y tejido ectópico adrenal testicular pueden presentar trastornos en la espermatogénesis. La pauta terapéutica en estos pacientes está por definir.

O-15

IMPORTANCIA DE LA MADURACIÓN PUBERAL EN LA VALORACIÓN DE LAS CAPACIDADES MOTORAS DEL VARÓN. ESTUDIO LONGITUDINAL DE 11 A 18 AÑOS

A. Feliu Rovira y C. Marti-Henneberg

Hospital Universitario de Sant Joan de Reus. Facultad de Medicina, Universitat Rovira i Virgili.

Introducción. En la pubertad del varón, además de la evolución de la maduración física y psicológica, se produce un importante aumento de la masa muscular. Todos estos cambios tienen una gran influencia sobre la adquisición de las capacidades físicas, a pesar de lo cual las categorías deportivas agrupan a los deportistas sólo por su edad cronológica. La edad puede influir sobre determinadas capacidades motoras si bien en otras el estadio madurativo o el propio ritmo de maduración podrían ser los factores más determinantes. El objetivo de este estudio fue valorar la influencia del crecimiento, la composición corporal, la maduración psicomotora y la maduración puberal sobre la adquisición de las capacidades motoras del niño.

Material y métodos. Se analizó una cohorte de 334 niños seguidos anualmente de los 11 a los 15 años y a los 18 años. La pubertad se valoró por los estadios de Tanner y el volumen testicular (IVT) agrupándose a los individuos en 4 ritmos de maduración según la edad de inicio puberal. Se midieron variables antropométricas y de composición corporal practicándose, además, tests psicológicos para determinar la maduración cognoscitiva y capacidad de atención.

Para medir las capacidades motoras se utilizaron test de condición física estandarizados y de fácil aplicación en la población general (PWC170, salto vertical, suspensión en barra, tapar platos, flexión del tronco y carrera 5 m x 10).

Resultados. Durante los primeros 5 años se produjeron unas pérdidas anuales de individuos de un 7% siendo de un 12% de los 15 a los 18 años. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre el grupo que se controló hasta el final del estudio (177 individuos) y el grupo inicial respecto a las variables antropométricas, madurativas, de nivel socioeconómico y de actividad física.

El análisis de las variables antropométricas y de composición corporal muestra un aumento estadísticamente significativo desde los 11 a los 18 años respecto a la talla, el peso y el área muscular del brazo, no observándose significación respecto al porcentaje de grasa corporal.

La maduración puberal se asocia significativamente con el test de resistencia aeróbica submáxima PWC170, con el de suspensión en barra y con salto vertical. Dichos tests muestran además diferencias significativas en los 4 ritmos madurativos hasta los 15 años. Estas diferencias no son ya significativas a la edad de 18 años. La composición corporal independientemente de la maduración puberal tiene una influencia sobre estas 3 pruebas.

La maduración cognoscitiva y la capacidad de atención se asocian a la edad y tienen influencia sobre los resultados del salto vertical, tapar platos y suspensión en barra.

Ni la prueba de flexión del tronco ni la carrera, ni el test de tapar platos muestran diferencias respecto a las variables madurativas aunque sí respecto a la edad cronológica.

Conclusiones. A la hora de interpretar los test de aptitud deportiva deberá valorarse la influencia de la maduración puberal sobre la variabilidad de resultados de cada test ya que algunas de las capacidades motoras dependen en gran medida, además de la edad y de la composición corporal, del estadio madurativo. Los individuos que maduran más precozmente obtienen mejores resultados en muchos de los test hasta los 15 años de edad. A la edad de 18 años los resultados son iguales en todos los grupos de ritmos madurativos.

O-16

RAQUITISMO CARENCIAL EN CATALUÑA. ¿UNA EPIDEMIA AL INICIO DEL SIGLO XXI?. ANÁLISIS DESCRIPTIVO MULTICÉNTRICO DE 50 CASOS (DÉCADA 1991-2001)

Grupo Interhospitalario para el Estudio del Raquitismo Carencial en Cataluña. (D. Yeste*, M. Gussinyé* y A. Carrascosa* en representación)

*Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Materno-infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. El raquitismo secundario a déficit de vitamina D era considerado hasta fechas recientes en nuestro país más una curiosidad médica que una realidad clínica. El diagnóstico propio y el conocimiento de la existencia de otros casos aislados de raquitismo carencial en diversos hospitales de nuestro entorno geográfico nos animaron a estudiar los factores que están determinado el "resurgir" de esta enfermedad considerada desterrada de nuestro medio.

Objetivo. Análisis retrospectivo de las características epidemiológicas y clínicas de los lactantes y niños diagnosticados de raquitismo carencial en los Servicios de Pediatría Hospitalaria de Cataluña en los últimos 10 años.

Sujetos y métodos. Se remitió una encuesta clínica a 31 hospitales públicos o privados con servicio de Pediatría. Se evaluaron las siguientes variables: sexo, edad, valor z-score del peso y de la talla, color de la piel, país de origen y etnia, mes

y año de diagnóstico, duración de la lactancia materna, historia de suplementación vitamínica, alimentación recibida en el momento del diagnóstico, sintomatología clínica, hallazgos radiológicos, datos bioquímicos de metabolismo fosfocálcico y el tratamiento efectuado.

Resultados. Se obtuvo respuesta postal o telefónica de 26 centros (84%), de ellos 16 (61%) nos confirmaron su asistencia a lactantes y niños (25 niños y 25 niñas) afectos de raquitismo carencial (el 80% de los casos fueron diagnosticados en los últimos 5 años). La edad media al diagnóstico fue de 9,9 ± 7 meses (rango: 3-36), el 40% menores de 6 meses. Distribución por razas: 58%: negra, 36%: piel oscura; 6% blanca). País de origen: África subsahariana: 56%, Marruecos: 36%, España: 4%, Pakistán: 4%. Distribución estacional: El 60% de los pacientes fueron diagnosticados en otoño e invierno. Al diagnóstico el 72% seguían dieta láctea exclusiva (48% lactancia materna exclusiva) no suplementada con vitamina D. La forma de presentación clínica más prevalente en los lactantes de menos de 6 meses fue: la tetania (26%), dificultad respiratoria (21%) y el estancamiento pondoestatural (16%); en los niños de 6-12 meses: estancamiento pondoestatural (45%) y deformidades óseas esqueléticas (20%); y en los mayores de 12 meses: fundamentalmente como deformidades óseas esqueléticas (75%). El peso y la talla expresado como valor z-score al diagnóstico fue de –0,67 DS y –0,91 DS respectivamente. Metabolismo fosfocálcico: calcemia (n = 47): 8,5 ± 1,5 mg/dl; fosforemia (n = 47): (4,0 ± 1,2 mg/dl); fosfatasa alcalina (n = 45): 2370 ± 2092 UI/L; 25(OH)D (n = 23): 7,1 ± 5,9 ng/ml; 1,25(OH)D (n = 22): 81,5 ± 121 ng/ml, PTH (n = 21): 247 ± 195 pmol/L. Tratamientos prevalentes efectuados: 34%: dosis diarias fraccionadas bajas de vitamina D3 600-1000 UI por vía oral; 32%: dosis masivas de vitamina D3 (superiores a 300.000UI); 30%: dosis fraccionadas de vitamina D3 (entre 4.000 y 200.000 UI).

Conclusiones. El raquitismo carencial es una realidad en nuestro medio en la actualidad, afectando selectivamente a lactantes y niños inmigrantes procedentes del Africa subsahariana y Marruecos de raza negra o piel oscura amamantados con lactancia materna exclusiva sin seguir suplementación con vitamina D. Las formas de presentación clínica de la enfermedad guardan relación con la edad del paciente. Nuestros resultados nos llevan a recomendar la suplementación sistemática y preventiva con vitamina D a todos los lactantes de raza negra o de piel oscura de poblaciones inmigrantes o marginales que siguen lactancia materna exclusiva y son expuestos escasamente al sol.

O-17

PATRONES ANTROPOMÉTRICOS NORMALES DE LOS RECIEN NACIDOS A TÉRMINO (n = 765) EN EL HOSPITAL VALL D'HEBRON DE BARCELONA

A. Copil, D. Yeste, M. Clemente, M. Gussinyé, N. Tokashiki*, C. Abellán*, J. Almar* y A. Carrascosa

Servicio de Endocrinología Pediátrica. *Servicio de Neonatología. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. La edad gestacional y los parámetros antropométricos neonatales son importantes factores predictivos de la morbilidad perinatal. Además, recientemente se ha establecido su utilidad con objeto de permitir la identificación de poblaciones de riesgo en el desarrollo de patología posnatal, especialmente de recién nacidos con retardo de crecimiento intrauterino que muestran mayor predisposición a presentar retardo de crecimiento durante la infancia y a desarrollar enfermedades metabólicas y cardiovasculares en edades medias y tardías de la vida.

Objetivo. Establecer los valores de normalidad de desarrollo intrauterino del peso (gramos), longitud (cm) y perímetro craneal (cm) de una población de recién nacidos a término (RNAT) vivos producto de gestaciones únicas, sin malformaciones congénitas y de curso normal.

Sujetos y métodos. De una muestra inicial de 1103 RNAT, se han excluido 338 por ser de raza no caucásica y de nacionalidad no española o comunitaria o registrarse el antecedente de consumo de drogas materno, diabetes pregestacional o gestacional, hipertensión, eclampsia o enfermedad crónica materna. La muestra final está integrada por 765 RNAT (364 niñas y 401 niños). Como particularidad propia del estudio debe destacarse que todas las mediciones fueron efectuadas por un único investigador dentro de las primeras 12 horas de vida posnatal.

Resultados. En la tabla a pie de página se presentan la media y desviación estándar, intervalo de confianza (i. confianza) y la distribución de los percentiles 3 (p3), 50 (p50) y 97 (p97) del peso, de la longitud (long) y del perímetro craneal (pc) en función de la edad gestacional de los RNAT.

Conclusiones. Se presentan los patrones de normalidad an-

	37 semana n = 70	38 semana n = 113	39 semana n = 185	40 semana n = 218	41 semana n = 142	42 semana n = 37
Peso (m ± de)	2.932 ± 424	3.073 ± 341	3.204 ± 392	3349 ± 359	3342 ± 407	3515 ± 409
I. confianza	2.830 - 3.033	3.009 - 3.137	3.147 - 3.261	3301 - 3397	3274 – 3410	3378 - 3651
p3	2.341	2.485	2.483	2672	2521	2417
p50	2.805	3.070	3.200	3300	3300	3520
p97	3.956	3.703	4012	4074	4229	4236
Long (m±de)	48,1 ± 1,8	48,8 ± 1,4	49,2 ± 1,7	50,0 ± 1,6	50,1 ± 1,6	50,6 ± 2,0
I. confianza	47,7 - 48,6	48,6 - 49,1	49,0 - 49,5	49,7 – 50,2	49,8 – 50,4	49,9 – 51,3
p3	44,5	45,9	46,0	47,0	47,0	45,4
p50	48,0	49,0	49,0	50,0	50,0	50,5
p97	52,8	51,5	53,0	53,0	53,3	54,8
Pc (m ± de)	33,7 ± 1,2	34,0 ± 1,0	34,3 ± 1,1	34,5 ± 1,0	34,7 ± 1,0	35,2 ± 1,4
I. confianza	33,4 - 33,4	33,8 - 34,2	34,1 - 34,4	34,4 – 34,7	34,5 – 34,9	34,7 – 35,7
p3	31,1	32,0	32,0	32,7	33,0	32,1
p50	33,5	34,0	34,0	34,5	35,0	35,0
p97	36,8	36,0	36,0	36,7	37,0	38,7

tropométrica de los RNAT producto de gestaciones únicas de curso normal de nuestro medio. Estos datos son de gran utilidad clínica para identificar los RNAT con riesgo perinatal y posnatal.

O-18

ESTUDIO LONGITUDINAL DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN 80 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO (RNPT) DE 27 - 29 SEMANAS DE GESTACIÓN

M. Clemente, P. Ruiz-Cuevas, N. Potau*, J. Almar**, G. Peguero** y A. Carrascosa.

Servicio de Endocrinología Pediátrica. *Laboratorio Hormonal. **Servicio de Neonatología. Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. Previamente habíamos observado que la función tiroidea de los RNPT sanos de 30 - 35 semanas de gestación (s.g.) (grupo control) es similar a la de los recien nacidos a término sanos desde las primeras horas de vida. Nuestro objetivo fue valorar la función tiroidea en RNPT de 27-29 s.g. y compararla con la de los RNPT del grupo control.

Pacientes y métodos. 80 RNPT de 27 –29 s.g (27 s.g, n = 24; 28 s.g, n = 28; 29 s.g, n = 28). Valoración de T4L, T4, T3, TSH y RT3 en madre, cordón y RNPT en distintos tiempos: a la hora de vida, a las 24 horas, a la semana, a las tres semanas, a los 2 meses y a los 4 meses. De acuerdo con los valores de T4L se distribuyeron los pacientes en dos grupos, Grupo 1: RNPT con T4L dentro del rango del grupo control. Grupo 2: RNPT con T4L inferior al límite inferior del rango del grupo control. El límite inferior del rango fue similar a - 2 DS. Los RNPT del grupo 1 presentaron valores de T4, T3 y rT3 dentro del rango del grupo control y los del grupo 2 por debajo del límite inferior del rango del grupo control.

Resultados. La hipotiroxinemia se correlaciona con la severidad de la patología aunque no es exclusiva de los RNPT más graves. La hipofunción tiroidea fue central en todos los casos y en todos los tiempos evaluados (excepto un paciente con hipofunción periférica a los 2 meses). (Tabla 1).

Conclusiones. *1)* La adaptación a la vida extrauterina sigue siendo un estímulo potente para el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo incluso en los RNPT de 27-29 s.g. *2)* No todos los RNPT de 27-29 s.g presentan hipotiroxinemia. *3)* Es necesario valorar individualmente la función tiroidea de cada recien nacido ya que sólo serían subsidiarios de tratamiento aquellos pacientes con hipotiroxinemia.

O-19

EVALUACIÓN DEL DESARROLLO INTELECTUAL (CD/CI) EN NIÑOS RECIÉN NACIDOS CON RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

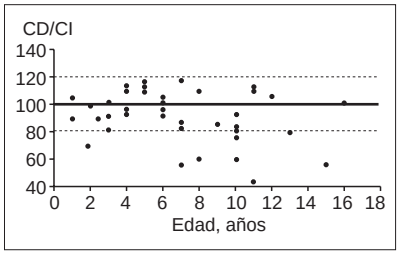
B. Puga González, A. Romo, E. Mayayo, J. Labarta y A. Fernández Longas

Centro Andrea Prader. Zaragoza.

En el CIR, a través de los estudios realizados, se conoce el crecimiento, desarrollo puberal y síndrome metabólico, pero no se ha estudiado suficientemente su impacto sobre el desarrollo intelectual; además, los resultados de los pocos trabajos existentes no son concordantes y difíciles de interpretar, habiéndose llegado a señalar que más del 25% de los niños padecen disfunción cerebral mínima. El *objetivo* de este trabajo es presentar los primeros resultados del CD/CI dentro de un estudio sistematizado en niños nacidos con CIR, parte de un proyecto de investigación multidisciplinar.

Material y métodos. 40 niños (14 varones y 26 mujeres) de 1 a 16 años de edad nacidos con CIR. Estudio transversal. Tests (CD/CI): Brunet-Lézine (n:6) hasta los 30 meses de edad; McCarthy (n:16) de los 3 a los 6 años de edad; WISC-R (n:17) de los 7 a los 15 años; WAIS (n:1) a los 16 años de edad. Controles: hasta los 6 años de edad: Centro "Andrea Prader", Gobierno de Aragón; A partir de los 7 años se considera una media teórica de 100 puntos. Nivel socioeconómico: Encuesta de Graffar.

Resultados. CD/CI total (figura 1). En relación a los controles, 3 niños (50%) tenían el CD por debajo de –2,0 DE; 2 (33,3%) inferior a –1,0 DE; y 1 (16,6%) por debajo de 0,0 DE. De los 3 a los 6 años de edad en 4 pacientes (25%) el CI era inferior a 1,0 DE; en 3 (18,7%) estaba por debajo de –0,5 DE y en 2 (12,5%) era inferior a 0,0 DE. A partir de los 7 años de edad en 5 niños (29,4%) la puntuación del CI era menor de 70 (nivel de debilidad o deficiencia); en 2 (11,7%) estaba situada entre 70 y 80 (nivel "borderline"); en 5 (17,6%) entre 90 y 110 (nivel medio) y en 2 (11,7%) entre110 y 120 puntos (nivel normal-alto). En el 67,4% de los casos el CI manipulativo fue inferior al CI verbal. La paciente de 16 años tenía una puntuación de CI inferior a –1,1 DE. Nivel socioeconómico: categoría I (alto): 4 familias; II (medio-alto): 4 familias; III (medio-medio): 26 familias; IV (medio-bajo): 5 familias.



Conclusiones. El CD/CI de los niños estudiados nacidos con CIR está frecuentemente afectado, siendo en alguno de ellos (20,0%) francamente deficiente. Aunque por el tamaño de la muestra, no se ha podido determinar el impacto sobre el CD/CI de los diversos factores adicionales todos tenían en

Tabla 1: Valores de T4L y TSH (media ± DS) de RNPT 27-29 s.g.

	GRUPO 1				GRUPO 2			
Tiempo	N	T4L(ng/dl)	TSH (mUI/L)	% del total	N	T4L(ng/dl)	TSH (mUI/L)	% del total
1 h	29	1,16 ± 0,34	15,25 ± 16,65	96,6	1	0,28	3,24	3,4
24 h	41	1,37 ± 0,32	6,19 ± 5,48	65	22	0,71 ± 0,2	5,75 ± 13,06	35
1 sem	48	1,09 ± 0,26	3,94 ± 2,89	83,7	10	0,47 ± 0,13	2,69 ± 2,68	16,3
3 sem	60	1,19 ± 0,24	5,43 ± 4,23	95,2	3	0,46 ± 0,13	1,59 ± 1,39	4,8
2 meses	48	1,32 ± 0,2	4,58 ± 4,85	80,3	11	0,84 ± 0,13	9,47 ± 12,33	19,7
4 meses	28	1,48 ± 0,28	3,83 ± 1,56	100	0			0

común que nacieron con un CIR. Se precisan estudios futuros en aras a establecer los factores implicados, verificar la evolución longitudinal y tratar de establecer medidas preventivas.

(*) Proyecto de Investigación Gobierno de Aragón y colaboración de Laboratorios Lilly

O-20
HIPOTIROXINEMIA EN EL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO

I. Rica, A. Vela, G. Grau y P. Martul

Sección de Endocrinología Pediátrica. *Unidad Neonatal.
Hospital de Cruces. Bizkaia.

Los recién nacidos pretérmino (r.n.p) presentan con frecuencia niveles bajos de T4 y normales de TSH los primeros días de vida. Este hallazgo podría atribuirse a aspectos secundarios a la prematuridad, como son niveles disminuidos de TBG y una inmadurez del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo. Se desconoce la repercusión de esta alteración en el desarrollo neurológico de los niños. Se han realizado ensayos clínicos para tratar de forma preventiva esta hipotiroxinemia (hipoT) y sus resultados no han sido concluyentes.

Objetivos: Conocer la prevalencia de hipotiroxinemia (niveles bajos de T4 y normales de TSH) en los r.n.p de ≤ 33 semanas de gestación (s.g) a los 3 y 15 días de vida. Estudiar la variabilidad de este diagnóstico en función de que se utilice la determinación de T4L o de T4T.

Pacientes y metodología: En Agosto del 2000 se inició un protocolo diagnóstico para el estudio de la hipoT. en r.n.p de ≤ 33 s.g. El protocolo incluía: valorar los resultados de TSH y T4T, los días 3 y 15 de vida según la técnica utilizada en la detección precoz del hipotiroidismo (inmunofluorescencia en papel de filtro, DELPHIA) y estudiar los niveles de T4L y TSH a los 15 días en sangre venosa (quimioluminiscencia, IMMULITE 2000). Hemos estudiado 103 r.n. con edad gestacional (e.g) de 29,6 ± 2,1 y un peso de 1.218 ± 334 g. Se han excluido los r.n.p que mostraron una hipertirotropinemia el 3er día de vida. Los niños que a los 15 días tenían niveles bajos de T4L se ha revaluado 1 semana después para establecer el diagnóstico definitivo de hipoT. e iniciar tratamiento sustitutivo. La valoración de T4L para la e.g se ha seguido según datos publicados por Ares y cols. Hemos comparado los resultados de este grupo con los obtenidos en otra muestra de 25 r.n.p de características similares (e.g 28,3 ± 1,9 semanas y peso 1021 ± 240 gr) en los que se estudió la función tiroidea por hipoT. detectada el 3er día de vida, durante el año anterior al inicio del protocolo.

Resultados: *Resultados del protocolo:* La prevalencia global de hipotiroxinemias según los niveles de T4T fue similar a los 3 y 15 días de vida (52,5% vs 55,3%). La mayor proporción se detectó en el subgrupo de r.n con e.g ≤ 28 semanas. La prevalencia global de hipoT. a los 15 días según determinación de T4L fue del 15%. El 98% de los r.n.p mostró tener una función tiroidea finalmente normal según los niveles de T4L. El 11% de los niños con resultados normales el 3er día tuvo una hipoT. a las 2 semanas de vida. *Comparación con el grupo anterior al protocolo:* No hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de diagnóstico definitivo de hipoT. El número de extracciones practicadas para establecer el diagnóstico fue inferior tras la aplicación del protocolo (2,2 vs 2,7; t-Student, p = 0,001).

Conclusiones. Los r.n.p tienen unos niveles de T4T fisiológicamente disminuidos durante los primeros 15 días de vida. Para establecer el diagnóstico de hipoT. se precisa determinar la T4L. La utilización del protocolo ha disminuido el nº de extracciones necesarias para establecer el diagnóstico definitivo. Es importante conocer la función tiriodea en los r.n.p. a los 15 días, dado que la normalidad de los resultados al nacimiento no descarta por completo la aparición posterior de un hipoT.

XXIV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

P-1
DIABETES INSÍPIDA CENTRAL FAMILIAR

Y. Peña, M. Clemente, M. Gussinyer, D. Yese, J. Oriola* y A. Carrascosa

Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Materno-Infantil Vall d´Hebron de Barcelona, *Servicio de Hormonología, Hospital Clínico y Provincial de Barcelona

Fundamento. No siempre es fácil distinguir la potomanía de la diabetes insípida, sobre todo en aquellos casos con defecto parcial, y muchas veces el diagnóstico nos lo dará el estudio genético.

Caso clínico. Gemelas univitelinas de 5 años de edad, padre afecto de diabetes insípida pitresín sensible y sin antecedentes personales de interés que consultan por enuresis primaria y síndrome de polidipsia-poliuria, sometidas en dos ocasiones a test de restricción hídrica y diagnosticadas de polidipsia primaria. Debido a la progresión del cuadro se inicia tratamiento sintomático con desmopresina presentando oligoanuria de 36 horas de evolución con rechazo de líquidos. Se realiza test de Miller en un tercer ingreso: capacidad de concentración urinaria conservada (745 mOsm/kg). Tras la administración de desmopresina, aumento en > 9% de osmolalidad urinaria (933 mOsm/kg), compatible con diabetes insípida central parcial. RMN cerebral: ausencia de hiperintensidad neurohipofisaria. Estudio genético: mutación tipo missense en el exón 2 (neurofisina) con sustitución de Pro→Leu en la posición 50, heterozigosis en padre y las dos hermanas. Diagnóstico: diabetes insípida central parcial familiar.

Comentarios. El gen precursor de la vasopresina contiene tres exones que codifican los principales dominios de la proteína precursora: vasopresina (exón 1), neurofisina (exón 2) y glicopéptido C (exón 3). El precursor mutado queda atrapado en el retículo endoplasmático, impidiendo la separación y liberación de la vasopresina, que resulta insuficiente; además, dichos complejos acumulados ocasionan neurotoxicidad, con deterioro progresivo de la capacidad de respuesta ante cambios de osmolaridad plasmática. Se trata, por tanto, de una alteración evolutiva.

Conclusión. En un paciente con poliuria-polidipsia, en caso de obtener resultados compatibles con polidipsia primaria, estaría indicado un estudio genético si tenemos constancia de antecedentes familiares.

P-2
LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DMt1) EN EL AÑO 2001 EN GALICIA

J. Barreiro, M. Santos[1], P. Lázaro[2], J.M.Martín[3], I. Quintela[4], A. Cepedano[5], M.J. Pita[6], M.M. Rodicio[7], P. Fariñas[8], M. Caramés[9], J.L Chamorro[10], A. Pavón[11] y M. Pombo

U. de Endocrinología, Crecimiento y Adolescencia. Dep. de Pediatría. Facultad de Medicina de Santiago (USC). Grupo de Diabetes Infantil de Galicia: H. Clínico Universitario de Santiago, H. Arquitecto Marcide de Ferrol[1] (A Coruña), H. Materno Infantil Teresa Herrera[2] (A Coruña), H. de Barbanza[3] (A Coruña), H. Virxe da Xunqueira[4] (A Coruña). H. Xeral Calde de Lugo[5] (Lugo), H. Comarcal de Monforte[6] (Lugo), H. da Costa Burela[7] (Lugo), H. Cristal Piñor[8] (Ourense), H. Comarcal Valdeorras[9] (Ourense), H. Xeral-Cies de Vigo[10] (Pontevedra), H. Provincial de Pontevedra[11] (Pontevedra).

Objetivo. Conocer las características clínicas y analíticas de los niños de 0 a 14 años que ingresaron en los Hospitales de la Comunidad Gallega (Sergas) durante el año 2001

Pacientes y métodos. Se incluyeron todos los niños, desde el nacimiento hasta los 14 años, residentes en nuestra Comunidad que ingresaron en los Hospitales del Sergas desde el 1 de enero hasta 31 de diciembre del 2001 y que cumplen los criterios de diagnóstico de diabetes tipo 1. En el protocolo de recogida de datos, que se formalizó al ingreso, se incluía: edad, sexo, procedencia, antecedentes personales de patología autoinmune asociada y antecedentes familiares, síntomas previos al debut y su duración, parámetros bioquímicos al diagnóstico: glucemia, HbA1c y cetoacidosis (CAD) con pH < a 7,30 y/o bicarbonato < 15 mEq/L. Los datos se expresan en %, media, rango y DE.

Resultados. Se diagnosticaron 61 casos. La distribución por sexo es 47,5% niñas (29 casos) y 52,5% niños (32 casos). Por grupos de edad: a) entre 0-4 años son 14 pacientes (22,9%), media de edad 2,9 años (rango 1-4 años); b) entre 5 y 9 años son 26 niños (42,6%) con una edad media de 7,3 años (5,1-9,9 a.) y c) entre 10 y 14 años, 21 pacientes (34,4%), edad media de 11,6 años (10,2-13,8 a.). Distribución anual: invierno 31,1% y primavera, verano y otoño 22,9%, respectivamente. Habían recibido lactancia materna el 55,7%. Un paciente presentaba enfermedad celíaca y dos tiroiditis autoinmune, uno de ellos con hipofunción. En relación a antecedentes familiares, 3 pacientes tienen un familiar de primer grado con DMt1 y con Diabetes Mellitus tipo 2 (DMt2) 1 paciente; 22 pacientes tienen familiares de 2º grado con DMt1 o DMt2. La incidencia de los niños diagnosticados por ingreso supone un

porcentaje de 17,6/100.000/año para nuestra comunidad. *a)* Grupo de 0-4 años: El tiempo medio de debut fue de 12,5 días (1-21 días). Los síntomas previos fueron: poliuria y polidipsia 92,8%, nicturia o enuresis 75%, pérdida de peso 64,3% y polifagia 28,5%. Glucemia 480 mg/dl, HbA1c 8,9% y CAD en 35,7% (5 casos). *b)* Grupo de 5-9 años: El tiempo medio de debut fue de 15,7 días (2-60). Los síntomas más frecuentes son: poliuria 96,1%, polidipsia 88%, pérdida de peso 68%, enuresis 64% y polifagia 52%. Glucemia 395,9 mg/dl, HbA1c 10,5% y CAD 30,7% (8 casos). *c)* Grupo de 10 a 14 años: El tiempo medio de debut fue de 26,1 días (26-120). Los síntomas que destacan son: polidipsia 100%, poliuria 95%, pérdida de peso 85% y polifagia 57,8%. Glucemia 515,4 mg/dl, HbA1c 11,1% y CAD 28,5% (6 pacientes).

Conclusiones. La mayor incidencia de DMt1 se observa entre los 5 y 9 años. Aproximadamente un tercio de los niños fueron diagnosticados en cetoacidosis. El grupo de menor edad es diagnosticado en menos tiempo y con valores inferiores de HbA1c. Los síntomas más frecuentes fueron poliuria, polidipsia y pérdida de peso.

P-3
INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN LA PROVINCIA DE HUELVA

S. Bernal*, E. Jiménez*, N. Díaz** y J. García***

*Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Juan Ramóm Jiménez. Huelva. **Servicio de Pediatría. Hospital Infanta Elena. Huelva. ***Servicio de Pediatría. Hospital de Riotinto. Minas de Riotinto. Huelva.

Objetivos. Conocer la incidencia de la Diabetes Mellitus tipo 1 en niños de edad menor o igual a 14 años en la provincia de Huelva, así como la distribución por grupos de edad. Evaluar además otros factores como la procedencia del medio rural/urbano o el porcentaje de cetoacidosis al debut.

Material y métodos. Datos obtenidos a través de los registros hospitalarios en los años 1998-2000. Población censada en el padrón del año 1996 del Instituto de Estadística de Andalucía.

Resultados. Se exponen en la siguiente tabla

	Casos totales	Incidencia total*	Edad 0-4 años	Edad 5-9 años	Edad 10-14 años
Año 1998	14	16,5	4 (16,08)	4 (14,19)	6 (19,22)
Año 1999	14	16,01	4 (16,08)	7 (24,83)	6 (19,22)
Año 2000	11	13,06	4 (16,08)	2 (7,09)	5 (16,02)

*Nº casos/100.000 habitantes.

P-4
INGRESOS HOSPITALARIOS EN LA EVOLUCIÓN DE LA DIABETES: ASPECTOS ECONÓMICOS

F. Manzano, J. Prieto, J. Cedeño y E. Álvarez

Unidad de Endocrinología pediátrica: Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

Introducción. La diabetes tipo 1 es una enfermedad crónica, la más frecuente en la infancia en la que aparecen descompensaciones agudas (hipoglucemias y cetoacidosis), que son motivo de ingreso hospitalario con cierta frecuencia.

Objetivos. Conocer el número de ingresos hospitalarios y gastos producidos a causa de la diabetes (sin tener encuentra el ingreso por el debut), ocurridos en los niños con la enfermedad, y revisados en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Clínico de Salamanca.

Pacientes y métodos. Se revisan los ingresos producidos por la diabetes en 73 niños, de los 90 diagnosticados entre los años 1989-2000. Con el fin de hacer comparaciones, dividimos el período total de tiempo en dos subperíodos de 6 años cada uno: período A (pA) (89-94) y período B (pB) (95-2000).

Resultados.

– De los 73 niños evaluados, precisan ingreso hospitalario 44 (60%).

– En el pA, se diagnostican 37 casos, se evalúan 24 e ingresan los 24 niños (100%); en el pB se diagnostican 53 casos, se evalúan 49 e ingresan 20 (40%) (p = 0,001).

– El número total de ingresos son 102: 66 en el pA (media niño/2,75 ingresos); 36 en el pB (media niño/1,8 ingresos).

– Los 102 ingresos suponen 362 días: 260 en el pA (260:24 = 10,8 días media/niño); 102 en el pB (102:20 = 5,1 días media/niño) (p = 0,002).

– Los gastos de alojamiento, manutención, cuidados y tratamiento, por cada día de ingreso en el medio hospitalario durante el pA, fueron de 33.000 pts. En el pB, los gastos por los mismos conceptos, ascienden a 40.000 pts/día y niño. Por tanto:

260 días × 33.000 pts = 8.580.000 pts. de gastos en el pA.

102 días × 40.000 pts = 4.080.000 pts. de gastos en el pB.

4.500.000 pts es el ahorro en el pB respecto del pA.

– Los gastos por cada permanencia media:

10,8 días × 33.000 pts = 356.400 pts de gastos/permanencia/niño en el pA.

5,1 días × 40.000 pts = 204.000 pts. de gastos/permanencia/niño en el pB.

152.400 pts es el ahorro del pB respecto del pA por gastos/permanencia/ ingreso/niño.

Conclusiones. Existe un significativo e importante descenso de ingresos en los niños del pB respecto de los del pA (40%-100%), hecho también observado en el número de días medios hospitalarios por niño (5,1 en pB-10,8 en pA).

Todo ello supone un importante ahorro económico lo que atribuimos a una mejor aplicación de los conocimientos médicos, y a una mejor educación diabetológica.

P-5
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E INMUNOLÓGICAS DE NIÑOS Y ADOLESCENTES DIAGNOSTICADOS DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 AL DEBUT

A. González Vergaz*, B. García Cuartero*, J. Jiménez Jiménez** y C. García Lacalle**

*Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría. **Servicio de Bioquímica. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

Introducción. En los últimos años y gracias a los avances en el conocimientos genéticos y clínicos de la diabetes mellitus el espectro diagnóstico de esta enfermedad en la infancia y adolescencia se ha ampliado. Por ello nos hemos planteado en un primer paso analizar la situación de un grupo de pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 con el objeto de seguir de cerca a aquellos cuyo diagnóstico etiológico sea incierto.

Objetivo. Analizar restrospectivamente las características clínicas, bioquímicas e inmunológicas de un grupo de pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1, al debut.

Metodología: Se estudiaron retrospectivamente las historias de 53 pacientes niños y adolescentes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 entre enero del 97 y diciembre del 01 en nuestro hospital, de edades comprendidas entre 9 meses y 14 años. Se valoró los antecedentes familiares, la edad al diagnóstico, el tiempo de sintomatología previa, la clínica, la HbA1C (HPLC), los marcadores de autoinmunidad: Anticuerpos antiislote: ICA, Antiinsulina: IAA, anticuerpos anti descarboxilasas del ácido glutámico (AntiGAD), anticuerpos antiendomisio y antitiroideos, y la reserva pancreática (test glucagón para péptido C).
Resultados. *1)* Presentaron antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 1 en primer grado un 12% y de diabetes tipo 2 un 80%, en el grupo de niños menores de 5 años ninguno presento antecedentes de diabetes tipo 1 y la mitad presentaron antecedentes de diabetes mellitus tipo 2. *2)* La duración media de los síntomas previos al diagnóstico fue de 17 días (rango: 0-90 días). Siendo en el grupo de edad < de 5 años de 11 días (rango 3-16 días). *3)* La media de la HbA1c al diagnóstico fue de 10,1% (rango: 5,8-15,1%) siendo inferior en el grupo de menor edad (8,6%) *4)* La situación clínica al debut fue mayoritariamente como cetosis (58%) en ambos grupos, diagnosticándose de cetoacidosis (CAD) en el 22% de los pacientes y sólo el 16,6% de los menores de 5 años. *5)* Los marcadores inmunológicos fueron positivos: ICA: 26%, IAA: 11%, antiGAD: 6%, ICA + IAA: 7,5%, ICA + AntiGAD: 13%. Ningún paciente fue positivo para IAA + AntiGAD, y ningún paciente presentó los tres marcadores analizados. *6)* No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con inmunología positiva y negativa respecto a la reserva pancreática, antecedentes familiares o forma de presentación. 7,5 pacientes (9,4%) presentaron al diagnóstico anticuerpos antiendomisio y de ellos desarrollaron enfermedad celiaca 4. Sólo un paciente presentó anticuerpos antitiroideos positivos.
Conclusiones. *1)* La incidencia de CAD al debut es baja particularmente en el caso de los menores de 5 años. *2)* En nuestra serie los marcadores de autoinmunidad son bajos respecto a otras series. *3)* No encontramos diferencias estadísticamente significativas en el comportamiento entre los grupos con marcadores de diabetes positivos y negativos respecto al resto de parámetros analizados.

P-6
RÉGIMEN TERAPÉUTICO Y CONTROL METABÓLICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN EL ÁREA III DE LA COMUNIDAD DE MADRID

C. Torrijos Román, P. Sevilla Ramos, J. Ramírez Fernández, P. González Santiago y E. García Frías

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

Introducción. La insulinoterapia constituye la base del control metabólico de la Diabetes Mellitus tipo 1 (DMT1), no obstante son imprescindibles otros aspectos como la dieta, el ejercicio físico y el autocontrol.

Objetivos. Relacionar la pauta de insulinoterapia con la calidad del control metabólico en nuestra población pediátrica con DMT1 y compararla con los datos publicados previamente por la SEEP.
Material y métodos. Estudio transversal de los pacientes con DMT1 seguidos en consulta de endocrinología pediátrica de nuestro hospital durante el año 2001. Se incluyen 59 pacientes con más de un año de evolución de la enfermedad y las siguientes variables: edad, edad al diagnóstico, sexo, estadio puberal, tiempo de evolución, dosis diaria de insulina, número de glucemias diarias, media de HbA1C y pautas de insulinoterapia resumidas en 8 grupos, basándonos en los descritos previamente por la Comisión de Diabetes Infantil de la SEEP, y reagrupándolos a su vez en 3, en función del número habitual de dosis diarias de insulina: Pauta 1: 2 dosis, pauta 2: 3 dosis y pauta 3: 4 dosis. Se han intentado relacionar fundamentalmente la pauta de insulinoterapia y el estadio puberal, agrupado en tres tramos, con las variables anteriores.
Resultados. Edad media de la muestra: 12,71 ± 3,76. Tiempo de evolución: 4,63 ± 3,03 años. Edad al diagnóstico: 7,76 ± 3,77 años. El 62,7% eran varones. El 25,4% presentaban un estadio puberal I de Tanner, el 45,8% se encontraban entre los estadios II a IV, y el 28,8% en el V. La HbA1C fue de 7,51 ± 1,33. Se realizaron una media de 4,56 ± 1,36 glucemias diarias. Las necesidades medias de insulina fueron 1,02 ± 0,39 UI al día. La relación de las variables anteriores con la pauta de insulina se refleja en la tabla a pie de página.
La pauta 1 sólo se utilizó en casos prepuberales, siendo la pauta 2 la más empleada en los tres tramos. Los niveles mas bajos de HA1C los observamos en los casos prepuberales con multidosis. No se evidencian ventajas de la pauta 3 sobre la 2 y se ve un leve empeoramiento relacionado con el estadio puberal y los años de evolución. Aumento de las necesidades de insulina en el grupo puberal con disminución en el postpuberal aunque sin mejoría en el control. No se evidencia relación entre las glucemias/día y el grado de control metabólico.
Conclusiones. *1)* La mayoría de los niños y adolescentes (95,5%) reciben insulina en régimen de multidosis. La pauta de dos dosis se utiliza únicamente en los casos prepuberales. *2)* No existe relación entre el número de dosis, estadio puberal y años de evolución. *3)* Las necesidades de insulina en los 59 pacientes estudiados son de 1,02 ± 0,39 UIKg/día siendo mayores durante el desarrollo puberal. En el tramo postpuberal bajan las necesidades aunque no mejora el control. *4)* Las mejores cifras de HbA1C se observan con las pautas de 3 y 4 dosis en los niños prepuberales en los que se realiza un mayor número de glucemias y se asocia a la vez un menor tiempo de evolución. *5)* El porcentaje de pacientes en régimen de multidosis (95,5% vs. 67,8%) y los requerimientos de insulina (1,01 ± 0,35 vs. 0,85 ± 0,25) son mayores que en el estudio de la SEEP sin que ello se traduzca en un mejor control metabólico (7,51 ± 1,33 vs. 7,7 ± 1,5). *6)* En este estudio no se han tenido en cuenta otros muchos factores que, además de la insulinoterapia, están implicados directamente en el control metabólico.

	%	edad	HbA1C %	UI/Kg/día	Glucemia/día	Años evolución
Pauta 1	3,4%(n = 3)	8,33 ± 3,05	8,17 ± 0,75	0,88 ± 0,63	5,3 ± 0,57	3,66 ± 3,05
Pauta 2	71,8%(n = 42)	12,87 ± 3,91	7,47 ± 1,41	0,93 ± 0,32	4,32 ± 1,30	4,3 ± 3,07
Pauta 3	23,7%(n = 14)	13,12 ± 3,07	7,49 ± 1,20	1,25 ± 0,42	5 ± 1,46	5,62 ± 2,84

P-7
HIPOGLUCEMIA Y DIABETES TIPO 1

F. Manzano, J. Prieto, J. Cedeño y E. Álvarez
Unidad de Endocrinología pediátrica: Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

Introducción. La hipoglucemia es la complicación aguda más frecuente en la diabetes del niño. En íntimamente relación al tratamiento con insulina, es un efecto indeseable, que causa preocupaciones importantes tanto en el niño como en los familiares más próximos.
Objetivos. Conocer cómo sienten, cuidan y tratan los niños sus hipoglucemias.
Pacientes. 44: 26 niñas y 18 niños, con edades comprendidas entre 3 y 14 años, y revisados en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Clínico de Salamanca.
Métodos. Protocolo de hipoglucemias con 14 items contestados por los niños o sus familiares:
1. Síntomas de hipoglucemia
2. Causas de hipoglucemia
3. Confirmación de las hipoglucemias
4. Utilización de azúcares de absorción rápida
5. Otras medidas
6. Hipoglucemia postejercicio
7. Lleva consigo azúcares de absorción rápida
8. Tiene glucagón en su domicilio
9. Ha utilizado glucagón por hipoglucemia
10. Ha acudido a urgencias por hipoglucemia
11. Autocontrol
12. Autoanálisis
13. Alimentación
14. Ejercicio

Resultados. Todos los niños han manifestado síntomas ante la presencia de hipoglucemias; por orden de frecuencia: temblor 86%, sudor 59%, debilidad 59%, cansancio 56%, mareo 50%, cefalea 27%, malhumor 25%, visión borrosa 22%, etc.
– Ejercicio e insulina son las primeras causas.
– Confirman la hipoglucemia el 86% de los niños.
– Utiliza azúcares de absorción rápida el 75% de los niños, y toma otras medidas el 52%.
– El 39% refiere haber padecido hipoglucemia tras un ejercicio intenso.
– El 86% lleva consigo azúcares de absorción rápida.
– El 18% ha presentado hipoglucemia grave, y ha necesitado la administración de glucagón. Y manifiesta tenerlo en su domicilio el 91% de los niños.
– El 25% ha precisado de los servicios sanitarios de urgencia a causa de la hipoglucemia.
– Se considera bien educado en el autocontrol de la enfermedad, el 64% de los niños; el 87% cuida bien la alimentación; el 52% realiza deporte regularmente.
– En relación al autoanálisis: el 13% realiza dos controles; el 20% tres; el 33% cuatro; el 19% cinco; el 15% controla su glucemia seis veces al día.

Conclusiones. Una correcta educación diabetológica permite que los niños y familiares conozcan mejor los distintos aspectos que se plantean ante las hipoglucemias, y sepan qué actitudes tomar ante estas situaciones. También es responsabilidad del equipo especializado conseguir una adecuada educación en el autocontrol.

Del estudio del cuestionario realizado, concluimos que nuestros niños, en su gran mayoría, saben actuar correctamente ante las incidencias que se analizan.

P-8
FASE DE LUNA DE MIEL EN DIABÉTICOS TIPO 1 MENORES DE 14 AÑOS

E. García García, M.M. Sánchez Gutiérrez y M.R. Jiménez Liria
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería.

Objetivos. *1)* Relacionar la aparición de la fase de luna de miel (FLM) en diabéticos tipo 1 menores de 14 años con variables conocidas en el momento del diagnóstico. *2)* Valorar si la existencia de esta fase influye en el requerimiento insulínico y en el control metabólico en los cinco primeros años de evolución de la diabetes.
Pacientes y métodos. Estudio retrospectivo de los niños con diabetes tipo 1 con debut antes de los 14 años de edad. Se definió FLM como aquella en la que el requerimiento insulínico era menor de 0,5 U/kg/día. Los resultados se expresan como media (desviación estándar).
Resultados. Se incluyeron en el estudio 109 pacientes (62 varones) de edades comprendidas entre 1,0 y 13,4 años en el momento del diagnóstico. 72 pacientes (66,0%) presentaron FLM. La distribución de los pacientes por sexos, estación de nacimiento y de diagnóstico, estadio puberal y segmentos de edad en los grupos de niños con y sin FLM no fueron significativamente diferentes. Las otras variables al debut fueron:

Variables al debut	Grupo con FLM	Grupo sin FLM	Significac
Cetosis	26/72	14/37	No
Cetoacidosis	22/72	14/37	No
Bicarbonato mEq/l	16,5 (6,5)	15,9 (6,8)	No
Glucemia mg/dl	375 (146)	502 (204)	p < 0,01
Semanas hiperglucemia	3,3 (3,9)	2,7 (3,8)	No
Insulina al alta (U/kg/d)	0,52 (0,19)	0,80 (0,18)	p < 0,001

La duración de la FLM fue de 10,6 (7,2) meses, rango 1-30 meses. El requerimiento insulínico y los valores de hemoglobina glicosilada media solo fueron significativamente menores en el grupo con FLM en el primer año de evolución.
Conclusiones. *1)* Los diabéticos tipo 1 menores de 14 años que presentan FLM muestran glucemias más bajas y menor requerimiento insulínico en el momento del diagnóstico. *2)* No existen diferencias en el requerimiento insulínico ni en el control metabólico entre los dos y cinco años de diabetes entre los que presentaron FLM y los que no.

P-9
TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA (TCA) EN ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1)

N. García, S. Gussinyé, M. Gussinyé, D. Yeste, E. Vicens-Calvet, M. Albisu, M. Bargadà, A. Bielsa, J. Tomas y A. Carrascosa
Servicios de Endocrinología y Paidopsiquiatría. Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. El ciclo de pérdida de peso en el debut y el subsecuente aumento cuando se inicia el tratamiento insulí-

nico, el control dietético para el mantenimiento de la DM1 y la habilidad deliberada de disminuir u omitir dosis de insulina como método de control de peso, son aspectos de la DM1 como factores de riesgo a padecer un TCA.

Objetivo. Determinar la prevalencia de riesgo de trastornos de la conducta alimentaria en un grupo de pacientes adolescentes afectos de diabetes mellitus tipo 1.

Sujetos y métodos. Estudio transversal, descriptivo en primera fase, de una población de 139 adolescentes (78 chicos y 61 chicas)de 12 a 19 años de edad afectos de DM1 a los que se aplicaron los instrumentos autoadministrados de "Eating Attitudes Test" (EAT-40), con dos preguntas añadidas en el mismo formato, sobre la manipulación de insulina con el objetivo de perder peso y la encuesta socioeconómica de Graffar.

	Chico		Chica	
	Media	DE	Media	DE
Peso del paciente (kg)	55,65	13,02	53,64	9,04
Talla del paciente (m)	1,63	0,12	1,60	0,08
IMC (Peso en kg/talla en m^2)	20,76	2,82	21,05	2,91
HbA1c % (N 4,5-6,6)	9,2	1,6	9,5	1,2
Tiempo evolución DM1 (años)	6,42	3,49	7,36	4,45
Puntuación de Graffar (grados)	3,6	0,7	3,5	0,7

Resultados. La población riesgo a padecer un TCA fue de un 10,3% para los chicos y un 16,4% para las chicas. Se observó que un 1,2% de los chicos y un 9,8% de las chicas omitían/reducían dosis de insulina con el fin de perder peso, así como un 7,2% de los chicos y el 5,5 de las chicas aumentaban dosis de insulina con el mismo objetivo. El nivel socieconómico de las familias resultó homogéneo (media de 3,55 familia de grado medio).Hemos encontrado una correlación entre el IMC y la subescala de Control Oral ($r = -.30$, $p < 0,01$) en los chicos. Y en las chicas una correlación entre el IMC y las subescalas de Dieta ($p < 0,01$, $r = .35$) y de Bulimia ($p < 0,05$, $r = .30$).

Conclusiones. La prevalencia de riesgo a padecer un TCA en chicas es similar a los resultados encontrados en otros estudios de la población normal, en cambio con respecto a los chicos, la población riesgo es mayor a la reportada en la bibliografía. De acuerdo a las subescalas del EAT-40 se observó que en los chicos hay más tendencia hacia conductas anoréxicas y en las chicas a conductas bulímicas. Existe una falta de información entre los adolescentes de nuestro estudio

P-10
GRADO DE SATISFACCIÓN CORPORAL EN ADOLESCENTES AFECTOS DE DIABETES MELLITUS TIPO 1

S. Gussinyé, N. García M. Gussinyé, D. Yeste, E. Vicens-Calvet, M. Albisu, M. Bargadà, A. Bielsa, J. Tomas y A. Carrascosa

Servicios de Endocrinología y Paidopsiquiatría. Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. La imagen corporal es un concepto que se refiere a la manera en que uno percibe, imagina, siente y actúa con respecto a su propio cuerpo. Es un concepto subjetivo que incluye una valoración de su realidad. Los factores de personalidad tanto como los emocionales, influyen en el propio concepto de la imagen corporal.

Objetivo. Determinar el grado de satisfacción corporal y zonas de lipodistrofia en un grupo de adolescentes de ambos sexos de 12 a 19 años de edad afectos de diabetes mellitus tipo 1 (DM1).

Sujetos y métodos. Estudio transversal, descriptivo, de una población de 139 adolescentes (78 chicos y 61 chicas) con una media de edad 14,9 ± 2,08 años, con un IMC de 20,9 ± 2,8, con un tiempo de evolución de la enfermedad de 6,9 ± 3,9 años y sin otra enfermedad diferente a la DM1; se aplicó un instrumento autoadministrado para la medición del Índice de Satisfacción Corporal y se observó la presencia de zonas de lipodistrofia.

Resultados. En la tabla se resumen los resultados encontrados en cuanto al grado de satisfacción corporal y la diferencia entre ambos sexos.

	Sexo del paciente Chico (n = 78)	Chica (n = 61)	
Calificación en...	Media	Media	Sig.
Cutis	6,5	6,7	NS
Nariz	6,8	6,6	NS
Brazos	7,4	6,5	$p < 0,05$
Abdomen	6,8	5,2	$p < 0,001$
Cintura	6,8	5,8	$p < 0,01$
Nalgas	7,0	5,4	$p < 0,001$
Caderas	6,8	5,2	$p < 0,001$
Piernas	7,0	5,1	$p < 0,001$
Promedio final	7,1	6,5	$p < 0,05$
En general, aspecto físico	7,4	6,7	$p < 0,05$

Presentaron zonas de lipodistrofia el 46,2% de las chicas y el 49% de los chicos. En la población femenina, encontramos una correlación entre el IMC y la nota general con la que valoraban su aspecto físico ($r = -.33$, $P < 0,05$), es decir, a mayor IMC, menor índice de satisfacción corporal presentaban.

Conclusiones. Se observa un mayor grado de insatisfacción corporal en las chicas que en los chicos. Las partes que más preocuparon a los chicas coinciden con los estudios publicados de la población no diabética. Los sujetos que tenían lipodistrofia no se calificaron con una nota menor en dichas zonas, que los sujetos que no presentaban, aunque en las chicas la lipodistrofia en el abdomen les resultaba un problema esa parte del cuerpo.

P-11
EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA EN ADOLESCENTES DIABÉTICAS TIPO 1

S. Sadino, M. Albisu, N. Potau, M. Gussinye, D. Yeste, E. Vicens, E. Carreras y A. Carrascosa

S. Endocrinología Pediátrica Hospital Universitario Materno Infantil Vall d'Hebron Barcelona.

Introducción. Se conoce que existe una alta prevalencia de desordenes hiperandrogénicos (SOPQ) en mujeres adultas diabéticas tipo 2. Recientemente se ha observado también una mayor frecuencia de estos desordenes en mujeres diabéticas tipo 1.

Objetivo. Estudiar una población de adolescentes diabéticas tipo 1 evaluando parámetros clínicos y de laboratorio para

determinar posible patología ovárica hiperandrogénica.
Pacientes: Se han estudiado 29 pacientes diabéticas tipo 1 (edad 17,9 ± 3,7 años, IMC 22,3 ± 3,2) con un tiempo de evolución de la enfermedad de 10,5 ± 5 años y 4,7 ± 3,4 años de tiempo postmenarquia. Han estado recibiendo una dosis de insulina promedio de 1,04 ± 0,2 U/kg/día en el último año.
Metodología. Se realizo anamnesis y exploración detallada de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné, alopecia) y de los ciclos menstruales en el ultimo año. Para valoración del hirsutismo se utilizó la puntuación de Ferriman Gallwey. Se realizo una exploración analítica de los siguientes parámetros: LH, FSH, Testosterona, 17OHprogesterona, androstenediona, DHEAS y SHBG basales y 24 hs tras la administración de un análogo de GnRH (Procrin) al inicio del período folicular.
La ecografía ovárica esta en proceso de realización en todas las pacientes.
Resultados. Se ha encontrado un total de 11 pacientes (37,9%) con trastornos menstruales severos (6 con oligomenorrea, 3 con amenorrea y 2 con ciclos irregulares)
El puntuación de Ferriman Gallwey fue patológico (> de 8) solo en 3 pacientes (10%) 2 de las cuales tenían trastornos menstruales asociados.
Los niveles de Testosterona total han sido patológicos (> de 40 ng/dl) en 13 pacientes (44%) en 7 de las cuales (24%) se asocia a trastornos menstruales.
La relación SHBG/testosterona se encontró disminuida en 5 pacientes (23,8%)
La relación LH/FSH se ha encontrado elevada en 10 pacientes (37%)
La 17OH progesterona 24 hs post-procrin se hallo elevada (> de 160 ng/dl) en 2 pacientes (8%)
Los valores de Androstenediona basales se hallaron elevados en 17 pacientes (68%) sin modificaciones con el estimulo a las 24 h.
Conclusiones. Observamos que en las adolescentes diabéticas tipo 1 existe un aumento en la frecuencia de hiperandrogenismo de origen ovárico con respecto a la población normal de adolescentes. Creemos que en este grupo de pacientes debe ser estudiada sistemáticamente la función ovárica para la detección precoz de desordenes hiperandrogénicos que tengan implicaciones futuras.

P-12
HEMORRAGIA VAGINAL SIN SIGNOS DE MADUREZ PUBERAL

G. Nóvoa Gómez y F. Martinón Sánchez
Complexo Hospitalario de Ourense. Ourense.

Introducción y justificación. La hemorragia genital en la niña sin signos de desarrollo puberal, es motivo de alarma y consulta pediátrica, que plantea un dilema diagnóstico, dada la diversidad etiológica. Una casuística amplia, que incluye seis observaciones de menarquia prematura, nos permitirá valorar la frecuencia e importancia de este entidad, así como evaluar los procedimientos diagnósticos a realizar ante un sagrado vaginal prepuberal.
Material y métodos. Se revisan 112 observaciones de hemorragia vaginal en niñas sin otros signos de desarrollo sexual, de las cuales seis presentaron menarquia prematura y hemorragia vaginal recidivante, sin ningún hallazgo patológico responsable. En todos los casos se realizó una minuciosa anamnesis, inspección, examen físico, que incluyó la exploración ginecológica infantil y vaginoscopia, evaluación auxológica, clasificación de la madurez puberal y ósea, frotis bacteriológico y citológico, toma de secreciones y ecografía abdominopelviana. En ausencia de etiología independiente de alteraciones hormonales, se determinaron hormonas tiroideas, esteroides sexuales femeninos, SHBG, IGF-I, IGFBP-3, prolactina, el test de LH-RH, secreción nocturna de gonadotropinas, examen radiológico de serie ósea y RMN del área hipotálamo-hipofisaria.
Resultados. Entre las 112 pacientes estudiadas se alcanzaron los siguientes diagnósticos: 65 (58%) alteraciones inflamatorias de vulva y vagina -siendo los gérmenes más frecuentes los de la flora intestinal-; 11 (9,8%) lesiones traumáticas, tres de las cuales correspondían a abusos sexuales; 6 (5,3%) cuerpos extraños vaginales; 5 (4,4%) administración exógena de estrógenos -3 por anticonceptivos y 2 por cremas-; 2 (1,8) condilomas acuminados, un rabdomiosarcoma, un liquen escleroatrófico y un síndrome de McCune Albright. Fueron causa de consulta por aparente hemorragia vaginal 5 (6,2%) hemorragias extragenitales -tres fisuras rectales, un pólipo uretral y un hemangioma anal-. En 9 (8%) con hemorragia vaginal única, no se identificó ninguna causa. Seis niñas presentaron menarquias precoces seguidas de hemorragias vaginales recurrentes, cuya duración osciló entre tres meses y cuatro años. En las seis pacientes la secreción nocturna de FSH y LH mostró un patrón puberal con baja amplitud y el test de LHRH evidenció respuesta prepuberal con pico de FSH más elevado. En dos de estas niñas, los niveles de estrógenos se elevaron transitoriamente. Cuatro niñas desarrollaron pubertad normal, a la edad adecuada.
Conclusiones. La hemorragia vaginal en niñas sin signos de madurez tiene una diversidad etiológica, cuya causa más frecuente son las infecciones vulvovaginales, seguidas, en un número más limitado de traumatismos, cuerpos extraños y otros desordenes. La menarquia precoz, seguida de hemorragia vaginal recurrente es un proceso autolimitado posiblemente ocasionado por una activación transitoria e incompleta del eje hipotálamo-hipofisario.

P-13
PSEUDOTUMOR INFLAMATORIO Y DIABETES MELLITUS

S. Garcimartín Arévalo, I. González Casado, G. López Valero, L. Espinoza Colindres, J. Tovar y R. Gracia Bouthelier
Servicio de Endocrinología Pediátrica y Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital La Paz. Madrid.

Introducción. El Pseudotumor Inflamatorio es un tumor pulmonar poco frecuente de etiología desconocida, que usualmente se presenta como un hallazgo radiológico asintomático.
Caso clínico. Niño de 7 años y 7 meses interconsultado por el Servicio de Cirugía Pediátrica de nuestro hospital. *A.P:* diagnosticado de D.Mellitus (DM) en su hospital de origen 2 meses antes (7 años y 5 meses) por clínica de hiperglucemia sin cetoacidosis con HbA1C 10,4% en tratamiento con insulina s.c.(desde el inicio con NPH 1 U mañana y 1 U noche) y dieta de raciones de hidratos de carbono; durante el debut se detecta masa mediastínica de forma casual. Aporta de su hos-

pital de origen: Mantoux y serología de quiste hidatídico negativo, Inmunoglobulinas normales, Rx. Tórax: masa en mediastino medio; TAC helicoidal: masa paratraqueal dcha de 4 cm de diámetro hasta la bifurcación del bronquio principal dcho que comprime cava y bronquio del LSD, presenta áreas hipodensas en su interior.

Exploración física: peso 33 kg (P97), talla 133 cm (P90), resto de exploración normal.

Exploraciones Complementarias: hemograma y bioquímica normal. H. Tiroideas, FSH, LH, PRL, ACTH, cortisol y GH normales; calcitonina normal; insulina basal 9 uU/ml; péptido C 1,8 mg/ml. Ac. Antigliadina y Ac. Anticélulas beta negativos; Ac. Antiinsulina 652 un/ml (N < 50) con insulina exógena. HLA pendiente. F.O. normal. Ecografía torácica: masa con calcificación en hemitórax dcho. Ecocardio y eco abdominal normales. Marcadores tumorales: BHCG, CA 15,3; alfa fetoproteína, CEA, enolasa neuroespecífica normales. CA 125: 127,12 U/ml (N < 35) Aspirado (citología) bronquial: no cél. malignas. Biopsia masa intrabronquial: tejido inflamatorio sin mucosa bronquial, no cél. tumorales.

Evolución: Se continúa tto con dieta de raciones de hidratos de carbono con insulina s.c. a bajas dosis (0,06 U/kg/d) Tras el resultado de la biopsia se inicia corticoterapia oral a 2 mg/kg/d con lo que aumentan las necesidades de insulina hasta 0,58 U/kg/d. Al mes se realiza neumonectomía derecha observándose pseudotumor inflamatorio de 4 cm de diámetro que infiltra pleura y bronquio lobar (LSD) sin afectación de ganglios ni paratiroides. Tras cirugía y suspensión de corticoides disminuyen las necesidades de insulina hasta su retirada al 9° día postoperatorio. Al mes de la intervención sigue asintomático, con buen control glucémico sin insulina, HbA1C 5,5% y CEA 125 normal. A los 8 meses postcirugía presenta glucemia basal elevada y aumento de HbA1C a 7,5% sin incremento del CEA 125. A los 11 meses potscirugía presenta pérdida de peso con glucosuria sin otra sintomatología, HbA1C 9% por lo que se reinicia insulinoterapia. Rx. tórax normal. Pendiente TAC toracoabdominal.

Conclusiones. El Pseudotumor inflamatorio es un tumor heterogéneo formado por cel. plasmáticas, linfocitos y miofibroblastos. Su localización más frecuente es pulmonar aunque se ha descrito en otras localizaciones. Su etiología es desconocida y el hallazgo suele ser casual. Cuando son sintomáticos se presenta como efecto masa. A pesar de su histología benigna pueden tener comportamiento agresivo con infiltración de órganos adyacentes por lo que el tto de elección es la resección quirúrgica total. Presenta alto grado de recurrencia. No está descrita en la literatura la asociación con DM, de ahí la importancia de la asociación de éste con DM pendiente de filiar.

P-14

INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO DEL GEN DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA (ECA) EN LA PREVALENCIA DE NEFROPATÍA DIABÉTICA EN UNA POBLACIÓN DE DIABÉTICOS TIPO I

A. Rodríguez*, B. Orive**, M.A. Antón, G. Maldonado y M.J. Chinchetru

*Endocrinología Pediátrica, **Nefrología Pediátrica y Endocrinología. Hospital de Txagorritxu. Vitoria.

Introducción. La nefropatía diabética en fase terminal es la causa más frecuente de muerte en pacientes con Diabetes Mellitus (DM) tipo I. El pico de incidencia aparece en la segunda década de evolución de la DM, siendo excepcional su presentación en niños y adolescentes. El adecuado control metabólico desde el inicio de este proceso ha permitido que su prevalencia haya disminuido significativamente en la última década. Su patogénesis es multifactorial interviniendo también factores genéticos, hemodinámicos y otros. Se ha descrito la asociación entre el polimorfismo inserción/delección (I/D) del gen de la ECA, en concreto del genotipo DD con la nefropatía diabética; así como la relación entre genotipo I/D y los niveles plasmáticos de ECA.

Objetivos. Investigar la relación del polimorfismo del gen de la ECA en la prevalencia de nefropatía diabética en una población de DM tipo I, relacionándolo con otros factores de riesgo conocidos como control metabólico y tiempo de evolución de la DM.

Pacientes y métodos. Hemos reunido 75 pacientes (42M,33V) de edad inferior a 40 años, no hipertensos, con duración de la enfermedad superior a 5 años, controlados en la consulta de Endocrinología Pediátrica hasta los 20 años y posteriormente en consulta de Endocrinología. El objetivo: tener un tiempo de evolución suficiente para la aparición de nefropatía diabética.

Valoramos:

– Genotipo de ECA diferenciando 3 grupos en función del polimorfismo inserción/delección: Genotipo II, Genotipo DD, Genotipo ID

– Determinación de actividad de ECA, media de la HbA1c en los últimos 5 años y duración de la DM tipo I

– Se definió la variable Nefropatía como la existencia de microalbuminuria persistente, macroalbuminuria o IRC

Los resultados se expresaron como media ± DS en el caso de variables cuantitativas o como frecuencias de variables cualitativas. Para el contraste de hipótesis se utilizó el test de

Grupo	N	Edad años	T evol años	HbA1c %	ECA act (U/I)*	Nefropatía Si/No
II	n = 14 (9M,5V)	24,4 ± 6,9	14,8 ± 7,5	7,5 ± 1	44,1 ± 16,3	4/14
DD	n = 26 (15M,11V)	22,1 ± 8,1	12 ± 6,7	7,6 ± 1	69,7 ± 22,2	5/26
ID	n = 35 (18M,17V)	27,6 ± 10,1	12,8 ± 4,9	7,6 ± 1,1	58,1 ± 16,8	3/35

*p < 0,004

Nefropatía	N	Edad años	T evol años	HbA1c %	ECA act (U/I)*
Si	12	27,6 ± 8,6	17,8 ± 7,3	8,3 ± 1,2	59,2 ± 27,1
No	63	24,6 ± 9,4	12 ± 5,4*	7,4 ± 1**	59,4 ± 19,5

*p < 0,007 **p < 0,05

Kruskall-Wallis. Se consideró significativa una $p < 0,05$.
Resultados. Se presentan en las dos siguientes tablas:
Conclusiones. *1)* Prevalencia de nefropatía del 15,8% en nuestra población de DM tipo I. *2)* No se aprecia diferencia en la prevalencia de nefropatía en relación con el genotipo de la ECA. *3)* En el grupo de pacientes con nefropatía el tiempo de evolución es más largo y su HbA1c más elevada. *4)* Se encuentran diferencias significativas de actividad ECA en los distintos genotipos, correlacionándose positivamente con el número de alelos D.

P-15
EXPERIENCIA EN UN CAMPAMENTO DE VERANO PARA NIÑOS Y JÓVENES DIABÉTICOS

R. López Almaraz*, P. Estévez**, C. García**, A.A. Gutiérrez**, M. Lima**, C. López** y J.P. González Díaz*

*Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Canarias, **Centro de Salud de Icod de los Vinos. Tenerife.

Los campamentos para diabéticos son un inestimable instrumento para adquirir y ganar destrezas en el manejo de la enfermedad.
Objetivos. Analizar y evaluar los datos de una colonia de verano para niños y jóvenes diabéticos organizada en septiembre del 2001 por la Asociación de Diabéticos de Santa Cruz de Tenerife.
Pacientes y métodos. La duración fue de siete días. El personal médico estaba formado por un endocrinólogo pediatra, dos médicos de familia y tres enfermeras. Los datos recogidos de los asistentes fueron: edad cronológica, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, pautas de insulina, dosis al inicio y final de la colonia, número de hipoglucemias y grado de control metabólico medido con hemoglobina glicosilada (HbA1c) antes de la colonia y a los 3-4 meses de finalizar. Se pasó al principio un cuestionario general de conocimientos sobre la enfermedad consistente en sesenta preguntas obtenidas del test Steno y de Ames modificado, que se repitió sin previo aviso, al final de la estancia. En los análisis de significación estadística se empleó la "t de Student".
Resultados. Asistieron 35 diabéticos tipo 1 (42,8% F y 57,2% V), cuya edad media era 13,52 ± 2,85 años (rango 8-19) con un tiempo de evolución de la enfermedad de 5,33 ± 3,44 años. El 28,5% se inyectaba 2 dosis de insulina al día, 3 dosis un 45,7% y cuatro o más un 25,7%; del total el 34,2% utilizaban análogos de insulina. Las nececisades medias de insulina al inicio de la colonia fué de 0,89 ± 0,24 U/kg/día y al final la dosis disminuyó hasta un 12,3% (0,78 ± 0,24 U/kg/día). El número de hipoglucemias fue de 3,7 episodios por sujeto y semana, de las cuales 0,91 fueron nocturnas. Se observó una mejoría no significativa entre el nivel de HbA1c precolonia (9 ± 2,17%) y tras 3-4 meses después de la misma (8,5 ± 1,76%). Se evidenció una mejoría significativa ($p < 0,01$) entre los resultados del test de conocimientos teóricos al inicio (38,62 ± 11) y al final del campamento (50,74 ± 9,87).
Conclusiones. *1)* Las necesidades de insulina durante la colonia disminuyeron en general por la mayor actividad física. *2)* La prevalencia de hipoglucemias durante el día fue alta, aunque no así las nocturnas (0,13 episodios por paciente y noche). *3)* La HbA1c de los pacientes a los cuatro meses de finalizar el campamento disminuyó aunque no de forma significativa. *4)* En la colonia se obtuvo una mejoría tanto teórica como práctica de los conocimientos y manejo de la diabetes.

P-16
¿QUÉ OPINAN LOS ADOLESCENTES DIABÉTICOS DE SU "CAMBIO" AL ENDOCRINÓLOGO DE ADULTOS? ¿EXISTE UNA EDAD MÁS ADECUADA?

M.J. López*, M. Oyarzabal** y G. Echarte**

*Universidad de Valencia, Hospital Clínico. Unidad de Endocrinología. Hospital Virgen del Camino Unidad de Endocrinología.

La medicina de adultos puede ser menos comprensiva en los comportamientos y esfuerzos desarrollados por el paciente y esto resultar inquietante. Los jóvenes que se pierden en su seguimiento diabético van a tener un alto riesgo de complicaciones vasculares. El objetivo de este estudio sería conocer cuales serían las opiniones de estos adolescente ante el cambio
Se realiza encuesta directa al azar entre los adolescentes diabéticos que asisten habitualmente a control en dos Unidades Pediátricas. Se recogen un total de 48 adolescentes (M/21, F/27), (edad 13-18 años; Tiempo de evolución 1,5-16 a). La edad elegida por estos adolescentes para el cambio es de 18,97 ± 1,74 años. Los argumentos esgrimidos para la elección de esa edad son: "se es mas consciente y responsable" (30%) "ya se es mayor" (35%). Según que esta edad sea ≤ 18 a o > 18 se dividen en 2 grupos cuyas características figuran en la tabla a pie de página.
El G2 son de mayor edad actual, tienen mas tiempo de evolución diabética ($p < 0,02$), hay un cierto predominio femenino y la HbA1c es peor ($p < 0,02$); así mismo hay menos concordancia entre su HbA1c del momento y como autodefinen el control de su diabetes. La mayoría prefieren quedarse en Pediatría (87%) "mas protegido y cuidado" y 23/48 creen que tendrán problemas con el cambio. De éstos, 15 son del G2 y el 46% tiene una HbA1c > 8,5%. Alrededor de un 25% piensa en la existencia de dificultades de adaptación por menos ayuda y/o controles. La razón esgrimida en 20/48 niños que no ven problemas al cambio es "porque si estas bien controlado" "si lo llevas bien"... Todos desearían que los siguiera siempre el mismo médico. Otros comentarios recogidos en este sentido han sido la petición de mantener una educadora, la existencia de visitas relajadas y sin prisas para "poder hablar tranquilamente y con confianza".
Conclusiones. *1)* La edad general de elección del "paso a

Grupo	Nº	Edad cambio	E actual	Años evolución	Sexo	HbA1c
G1	25	17,9 ± 0,2	15,5 ± 1,6	4,7 ± 3,4	12M/13F	6,9 ± 0,7
G2	23	20,41 ± 1,9	16,6 ± 1,2	8,6 ± 4,6	9M/14F	8,13 ± 2
Total	48	18,97 ± 1,74	16,01 ± 1,5	5,9 ± 4,2	21M/27F	7,4 ± 1,6

adultos"coincide con la mayoría de edad. *2)* Los adolescentes que preferirían retrasar el cambio suelen estar peor controlados y tener un tiempo de evolución mas largo. *3)* Es importante tener en cuenta estos datos para asegurar que no habrá un hiatus en la atención en el momento del cambio.

P-17
ANÁLISIS DEL GEN DE LA GLUCOKINASA EN DIABETES TIPO MODY

I. Estalella, L. Castaño, P. Martul, J.A. Vázquez y Grupo Diabetes MODY

Unidad de Investigación en Endocrinología y Diabetes, Hospital de Cruces.

Introducción. La diabetes tipo MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) representa hasta el 5% de las diabetes tipo II y se caracteriza por la aparición de síntomas a edad temprana y por un patrón de herencia autosómico dominante. Hasta la fecha se han identificado alteraciones en 6 genes asociadas con las distintas variantes de MODY (MODY1-MODY6) descritas. De ellas, la forma MODY2, que cursa con hiperglucemia leve y sin posteriores complicaciones clínicas, se ha visto ligada al gen de la glucokinasa (GCK) y representa entre el 30-40% de los casos de diabetes tipo MODY.

Objetivo. Detección de mutaciones del gen de la glucokinasa en familias con sospecha de MODY. Puesta a punto de la técnica de SSCP y validación como técnica de cribado genético para el gen GCK.

Material y métodos. Se estudiaron los casos índices de 27 familias que cumplían criterios de diabetes tipo MODY. Se amplificaron los 10 exones codificantes de GCK a partir de ADN extraido de sangre periférica, mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con cebadores específicos para posteriormente analizarlos por Análisis de Conformación de Cadenas Sencillas (SSCP) y por secuenciación automática directa.

Resultados. Se ha encontrado mutación en la glucokinasa en 14 de las 27 familias estudiadas, observándose concordancia absoluta entre los resultados de la secuenciación directa y el SSCP. La caracterización de los cambios en la secuencia de GCK nos permitió identificar cuatro nuevas mutaciones (Tyr61Ser, Val182Leu, Thr255Ala, y IVS6+5G→A) y siete previamente descritas (Trp36Arg, Glu70Lys, Gly72Arg, Arg186Stop, Gly223Ser, Glu265Lys y Ser441Trp).

Conclusiones. *1)* El 52% de las diabetes tipo MODY estudiadas se deben a mutaciones en la glucokinasa. *2)* Se han identificado cuatro nuevas mutaciones en el gen de la glucokinasa causantes de la diabetes tipo MODY2. *3)* La técnica de SSCP es válida como técnica de despistaje genético para el gen de la glucokinasa, ya que no dio lugar a falsos positivos ni negativos.

P-18
ADENOMA SUPRARRENAL EN NIÑA DE TRES AÑOS

D. González Lestón, J.L. Chamorro Martín, C. Molins Suárez, M. García García, C. Mosquera Pérez y J. Antelo Cortizas

H. Xeral-Cíes. Dpto. de Pediatría. Vigo.

Introducción. Las neoplasias primarias de la corteza suprarrenal son muy raras en la infancia (0,3% de los tumores sólidos): Pueden verse asociados a síndromes polimalformativas o a otros tumores. Son aproximadamente cuatro veces más frecuentes en el sexo femenino y en menores de 5 años. La sintomatología es variable según la secreción hormonal que produzcan: 2/3 de los casos tienen clínica de hiperandrogenismo, lo más frecuente es el aspecto cushinoide junto con la virilización en las niñas, seguido de obesidad e HTA, y en un 10%, la aparición de una masa abdominal. El diagnóstico se realiza mediante estudio hormonal y técnicas de imagen (TC o RM) y la exéresis quirúrgica es el tratamiento de elección.

Caso clínico: Presentamos el caso de una niña de tres años que acude a consulta por aparición de vello en la espalda, brazos y extremidades inferiores de tres meses de evolución. Presenta puberquia, sudoración y fuerte olor corporal en el último mes, así como aumento de la velocidad de crecimiento. En la exploración física al ingreso destaca: peso y talla > p90, TA 109-200, aspecto cushinoide, acné, hipertrofia de clítoris, sin desarrollo mamario y abdomen globuloso sin masas. Resto de la exploración física dentro de la normalidad. En el estudio hormonal destaca un aumento importante de testosterona libre, índice androgénico, 17-OH progesterona DHEA-S, 11-desoxicortisol, androstendiona y cortisol, y un descenso de la ACTH. Se realizó una ecografía abdominal donde se aprecia una imagen anecoica en glándula suprarrenal izquierda que se confirma mediante TC y RM. Tras corrección de la HTA se realiza exéresis del tumor y tratamiento sustitutivo con Hidrocortisona. El estudio anatomopatológico confirma el diagnóstico de adenoma cortical suprarrenal. La evolución posterior fue satisfactoria, con disminución progresiva de la sintomatología y normalización de los niveles hormonales.

P-19
HORMONAS TIROIDEAS EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS: ESTANDARIZACIÓN DE NIVELES NORMALES

I. Rica, A. Vela, L. Román*, J. López de Heredia*, A. Aniel-Quiroga** y P. Martul

Endocrinología Pediátrica y Neonatología*. Laboratorio de Hormonas**. Hospital de Cruces. Bizkaia.

Los recién nacidos pretérminos (r.n.p) tienen una inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo. Existe una proporción importante de hipotiroxinemias connatales que se prolongan durante un tiempo variable suscitando dudas respecto a la necesidad de iniciar una terapia sustitutiva. Esto ocasiona que estos niños puedan ser sometidos a frecuentes extracciones sanguíneas para evaluar su función tiroidea.

Objetivos. Conocer los niveles de T4T y TSH en el 3er y 15º día de vida en r.n.p de edad gestacional (e.g) ≤ a 33 semanas, según la técnica utilizada en el plan de detección precoz del hipotiroidismo. Estandarizar los valores de T4L y TSH el 15º día de vida en sangre venosa. Estratificar los resultados en 3 subgrupos en función del grado de prematuridad.

Pacientes y metodología. Hemos estudiado 88 r.n.p de e.g ≤ 33 semanas ingresados en la unidad neonatal, divididos en 3 subgrupos según su e.g.: A (n = 21): 24-28 semanas de

gestación (s.g); B (n = 32): 29-30 s.g; C (n = 35): 31-33 s.g. Todo el grupo ha mostrado tener una función tiroidea normal a los 15 o 21 días de vida: TSH y T4L venosas adecuadas para su e.g. Las técnicas utilizadas han sido: inmunofluorescencia para determinación en papel de filtro (DELPHIA) y quimioluminiscencia (IMMULITE 2000) para sangre venosa.

Resultados.

	A (24-28 s.g)	B (29-30 s.g)	C (31-33 s.g)
T4T mcg/dl$^{(c-3)}$	3,7 ± 0,4	5,5 ± 0,4	7,7 ± 0,5
TSH mcU/ml$^{(c-3)}$	2,8 ± 0,3	2,9 ± 0,2	3,5 ± 0,5
T4T mcg/dl$^{(c-15)}$	5,5 ± 0,5	6,8 ± 0,4	6,9 ± 0,3
TSH mcU/ml$^{(c-15)}$	3,9 ± 0,3	3,5 ± 0,2	3,0 ± 0,2
T4L ng/dl$^{(v-15)}$	1,0 ± 0,06	1,25 ± 0,05	1,33 ± 0,05
TSH mcU/ml$^{(v-15)}$	6,7 ± 0,5	6 ± 0,4	4,8 ± 0,5

– Datos expresados: media ± EE; Superíndices: C-3 sangre capilar en papel de filtro el 3er día; C-15: sangre capilar en papel de filtro del 15º día; V-15: sangre venosa el 15º día.
– Diagnóstico de hipoT. a los 15-21 días según datos publicados Ares y col, 1997.

Existen correlación entre las s.g y los niveles de T4T $^{(c-3)}$ (r = 0,6), T4T$^{(c-15)}$ (r = 0,5) y T4L$^{(v-15)}$ (r = 0,5) (r de Pearson; p = 0,001). La media de T4T a los 15 días de vida es superior a la del 3er día (I. C. del 95% de la diferencia de medias: 0,18 -1,22; t- Student).

Conclusiones. Los niveles de T4T y T4L aumentan de forma directamente proporcional con la edad gestacional. La T4T de eleva de forma fisiológica durante las 2 primeras semanas de vida en r.n.p. de e.g ≤ 33 semanas.

P-20
VALORES DE REFERENCIA DE TSH, FT3, FT4 EN NIÑOS Y ADOLESCENTES EN LA CAM MEDIANTE QUIMIOLUMINISCENCIA

G. Cuartero* , G. Lacalle**, C. Jiménez**, V. Nebreda*, C. Calvo*, G. Vergaz*, M.J. Alcazar* y M. de la Torre*

*Servicio de Pediatría. **Laboratorio Bioquímica. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

Introducción. La estandarización de los valores normales de las hormonas tiroideas es imprescindible para determinar la existencia de enfermedad tiroidea, y si ésta ya existe, ajustar el tratamiento sustitutivo. La quimioluminiscencia es una técnica que presenta ventajas sobre otros métodos como: no emplea residuos radioactivos, rápidos resultados can alta sensibilidad, productos con caducidad larga entre otros... Por ello el objetivo del presente trabajo ha sido la estandarización de los valores de estas hormonas en nuestra población, sita en el área sur de la CAM.

Metodología. 371 niños y adolescentes de ambos sexos, diferentes edades y estadio puberal sanos del área sur de la CAM participaron en el estudio tras consentimiento informado de los padres y comité ético. Se determinaron los valores de TSH, FT3 y FT4 mediante quimioluminiscencia (ADVIA Centaur, Bayer). Análisis estadístico: Se utilizó SPSS ver 8.0. Las variables se expresaron como media + DS. El análisis de la varianza mediante Kolmogorov, Shapiro-Wilk, t-Student, U de Mann-Whitney, Bonferroni, Kruskal-Wallis, y test de Levene. Nivel de significación p < 0,05.

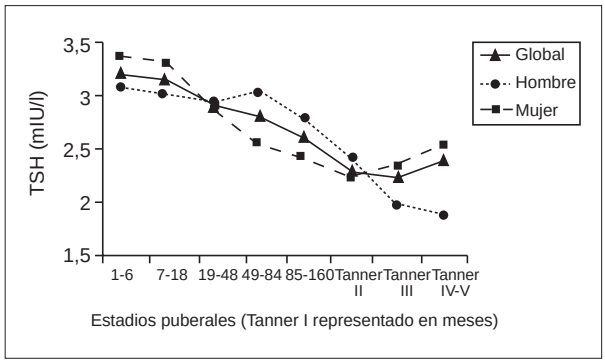


Figura 1. Valores de referencia de TSH en niños y adolescentes en suero.

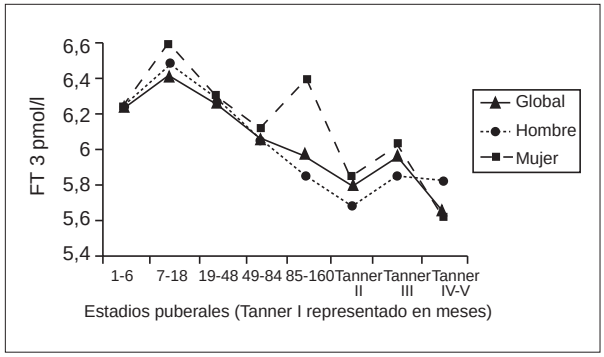


Figura 2. Valores de referencia de FT 3 en niños y adolescentes en suero.

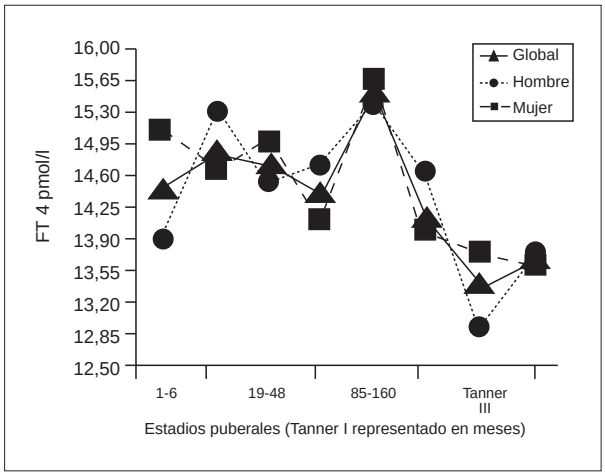


Figura 3. Valores de referencia de FT 4 en suero.

Resultados.

Conclusiones. Los valores de TSH, FT3 y FT4 disminuyen en relación inversa con la edad cronológica. Existen diferencias significativas entre los grupos prepuberales y puberales, con diferencias puntuales entre sexos. Se produce un pico significativo en los niveles de FT4 a los 15-160 meses para

ambos sexos, que sólo se produce en las mujeres en el caso de la FT3.

P-21
FALLO OVÁRICO EN UNA ADOLESCENTE

M.C. Sánchez Garre,J.M. Lain Llach y M.V. Marcos Salas
Hospital de Terrassa. Barcelona.

El fallo ovárico prematuro (FOP) es un síndrome caracterizado por cese de la función ovárica (amenorrea, déficit de estrógenos y aumento de gonadotrofinas) en mujeres menores de 40 años. Su incidencia en la población general es del 1%. En muchos casos la etiología es desconocida. Las causas descritas con mayor frecuencia son; iatrogenia secundaria a tratamientos antitumorales, disgenesias gonadales, ooforitis autoinmune y anomalías genéticas. Aunque generalmente se presenta de manera espontánea, también se han descrito casos familiares, con un posible modelo de herencia autosómica o dominante ligada al X.

Dada su baja incidencia en adolescentes sin tratamiento antitumoral, describimos un caso de amenorrea secundaria a FOP de etiología desconocida. La paciente presentó telarquia a la edad de $6^{9/12}$ años. Su talla era de 123,5 cm, P_{90}, superior a talla parental media. A los 5 meses la telarquia regresó de manera espontánea. A los $10^{2/12}$ años inició el desarrollo puberal (S1 P2 A2), presentando la menarquia a los $11^{8/12}$ años, con ciclos regulares. Talla definitiva 163 cm, PSO. A los $14^{6/12}$ años sufrió accidente de moto con traumatismo abdominal cerrado asintomático, y desde este momento amenorrea y clínica menopáusica con crisis vasomotoras, reducción de volumen mamario y síntomas psicológicos. No había antecedentes familiares de menopausia precoz. Se realizaron los siguientes estudios:

Basales: LH 40 mUl/mL, FSH > 200 mUl/mL; estradiol < 10 pg/mL; inhibina B dimérica: < 15 pg/mL. Prolactina, TSH, T4, cortisol, DHEA, DHEAS, androstendiona, glucosa, colesterol, triglicéridos: normales. Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, antitiroglobulina, antiovario y ANA: negativos.

Cariotipo: 45 XX. Estudio de la mutación del X frágil: no se detecta alteración.

Test del GnRHa:		
	Basal	24 horas
FSH mUl/mL	> 200	> 200
LH mUl/mL	48	58
Estradiol mL	< 10	< 10

Ecografía pélvica: útero de morfología normal, ecoestructura homogénea, volumen 26 cc. Endometrio lineal 2 mm. Ovario derecho 1,1 cc, ovario izquierdo 0,7 cc. Resonancia magnética cerebral: discreta hiperplasia hipofisaria sin imagen de lesión adenomatosa. Densitometría ósea: -0,51 DS.

El cuadro clínico y analítico de la paciente corresponde a un síndrome de fallo ovárico prematuro. Los estudios practicados no nos permiten establecer su etiología. Aunque no hemos encontrado referencias en la literatura sobre una posible etiología traumática abdominal en casos de FOP, la coincidencia entre el inicio de la sintomatología y el accidente sufrido por la paciente nos ha llevado a plantearnos si existe una posible relación etiopatogénica entre ambos.

P-22
ESTUDIO PROSPECTIVO LONGITUDINAL DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN 75 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO (RNPT) DE 30-35 SEMANAS DE GESTACIÓN SANOS

P. Ruiz-Cuevas, M. Clemente, N. Potau*, J. Almar**, G. Peguero** y A. Carrascosa

Servicio de Endocrinología Pediátrica, *Laboratorio Hormonal, **Servicio de Neonatología. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.

Introducción. Estudio prospectivo longitudinal cuyo objetivo principal ha sido analizar el desarrollo de la función tiroidea en los RNPT sanos de 30-35 semanas de gestación (sg), determinando el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la normalización de la función tiroidea y relacionar este tiempo con el grado de prematuridad. Hemos considerado límites de normalidad los valores de los recién nacidos a término (RNAT) sanos obtenidos de la bibliografía y de un grupo control de 22 RNAT sanos de nuestro hospital.

Pacientes y métodos. Se valoran los niveles de TSH, T4, T4L, T3 y RT3 en sangre de cordón, a la hora de vida, a las 24 horas, a la semana, a las 3 semanas, a los 2 y 4 meses de edad, en un grupo de 75 RNPT de 30-35 sg sanos (30 sg n: 10; 31 sg n: 18; 32 sg n: 12; 33 sg n: 14; 34 sg n: 14; 35 sg n: 7). Hemos determinado los niveles de TSH, T4, T4L y T3 en un grupo de 22 RNAT sanos entre las 24 y 72 horas de vida. Determinamos el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta que los valores de hormonas tiroideas persisten dentro del rango de normalidad (el límite inferior del rango es similar a –2DS). Se estudia la relación entre la función tiroidea y la edad gestacional. Valoramos el efecto en la función tiroidea de la utilización de yodo versus clorhexidina. Determinamos si el tipo de parto, cesárea o vaginal, influye en la función tiroidea.

Resultados. Véase tabla a pie de página.

Conclusiones. *1)* Se presentan los valores de función tiroidea en RNPT sanos de 30-35 sg. *2)* La función tiroidea en los

Tabla 1: valores hormonales (media ± DS) de RNPT de 30-35 SG sanos

≥ 30 SG	TSH µU/ml	T4 µg/dl	T4L ng/dl	T3 mg/ml	RT3 ng/dl
SG cordón	6,63 ± 3,76	9,92 ± 3,1	1,08(0,29	0,79 ± 0,62	316,3 ± 99,39
1 hora	40,49 ± 19,9	11,33 ± 3,3	1,41 ± 0,46	1,37 ± 0,67	219,7 ± 83,2
24 horas	12,38 ± 6,13	14,99 ± 3,9	1,87 ± 0,47	1,51 ± 0,59	232,3 ± 68,61
1 semana	4,56 ± 2,41	12,56 ± 3,38	1,39 ± 0,31	1,37 ± 0,44	127,7 ± 46,18
3 semanas	3,62 ± 2,22	10,31 ± 2,21	1,26 ± 0,27	1,5 ± 0,40	81,14 ± 31,62
2 meses	3,47 ± 1,44	11,01 ± 2,21	1,41 ± 0,23	1,78 ± 0,38	62,41 ± 18,07
4 meses	3,35 ± 1,36	11,27 ± 2,47	1,39 ± 0,28	1,94 ± 0,48	43,11 ± 11,56

RNPT sanos de 30-35 sg está en el rango de los RNAT sanos a las 24 horas de vida y se mantiene posteriormente. *3)* No se observan diferencias en función de la edad gestacional. *4)* No se observan diferencias en relación a la utilización de yodo versus clorhexidina. *5)* No se observan diferencias en función del tipo de parto.

P-23
ESTUDIO PROSPECTIVO LONGITUDINAL DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN 78 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO (RNPT) DE 30-35 SG PATOLÓGICOS

P. Ruiz-Cuevas, M. Clemente, N. Potau*, J. Almar**, G. Peguero** y A. Carrascosa

Servicio de Endocrinología Pediátrica, *Laboratorio Hormonal, **Servicio de Neonatología. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.

Introducción. En un estudio previo realizado en nuestro centro en 75 RNPT sanos de 30-35 semanas de gestación (sg), se ha visto que la función tiroidea de estos niños está en el rango de los RNAT a las 24 horas de vida. El objetivo de este trabajo es valorar la función tiroidea en RNPT de 30-35 sg patológicos, comparándola con la del grupo de RNPT sanos (grupo control).

Pacientes y métodos. -Se valoran los niveles de TSH, T4, T4L, T3 y RT3 en sangre de cordón, a la hora de vida, a las 24 horas, a la semana, a las 3 semanas, a los 2 y 4 meses de edad, en un grupo de 78 RNPT de 30-35 sg patológicos (30 sg n: 25; 31 sg n: 23; 32 sg n: 13; 33 sg n: 13; 34 sg n: 1; 35 sg n: 3).

-De acuerdo con los valores de T4L se distribuyen los pacientes en 2 grupos

Grupo 1: RNPT con T4L dentro del rango del grupo control.

Grupo 2: RNPT con T4L inferior al límite inferior del rango del grupo control. El límite inferior del rango es similar a –2DS.

-Se estudia la relación entre la función tiroidea, la edad gestacional y la patología asociada.

Resultados. Tabla 1: valores de T4L y TSH (media ± DS) de RNPT de 30-35 SG patológicos

GRUPO 1				
Tiempo	**N**	**T4L (ng/dl)**	**TSH (mU/L)**	**% del total**
Cordón	19	1,03 ± 0,27	8,10 ± 3,23	100
1 hora	34	1,22 ± 0,31	20,98 ± 16,95	97,1
24 horas	33	1,58 ± 0,28	9,28 ± 6,80	55
1 semana	59	1,37 ± 0,33	6,34 ± 4,76	89,4
3 semanas	64	1,25 ± 0,24	4,89 ± 3,11	100
2 meses	45	1,34 ± 0,19	3,82 ± 1,93	100
4 meses	24	1,35 ± 0,21	3,72 ± 1,94	100
GRUPO 2				
Tiempo	**N**	**T4L (ng/dl)**	**TSH (mU/L)**	**% del total**
Cordón	0			0
1 hora	1	0,58	17	2,9
24 horas	27	0,93 ± 0,15	6,09 ± 5,82	45
1 semana	7	0,62 ± 0,2	7,12 ± 10,24	10,6
3 semanas	0			0
2 meses	0			0
4 meses	0			0

Conclusiones. *1)* La hipotiroxinemia se correlaciona con la severidad de la patología. *2)* Los pacientes con patología cardiovascular presentan más frecuentemente alteración de la función tiroidea (90%) que el resto de las patologías: respiratoria 46,6%, neurológica 53,5%, infecciosa 50%, otras (enterocolitis, cirugía, etc.) 30,7%. *3)* No hay relación entre la hipotiroxinemia y la edad gestacional. *4)* El tratamiento con Dopamina es un factor de riesgo para presentar alteración de la función tiroidea (80%). *5)* La hipofunción tiroidea fue central en el 44% de los casos y periférica en el 56% de los casos. *6)* Todos los niños normalizan la función tiroidea a las 3 semanas de vida, y la mantienen posteriormente. Por tanto, no son necesarios controles posteriores.

P-24
FUNCIÓN TIROIDEA NEONATAL EN HIJOS DE GESTANTES CON AUTOINMUNIDAD TIROIDEA

I. Riaño Galán, M.F. Rivas Crespo, P. Sánchez Martínez y A. Enguix Armada

Hospitales Narcea y Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Asturias.

Introducción. Los hijos de madres con enfermedad tiroidea autoinmune tienen mayor riesgo de afectación tiroidea. Las repercusiones para los hijos de mujeres gestantes con autoinmunidad tiroidea no están claramente establecidas. La prevalencia de bocio endémico en la zona rural y montañosa estudiada era del 83% en 1986. La profilaxis con sal yodada permitió casi su erradicación (1994) con una excreción media de yoduros en escolares de 106,8 mcg/gr de creatinina (Desviación estándar (DE) 41,6 mcg/gr de creatinina), con distribución heterogénea. No obstante en la actualidad, el 30% de mujeres gestantes tienen una excreción de yodo en orina por debajo de 220 mcg/gr de creatinina en el momento del parto.

Objetivos. Investigar la frecuencia de anticuerpos antitiroideos en neonatos relacionados con la transferencia pasiva de sus madres, así como la evolución de su función tiroidea.

Sujetos y métodos. Estudio prospectivo observacional de 456 neonatos a término, consecutivos procedentes de dicha zona geográfica. Se determinó en todos los neonatos, TSH después de las 48 horas de vida en papel de filtro; y en aquellos cuyas madres tenían autoinmunidad tiroidea positiva durante la gestación, Tiroxina libre (T4L), anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO) y antitiroglobulina (anti-TG). Y se comprobó su evolución al mes y a los seis meses de vida.

Resultados. Diez madres (2,2%) mantenían anticuerpos antitiroideos positivos al finalizar la gestación. Siete de sus diez hijos tenían anti-TPO positivos a los dos días de vida. Dichos anticuerpos habían desaparecido en cuatro de los niños al mes de vida y en los cuatro restantes eran negativos en la revisión de los 6 meses. No se encontró ningún caso de hipotiroidismo neonatal, siendo la TSH de los diez superior al resto de los niños: 5,92 (DE 2,66) vs 1,54 (DE 1,31) mU/L ($p < 0,005$). Seis de estos 10 neonatos tenían TSH superior a 5 mU/L. La T4L de los 10 niños era 1,86 (DE 0,36) ng/dl. Cinco de ellos superaban los 2,0 ng/dl (límite alto normalidad), sin mostrar síntomas de hipertiroidismo. En estos 10 pacientes, la tasa de TSH se correlacionó positivamente con su tiroxinemia libre ($R = 0,56$) no alcanzando valor significativo (reducido número de casos).

Conclusiones. *1)* La prevalencia de anticuerpos antitiroide-

os en gestantes es del 2,2% detectándose transferencia pasiva a sus hijos en el 70%. *2)* La TSH fue significativamente superior en los neonatos de madres con autoinmunidad positiva que en el resto ($p < 0,005$). *3)* La tiroxinemia libre en cinco de estos diez neonatos superaba levemente los límites de la normalidad. *4)* Estas modificaciones funcionales desaparecen espontáneamente en el primer o segundo trimestre de vida, sin trascendencia clínica aparente.

Sería recomendable el seguimiento de la función tiroidea de los hijos de gestantes con autoinmunidad tiroidea positiva con el fin de investigar si tienen mayor predisposición a desarrollar trastornos tiroideos en edades posteriores.

P-25
HIPOTIROIDISMO NEONATAL PRECOZ EN PACIENTES CON SÍNDROME NEFRÓTICO CONGÉNITO FINLANDÉS. REPERCUSIÓN DEL TRATAMIENTO EN SU DESARROLLO PONDERAL Y PSICOMOTOR

A. Rodríguez*, B. Orive, I. Hualde y S. Urcelay

*Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría. Hospital de Txagorritxu.

Introducción. El Síndrome Nefrótico Congénito (SNC) tipo Finlandés es una enfermedad que se transmite con carácter autosómico recesivo y cuya alteración genética se localiza en el cromosoma 19q. Cursa con proteinuria masiva de inicio precoz, hipoalbuminemia y evolución a Insuficiencia Renal Crónica. Es una enfermedad relativamente frecuente en Finlandia con una incidencia de 1,2/10.000 neonatos aunque también se han reportado casos en el resto de Europa y Norte América. La mortalidad ha sido muy elevada en el primer año de vida como consecuencia de infecciones y malnutrición. Durante la última década la posibilidad de un aporte nutricional adecuado y los programas de diálisis y transplante renal en niños pequeños ha mejorado de forma relevante el pronóstico de esta enfermedad, poniendo de manifiesto la necesidad de valorar otros factores que influyen en el desarrollo pondoestatural e intelectual de estos lactantes.

La intensa proteinuria de comienzo intraútero supone una pérdida urinaria de T_4 libre que estimula el eje hipotálamo-hipofisario con un incremento en los valores de TSH.

Objetivos. *1)* Valorar la repercusión de un tratamiento precoz con L-tiroxina en el desarrollo ponderal y cognitivo de estos niños. *2)* Ajustar la dosis de tratamiento sustitutivo en los diferentes momentos evolutivos del SNC y durante la fase de Insuficiencia Renal.

Pacientes y métodos. Presentamos dos lactantes mujeres, cariotipo 46XX, con Síndrome Nefrótico Congénito tipo Finlandés diagnosticadas en el período neonatal precoz. Valoramos el índice Proteínas/Creatinina, la albúmina y creatinina en plasma, los valores de T_4 libre y de TSH, y las necesidades de tratamiento con L-tiroxina (dosis total y por Kg peso y día), así como el desarrollo ponderal y cognitivo de las 2 niñas mediante la Escala de Desarrollo (ED) de Brunet-Lezine.

Caso 1
RN 37 sem. Peso RN 2490 gr. Talla RN 44,5 cm
Peso placenta: desconocido
AF: padres etnia gitana, primos 1er grado
48 horas vida: edemas generalizados y proteinuria en rango nefrótico
Biopsia Renal: dilatación quística de túbulos contorneados proximales
Tratamiento: L-tiroxina 35 días. GH a los 2 años
ED Brunet-Lezine: Cociente de Desarrollo 106
Transplante renal a 3 años 9 meses
Exitus por rechazo agudo del injerto

Caso 2
RN 36 sem. Peso RN 1890 gr. Talla RN 43 cm
Peso placenta: 47% peso del RN con severo edema vellositario
AF: no consanguinidad, un hermano sano
24 horas de vida: edemas en párpados y dorso de pies y proteinuria masiva
Biopsia Renal: dilatación quística de túbulos contorneados proximales
Tratamiento: L-tiroxina 30 días. GH a los 14 meses
ED Brunet-Lezine: Cociente de Desarrollo 108
Pendiente de transplante renal

Resultados. Se presentan en las siguientes tablas. *inicio Tto con L-Titoxina

Caso 1				
Edad	**1 mes**	**1 año**	**2 años**	**3 años**
Protein/Creat	27	15,7	37,4	28,9
Albúmina (gr/dl)	1,3	1,3	1,4	1,2
Creatinina (gr/dl)	0,5	0,4	1,4	7,6
TSH (mcU/ml)	13,9	4,9	2,8	1,2
T4 libre (ng/dl)	0,94	1,1	1,2	0,99
L-tiroxina (µg/día)	*25	100	100	100
µg/Kg peso/día	8,5	13	9,3	6,7
Peso (Kg)	2,9	7,7	10,8	15
Caso 2				
Edad	**1 mes**	**1 año**	**2 años**	**3 años**
Protein/Creat	66,4	23,7	22,9	30
Albúmina (gr/dl)	1,3	1,5	1,9	1,5
Creatinina (gr/dl)	0,6	1	2	2,6
TSH (mcU/ml)	12,6	5,1	< 0,02	0,9
T4 libre (ng/dl)	1,2	1,1	2,25	1,56
L-tiroxina (µg/día)	25	100	112	100
µg/Kg peso/día	8	13	11,2	7,9
Peso (Kg)	3,1	7,7	10	12,7

Conclusiones. *1)* El tratamiento sustitutivo con L-tiroxina debe formar parte de la terapia multidisciplinaria de estos pacientes con el objetivo de conseguir un desarrollo pondoestatural y cognitivo adecuado. *2)* Es necesario un diagnóstico y tratamiento precoz del hipotiroidismo que se instaura en el primer mes de vida. *3)* Nos ha sorprendido las altas dosis de L-tiroxina que precisan, superiores a las utilizadas en el Hipotiroidismo Congénito por Disgenesias. Una vez instaurada la Insuficiencia Renal estas necesidades decrecen paulatinamente.

P-26
HIPOTIROIDISMO NEONATAL TARDÍO POR EL USO TÓPICO DE POVIDONA IODADA

J. Ferragut Marti, M. Caimari Jaume, R. Montero Alonso y M. Riesco Prieto

Hospital Universitario Son Dureta. Departamento de Pediatría. Palma de Mallorca.

Caso clínico. Recién nacido de 28 días, remitido con sospecha de hipotiroidismo de causa inmune. Peso al nacer =

3.010 g. Longitud = 49,5 cm. Lactancia materna. Madre, de 29 años, hipotiroidismo por tiroiditis autoinmune desde hace 3 años (Ac-TPO = 2574 UI/mL), en tratamiento con 100 mcg de L -T4/día. TSH al 4° día normal (17,63 µUI/mL). Dado el antecedente materno se repite a los 14 días, siendo 52,67 µUI/mL y se envía a nuestro Hospital. El screening neonatal fue negativo. Se confirma el diagnóstico de hipotiroidismo (T4 libre = 0,49 ng/dL, TSH = 85,7 µUI/mL). La ecografía tiroidea fue normal y la gammagrafía con Tc 99m muestra un tiroides de tamaño y situación normales, con distribución homogénea del trazador. Edad ósea = 39 semanas de edad gestacional. Se da de alta en tratamiento con L-T_4 (25 mcg/día), manteniéndose la lactancia materna. El estudio se completó con la determinación de Ac bloqueantes del receptor de TSH, negativos en madre e hijo. Se averigua que la madre fue intervenida de un hematoma perineal posparto, y que se empleó povidona iodada (Betadine) tanto en el parto como en la intervención. La ioduria elevada del niño (18.127,5 mcg/g creatinina, normal = 825-2950) confirma que el hipotiroidismo se debe a intoxicación por povidona iodada. La ioduria materna fue normal (2092 mcg/g creatinina), por lo que se mantuvo la lactancia materna hasta los 4 meses. El tratamiento del niño con 25 mcg/día de L-T_4 se suspendió a los 3 meses y medio de edad. A los 5 meses y 19 días de edad, se da de alta. Al año de edad, la exploración, el desarrollo psicomotor y la función tiroidea son normales. La siguiente tabla resume los valores de T_4 libre. TSH e ioduria:

Edad	T4 libre (ng/dL)	TSH (µUI/mL)	Ioduria mcg/g creatinina
4 días		17,63	
14 días		52,67	
28 días	0,49	85,70	18.127,5
1 mes 23 días	1,36	0,94	7.799,2
2 meses 24 días	1,23	1,50	
3 meses 29 días	1,02	2,82	9.662,1
4 meses 10 días	0,92	3,19	1.992,2
5 meses 13 días	1,21	4,59	

Conclusiones. *1)* Pese a su toxicidad, algunos obstetras y cirujanos siguen utilizando povidona iodada en la profilaxis infecciosa y cirugía perinatal. *2)* Su efecto puede manifestarse tardíamente, y así escapar al screening neonatal. *3)* El hipotiroidismo puede pasar inadvertido; así habría ocurrido en este caso, de no haberse valorado la enfermedad tiroidea de la madre. *4)* La ioduria elevada se prolongó hasta los 4 meses; creemos que por el mantenimiento de la lactancia materna. *5)* Si se conoce o sospecha la administración de povidona iodada, hay que repetir T4L y TSH a los 15-20 días. *6)* Debe motivarse a los obstetras y cirujanos infantiles a que dejen de usar este antiséptico en el parto y cirugía perinatal. Además de falsos positivos en el screening neonatal, puede causar verdadero hipotiroidismo.

P-27
FUNCIÓN TIROIDEA EN PREMATUROS Y SU RELACIÓN CON EL TIPO DE ALIMENTACIÓN

E. García-García, F.I. Rodríguez-Sánchez[1], A. Bonillo-Perales, J. Díez-Delgado, M. González-Ripoll y A. Ortega-Montes

Servicios de Pediatría y Análisis clínicos[1]. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería.

Objetivos. *1)* Determinar la concentración de yodo en la leche materna que reciben los recién nacidos prematuros de menos de 32 semanas de edad gestacional de nuestra provincia. *2)* Comparar la función tiroidea en los prematuros alimentados con lactancia materna y con fórmula.

Pacientes y métodos. Estudio prospectivo de los recién nacidos prematuros de menos de 32 semanas de edad gestacional nacidos en nuestra provincia durante el año 2001. Se excluyeron aquellos con factores de riesgo de alteraciones tiroideas. Se determinaron T4 libre, T3 libre y TSH en plasma y yodo en orina de los recién nacidos los días 7º y 14º de vida y yodo en leche materna. Se utilizó fórmula de prematuros "Alprem" con una concentración de yodo de 29 µg/100 kcal. Los resultados se expresan como media (desviación estándar).

Resultados. Se incluyeron en el estudio 48 prematuros, 24 recibieron lactancia materna (15 exclusiva y 9 además fórmula). La concentración de yodo en leche materna fue 30,4 (30,9) µg/dl, rango 7,0-95,2. En 15 casos fue menor de la recomendada en estos niños (20 µg/dl). El aporte medio de yodo y las determinaciones hormonales y de yoduria del día 7º de vida en los cuatro grupos de alimentación se presentan en la tabla a pie de página.

Conclusiones. *1)* El aporte de yodo en la leche materna en nuestra provincia es muy variable y no siempre cubre los requerimientos de los prematuros. *2.* No existen diferencias en la función tiroidea entre los prematuros alimentados con leche materna y con fórmula.

P-28
HIPOTIROIDISMO TRANSITORIO COMO COMPLICACIÓN EVOLUTIVA DEL POSTOPERATORIO CARDÍACO NEONATAL

A.Filgueira Posse*, F. Castillo Salinas*, S. Salcedo Abizanda*, A. Carrascosa Lezcano** y E. Vicens-Calvet**

Unidad de Cuidados Intensivos neonatales*; Unidad de Endocrinología y Adolescentes**. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. Se ha descrito el hipotiroidismo primario en el postoperatorio de cirugía cardíaca y exploraciones con

Alimentación	Edad gestacional	Peso	Aporte Yodo µg/kg/día	Casos hipotiroxinemia	T4 libre ng/dl	T3 libre pmol/l	TSH µU/ml	Yoduria µg/gcreat
Materna	30,0 (1,6)	1,34 (0,3)	207,7 (251,1)	2/15	1,3 (0,3)	3,5 (1,0)	8,4 (3,5)	8273 (9451)
Mixta	30,6 (1,7)	1,37 (0,3)	40,6 (32,0)	0/9	1,5 (0,2)	3,5 (0,8)	8,6 (4,7)	2471 (1577)
Fórmula	29,7 (2,0)	1,32 (0,4)	8,2 (5,6)	5/19	1,3 (0,4)	3,4 (1,4)	7,7 (4,6)	7036 (8067)
Parenter	27,4 (2,3)	1,11 (0,4)	0,7 (1,5)	4/5	0,8 (0,4)	1,6 (0,7)	6,0 (6,7)	8864 (15765)

contrastes iodados en los recién nacidos y lactantes debido a la sobrecarga iodada que ello supone, bloqueando el funcionalismo tiroideo y provocando el conocido efecto Wolf-Chaikoifpor inhibición del gen Na/I symporter.

Paciente 1. Neonato de pocos minutos de vida que ingresa en nuestro hospital por presentar atresia pulmonar crítica. Se realiza valvulotomía pulmonar tras la cual sigue un postoperatorio tormentoso, con insuficiencia cardíaca derecha, sepsis y colestasis grave; debido a la re-estenosis de la válvula pulmonar se realiza valvulotomía percutánea. Ante la persistencia de la colestasis a las 4 semanas de vida se realiza estudio hormonal (ver tabla n° 1). Se inicia tratamiento con levotiroxina normalizándose el status tiroideo 3 semanas después.

Paciente 2. Neonato que ingresa por cianosis central. Es diagnosticado de D-transposición de los grandes vasos e intervenido al 5° día de vida siguiendo una evolución favorable. Ante la persistencia de ictericia colestásica se solicita estudio hormonal a las 4 semanas de vida (ver tabla n° 2). Tras iniciar tratamiento con levotiroxina se consigue la normalización de los valores a las tres semanas.

Tabla 1.
R.N. 36 horas de vida que ingresa paor cardiopatía
(1ª determinación 4 semanas de vida)

	8,06	14,06	21,06	25,06	11,07	21,08
TSH/mUI/L	277	485	66,8	7,5	4,10	0,7
T4 µg/dl	1,29	2,34	25,7	11,7	12,3	11,7
T3 ng/ml	0,40	0,73	3,54	1,09	1,32	1,77
T4L ng/ml	< 0,2	0,28	1,99	1,34	2,03	1,89
Tiroxina	-	25 µg	25 µg	25 µg	15 µg	–
Ictericia	+	+	±	–	–	–

12.06.01 gammagrafía 27.07.01 Screening THS = 4,9 mUI/L

Tabla 2.
R.N. de pocos minutos de vida que ingresa procedente sala de partos por cardiopatía
(primeras determinaciones 4 semanas de vida)

	12.04	24.04	8.05	31.05	12.06	14.07	6.08
TSH mUI/L	27.7	126.0	7.5	4.3	4.3	2.3	2.8
T4 µg/dl	2.7	1.7	13.8	9.0	10.6	11.2	11.0
T3 ng/dl	0.7	0.7	1.9	0.8	0.9	2.1	1.5
T4L ng/dl	0.6	-	2.2	1.8	–	–	1.6
Tirox µg/día		25	25	20	10	–	–

Screening: 20.05 4 T4 = 4.9 mUI/L

Conclusión. El hipotiroidismo primario es una entidad infradiagnosticada en el neonato sometido a cirugía cardíaca. El principal condicionante es la sobrecarga iodada por pincelaciones repetidas o por el uso de contrastes en los cateterismos. Si se presenta, está relacionado con un peor pronóstico y una peor evolución postoperatoria. Consideramos conveniente hacer un estudio sistemático de estos pacientes para prevenir y minimizar las situaciones de riesgo.

P-29
TIROIDITIS AGUDA RECURRENTE POR FÍSTULA DEL SENO PIRIFORME

P. Gutiérrez, M.A. Donoso, C. Ferrero, M.L. Lorente, M.J. Carnicero y E. Corrales

Hospital Universitario de Getafe. Servicio de Pediatría y Radiodiagnóstico. Getafe. Madrid.

Introducción. Las fístulas del seno piriforme se describen por primera en 1957(Hiroto y Shigyo) La primera publicación escrita en ingles data de 1973 (Tucker y Skolinck). Es una patología rara en la infancia, se caracteriza por la presencia de un trayecto fistuloso que se origina en el seno piriforme y siguiendo un trayecto oblicuo, antero-inferior llega al tiroides en su cara posterior o al espacio peritiroideo en el polo superior del lóbulo homolateral.

Caso clínico. Niña de 11,3 años ,que ingresa por presentar de forma brusca, tumoración en cara entero-inferior izquierda del cuello con aumento progresivo de tamaño en las ultimas 48 horas; se acompaña de febrícula, dolor irradiado hacia el esternón, disfagia, con disminución de la movilidad del cuello por el dolor y enrojecimiento de la piel suprayacente. *Antecedentes:* A los 2 años de edad, refiere episodio similar ,diagnosticado de flemón. A los 8,8 a. estuvo ingresada por tumoración de similares características en el contexto de infección de vías respiratorias, tratada con ibuprofeno y resolución en 72 horas. *Exploración física:* Ec: 11,3 a., Peso: 24,6 Kg (P22) Talla: 129 cm (P45) Tª: 36,5° TA: 115/68 FC: 86 lat/min. Excelente estado general, en región latero cervical izquierda se objetiva una tumoración de 2 cm x 3 cm, muy dolorosa a la palpación, de consistencia leñosa, que cruza la línea media, de bordes irregulares; con eritema de la piel suprayacente. Hiperemia faríngea. Resto de la exploración normal. *Pruebas Complementarias:* Hemograma: Normal salvo VSG = 38. H. tiroideas: Al inicio aumento de T4 L con normalización posterior. Antic. antimicrosomales = 29 U/ml (N:<60). Antic. antitiroglobulina = 21,1 U/ml (N: < 60) Tiroglobulina = 4,5 ng/ml (N: < 70) *Gammagrafía tiroidea* (99-m-tecnecio pertenectato): Tiroides de localización normal, marcada hipocaptación en lóbulo tiroideo izquierdo, con desestructuración del mismo, no hay depósitos ectópicos de tejido tiroideo. *Ecografía tiroides:* Desestructuración y aumento de tamaño del lóbulo tiroideo izquierdo, con ecogenicidad heterogénea, adenopatías en cadena yugulocarotidea izq. En línea media del cuello, por encima del itsmo tiroideo, se observa una estructura hipoecoica (interpretada como adenopatía). Hemocultivos seriados (3): negativos. PAAF: material insuficiente. *TAC cervical:* Alteración en la captación de contraste en la porción inferior del lóbulo tiroideo izq, hipodensa, que tiene efecto masa. *Esofagograma:* Trayecto fistuloso que se origina en el seno piriforme izquierdo (longitud aproximada 15 mm) y termina en lóbulo tiroideo izq. *Esofagoscopia:* Se inyecta azul de metileno, confirmandose la existencia de fístula de seno piriforme.

Diagnóstico. Tiroiditis recidivante 2ª a fístula del seno piriforme.

Comentarios. *1)* El cuadro clínico de esta patología no es especifico. *2)* Ante tiroiditis agudas de repetición se debe descartar malformaciones anatómicas como fístula del seno piriforme. *3)* El diagnostico debe ser precoz para poder realizar un tratamiento quirúrgico y evitar nuevos episodios de tiroiditis que pueden destruir el tiroides.

P-30
CARCINOMA FOLICULAR MULTIFOCAL DE TIROIDES

Y TIROIDITIS DE HASHIMOTO

A. Ferrer, L. Ibáñez y F. Rodríguez
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Paciente femenina de 14,3 años que consulta por presentar bocio detectado por RNM realizada con motivo de supuesta discopatía, no síntomas de disfunción tiroidea

Antecedentes personales. Obesidad desde los dos años, no patología tiroidea previa. Menarquía a los 11 años, reglas regulares.

Examen físico. Obesidad generalizada, IMC: 27,6 Kg/m^2, no acantosis nigricans, no aumento del tamaño del tiroides.

Exámenes complementarios. Hemograma, bioquímica general, T4L, TSH normales. Anticuerpos TPO: 2052 IU/mL (normal < 35), anticuerpos antitiroglobulina: 762 IU/mL (normal < 40). *Ecografía tiroidea:* dos imágenes nodulares sólidas en polo inferior del lóbulo izquierdo de 15x6 mm y 45x25 mm de diámetro. *Gammagrafía tiroidea:* lóbulo izquierdo: hipocaptación polo inferior y nódulo hipercaptante en polo superior; lóbulo derecho: pequeño nódulo hipercaptante polo inferior. Imágenes compatibles con moderado bocio multinodular. PAAF: negativa.

Evolución. Se realiza biopsia peroperatoria en la que no se aprecian lesiones de malignidad y se practica hemitiroidectomía izquierda. El estudio histológico de la pieza operatoria muestra carcinoma microfolicular multifocal con invasión capsular y tiroiditis linfocítica en tejido tiroideo adyacente.

En segunda intervención se practica exéresis completa del resto de la glándula, encontrándose en el estudio histológico de la pieza operatoria carcinoma folicular y tiroiditis linfocitaria.

En el rastreo con I^{131} se observa captación a nivel tiroideo; resto negativo. Se realiza tratamiento con radioyodo. Se administra L-tiroxina.

Conclusión. La asociación de Carcinoma de tiroides y tiroiditis no parece excepcional. No debemos conformarnos con el diagnostico de tiroiditis sin antes excluir por ecografía la existencia de lesiones sospechosas de tumor.

P-31

NÓDULO TIROIDEO EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA: UTILIDAD DE LA PUNCIÓN TIROIDEA

G. Brau Bolado, A. Vela, I. Rica, A. García Riego, C. Cuiñas, F.J. Santamaría y P. Martul
Hospital de Cruces. Departamento de Endocrinología y Citología Infantil. Barakaldo. Vizcaya.

Introducción. Los nódulos tiroideos (NT) representan un pequeño porcentaje de las consultas en un Servicio de Endocrinología Pediátrica. En el niño el carcinoma de tiroides representa sólo el 0,6-1,6% de los tumores malignos. En la práctica la presencia de un NT en niños y adolescentes suele atribuirse a una tumoración maligna, conduciendo habitualmente a una indicación quirúrgica. En el adulto la actitud es distinta, siendo la prueba inicial la citología tiroidea por punción aspiración con aguja fina (PAAF), que presenta una sensibilidad y especificidad cercana al 95%, muy lejos de los resultados obtenidos con la gammagrafía y la ecografía.

Un reciente estudio multicéntrico italiano utilizando PAAF en una población infantil mostró unos resultados comparables a los obtenidos en adultos.

En nuestro servicio durante los últimos 20 años se ha incluido la PAAF como prueba diagnóstica habitual.

Material y métodos. Se han revisado los NT en niños menores de 18 años en los últimos 20 años de un Hospital terciario. En total 12 pacientes con edades comprendidas entre los 10 y 18 años.

Resultados. El diagnóstico de malignidad por PAAF se realizó en 6 pacientes, confirmándose en anatomía patológica (AP) tras la pertinente intervención. Otros 6 mostraban una citología benigna. Se ha seguido su evolución durante 2 años, tanto clínica como con PAAF cada 6 meses. En 4 los signos de benignidad persisten. En otro por aumento del tamaño nodular y signos de compresión traqueal se indicó cirugía encontrando un adenoma folicular. El último fue intervenido por aumento de tamaño tiroideo encontrando múltiples nódulos coloideos de diverso tamaño, diagnosticándose de bocio multinodular. En resumen, encontramos una buena concordancia entre el diagnóstico realizado por PAAF y el posterior diagnóstico anatomo-patológico. Sólo se ha encontrado discordancia en un caso con citología benigna, pero el habitual y necesario seguimiento clínico permitió su adecuada solución.

Comentarios. Por lo dicho anteriormente es recomendable incluir la PAAF dentro del estudio inicial del NT en niños y adolescentes, pudiéndose así evitar un número importante de intervenciones quirúrgicas innecesarias. En todo caso debe seguirse la evolución clínica y con PAAF en los casos con citología benigna.

P-32

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

M.J. Ballester Herrera, M.E. Gallego Gómez, J. Sánchez del Pozo, M.C. Mendoza, L. Domingo y G. Lledó Valeara
Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Objetivo. Actitud diagnóstica ante un nódulo tiroideo. Tratamiento y seguimiento del carcinoma medular de tiroides (CMT). Estudio en familiares de neoplasias endocrinas múltiples tipo 2 (MEN 2).

Material y métodos. Diagnóstico anatomopatológico de CMT mediante PAAF. Estudio hormonal de la línea medular Descripción de la lesión a nivel local, mediante técnicas de imagen y rastreo de metástasis a distancia. Búsqueda de endocrinopatías asociadas a MEN 2, ampliada a los familiares directos de la paciente. Estudio genético de las alteraciones descritas en los síndromes familiares que asocian CMT.

Resultados. Se inició el estudio de un nódulo tiroideo, descubierto de forma incidental en el curso de otra exploración clínica en una niña de 10 años y 5 meses. En la ecografía cervical, se evidenciaba un nódulo sólido, heterogéneo, con calcificaciones que ocupaba prácticamente la totalidad del hemitiroides izquierdo. En TAC helicoidal cervical con contraste la lesión tenía unas dimensiones de 4,5 x 3 x 2,5 cm y desplazaba la traquea, la gular y la carótida sin infiltrar estructuras vecinas. Presentaba una adenopatía retromandibular derecha de 1.5 cm. La gammagrafía con tecnecio 99 revelaba un nódulo hipocaptador. Mediante PAAF se confirmó el diagnostico anatomopatológico de CMT. Se inició estudio de marcadores de la línea medular. Los niveles basales de tiroglobulina, gastrina, tripsina y VIP resultaron normales. Se en-

contraban elevados los valores de enolasa 13,7 mcg/1 (vn 2,4- 8,9), calcitonina 3497 pg/ml (vn 0-7) y CEA 561 ng / ml (vn 0-5). La función tiroidea se mantuvo normal y los anticuerpos antitiroglobulma, antiperoxidasa y TSI eran negativos. No se evidenciaron metástasis en los estudios de tensión que incluyeron radiografía de tórax, ecografía abdominal, gammagrafía ósea con Tecnecio 99 -MDP y TAC torácico abdominal. En la exploración no se encontraron neuromas y el fenotipo era normal El estudio de la función paratiroidea, así como de catecolaminas en orina descartó la asociación con hiperparatiroidismo o feocromocitoma descritas en las formas de MEN 2. Se amplió el estudio a los familiares directos de la paciente, determinando en estos los niveles de CEA, y la calcitonina basal y tras estímulo con pentagastrina para descartar CMT en estadios iniciales, no encontrando alteraciones. Se realizó estudio genético de HLA y la mutación del gen RET proto-oncogen descrita en los síndromes MEN 2A y 2B que resultó negativo en la paciente y sus familiares. Con estos tos se hizo el diagnostico de forma esporádica de CMT. El tratamiento consistió en tiroidectomía total mas paratiroidectomía inferior bilateral y extirpación de adenopatías, preservando dos glándulas paratiroides. Presento hipocalcemia transitoria en el postoperatorio, no precisando aportes de calcio actualmente. Se realizó test de pentagastrina tras 6 semanas de la intervención, en el que los valores de calcitonina resultaron indetectables. Se normalizaron los valores de calcitonima y CEA, y se mantienen negativos tras 19 meses de seguimiento.

Conclusiones. Ante el diagnóstico de CMT es obligado descartar la presencia de otras alteraciones asociadas en los síndromes MEN, así como realizar el estudio en los familiares directos. El test de pentagastrina resulta de gran utilidad para el diagnostico de CMT oculto para el seguimiento postcirugía.

P-33
SÍNDROME DE RESISTENCIA A LAS HORMONAS TIROIDEAS

V. Borrás*, J. Oriola**, C. Villà*, J.L. Simón* y V. Yetano*
*Hospital General de Granollers. **Hospital Clínico de Barcelona. Barcelona.

El síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas (SRT) es una alteración genética causada por mutaciones en el gen que codifica el receptor β de T3 (TRβ). El SRT se asocia normalmente a trastornos del aprendizaje, de la audición y a hiperactividad. En los últimos años se han descrito diversas mutaciones puntuales del gen TRβ, que originan cambios en aminoácidos de la molécula del receptor. La sospecha diagnóstica del síndrome de resistencia se basa en el hallazgo de valores séricos elevados de hormonas tiroideas libres y valores no suprimidos de TSH, que ponen de manifiesto la resistencia hipofisaria.(La confirmación diagnóstica se realiza mediante secuenciación del gen TRβ y el hallazgo de la mutación.)

Presentamos el caso de un lactante de 9 meses remitido a la consulta por retraso de crecimiento. Antecedentes familiares: ambos abuelos maternos diagnosticados de enfermedad de Graves. Antecedentes personales: 1ª gestación de 37 semanas Apgar: 9-10 Peso al nacer: 2.000 g (< P10) Longitud: 43 cm (< P10) Perímetro craneal: 32 cm. (P25). Ingresó en la unidad neonatal por CIR II sin presentar complicaciones. Exploración física inicial: Peso: 7,4 Kg (-1,5 SDS), Talla: 70 cm (-1,2 SDS) Exploración normal. Analítica de rutina normal excepto función tiroidea: TSH: 6,9 mcU/ml (0,25-4,6) T4L: 3,1 ng/dl (0,7-1,8). La analítica repetida, confirma los valores de T4L elevados y TSH no suprimida. TBG normal. Estudio familiar: padre, TSH: 1,9, T4L: 2,1, T3L 8,7 pg/ml (2,6-5,1). La función tiroidea en la madre es normal. El estudio molecular muestra una mutación en el codón 243 del exón 7, en el cual la arginina es reemplazada por el triptófano (R243W). El padre presenta la misma mutación.

Esta rara alteración endocrina excepcionalmente se diagnostica en el periodo de lactante. Su reconocimiento implica la necesidad de un seguimiento para detectar posibles complicaciones relacionadas con el síndrome. Es importante filiar la anomalía molecular para evitar en lo posible exploraciones y tratamientos innecesarios, con la consecuente captación de familiares afectos.

P-34
ENFERMEDAD DE GRAVES: SEGUIMIENTO DE 13 PACIENTES

M. Clemente, M. Gussinyé, E. Vicens-Calvet, M. Albisu, D. Yeste, N. Potau* y A. Carrascosa
Servicio de Endocrinología Pediátrica. *Laboratorio Hormonal. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. La enfermedad de Graves es la causa más frecuente de hipertiroidismo en la edad pediátrica, aunque es poco frecuente en relación a la edad adulta. El tratamiento óptimo del hipertiroidismo es aún motivo de controversia. El índice de recidivas tras la supresión de tratamiento médico es variable (9-47%) según datos de la literatura.

Objetivos. *a)* Estudiar la evolución de la función tiroidea de estos pacientes bajo tratamiento. *b)* Evaluar la respuesta al tratamiento inicial y la necesidad de tratamiento definitivo (radioyodo o cirugía). *c)* Conocer la evolución tras la supresión del tratamiento farmacológico (proporción de pacientes que alcanzaron la remisión).

Pacientes y métodos. Estudio retrospectivo de 13 pacientes (11 niñas y 2 niños) diagnosticados de enfermedad de Graves en base a la presencia de datos clínicos y analíticos de hipertiroidismo, bocio difuso y anticuerpos anti TSHR positivos.

Resultados. Edad al diagnóstico (media ± DS): 13,5 ± 5 años. Doce (92,3%) pacientes presentaron bocio al diagnóstico, 6 (46%) presentaron exoftalmos. Ningún paciente presentó oftalmopatía grave o mixedema.

Valores de hormonas tiroideas al diagnóstico (media ± DS): TSH: 0,01 ± 0,03 UI/L (VN: 0,3-4), T4: 20,88 ± 3,67 mcg/dl (5-12), T4L: 5,53 ± 2,15 ng/dl (0,69-1,55). T3: 4,91 ± 1,78 pg/ml (0,6-2,1). T3/T4: 23,05 ± 6,56 ng/mcg.

Once pacientes (84,6%) tuvieron valores de anticuerpos anti-TSHR positivos (127,89 UI/L ± 249 DS). Los 2 pacientes con anticuerpos anti-TSHR negativos fueron incluidos en base a la presencia de hipertiroidismo que requirió tratamiento durante más de un año.

Todos recibieron tratamiento inicial con antitiroideos durante 2,18 ± 0,9 años. La dosis inicial recibida fue de 0,55 ± 0,15 mg/kd/día de metimazol o carbimazol. 3 pacientes recibieron PTU (1 por gestación y 2 por efectos adversos). Un paciente recibió dosis más altas de antitiroideos asociados a L-Tiroxi-

na. En tres pacientes se evidenciaron efectos adversos leves secundarios al tratamiento(prurito y exantema).
El tiempo necesario para alcanzar el estado eutiroideo tras iniciar el tratamiento fue de 4 ± 4 meses. 5 (38,5%) pacientes alcanzaron la remisión tras 3,6 ± 3,88 años de suspender el tratamiento antitiroideo. Cuatro (30,8%) recibieron radioyodo a una edad de 15 ± 2,65 años. Ningún paciente fue sometido a tratamiento quirúrgico.
Conclusiones. La enfermedad de Graves requiere un tratamiento médico prolongado. A pesar del tratamiento médico la mayoría de pacientes precisan posteriormente tratamiento definitivo con radioyodo, con el consiguiente riesgo de hipotiroidismo permanente.

P-35
RELACIÓN ENTRE TALLA, TALLA SENTADA Y LONGITUD DE PIERNA EN NIÑOS DE BILBAO: PRESENTACIÓN DE VALORES NORMALES

C. Fernández, A. Zabala, B. Sobradillo, A. Aguirre y H. Lorenzo
Hospital Basurto. Bilbao.

Introducción. El método para evaluar las proporciones corporales es considerar la talla sentada con respecto a la talla o a la longitud de pierna. El objetivo de este trabajo es comunicar las medidas de talla sentada, longitud de pierna y la relación entre ambas en población sana para disponer de datos de referencia para su uso en la práctica clínica.
Metodología. Estudio transversal realizado entre octubre 1999 y noviembre 2000 por el Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo de la Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre. El número total de sujetos medidos fue de 6.347 de 0 a 18 años, procedentes de Maternidad del Hospital Basurto, Centros de Salud y centros escolares públicos, privados y concertados de Bilbao. Todos fueron medidos por personal entrenado con controles periódicos del error intra e interobservador. La longitud de pierna se obtiene de restar la talla sentada a la talla. Comparación mediante t de student con otros grandes estudios europeos como el de Tanner et al. y Prader et al.
Resultados. En la tabla 1 reflejamos la media para la talla sentada, longitud de pierna, relación talla sentada frente talla y talla sentada frente longitud de pierna para niñas (M) y niños(H) de 3 a 18 años.
Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la relación talla sentada/talla con la población del estudio de Tanner en ambos sexos y la de Prader en niñas.
Conclusiones. La relación entre segmentos corporales (talla sentada y longitud de pierna) no difiere significativamente entre los niños y niñas de nuestra población.
Las niñas tienen una mayor talla sentada con respecto a la talla total y a la longitud de pierna en la época puberal con respecto a los niños, si bien en ambos, como es conocido, la relación va disminuyendo con la edad.

P-36
DÉFICIT HORMONAL HIPOFISARIO MÚLTIPLE CONGÉNITO. REVISIÓN DE 7 CASOS

G.N. López, S. Garcimartín, J. Fernández, M. Martínez, M.A. Molina, I. González Casado, P. Jara y R. Gracia
Hospital Infantil La Paz. Endocrinología Pediátrica. Madrid.

Introducción. El déficit hormonal hipofisario múltiple congénito es una patología grave, que requiere un diagnóstico y un tratamiento precoz. En muchas ocasione la clínica es muy larvada, lo que dificulta el diagnóstico.
Material y métodos: Presentamos 7 casos (2 varones, 5 niñas) diagnosticados en nuestro servicio desde 1980 a Enero de 2002. Se han excluido los déficits hormonales secundarios a otras patologías y los de aparición tardía.
Resultados: Todos nuestros pacientes nacieron a término, bien por cesárea sin sufrimiento 3/7 (42,85%) o por parto vaginal normal 4/7 (57,14%); sólo 1(14%) presentó patología durante el embarazo (metrorragia en 3er trimestre por placenta previa). Los pesos y tallas al nacimiento fueron normales en todos. Dos niños presentaban rasgos dismórficos (Síndrome EEC y hipoplasia maxilar y lingual). La clínica se presentó durante el período neonatal en el 71,4% de los casos: el 42,8% presentaron hipoglucemia, el 60% de los varones micropene, en 2/7 (28,57%) apareció hepatomegalia con coletasis, pero el 42,85% presentaron aumento de transaminasa y el 85,7% ictericia. La causa más frecuente de consulta, cuando, a pesar de la clínica, no se produjo el diagnóstico en el período neonatal, fue la falta de medro. Presentaron hipotiroidismo el 6 de los 7 (85,7%) pacientes, precisando tratamiento sustitutivo (dosis media de inicio 4,3 mcg/Kg), hipocortisolismo en 5 de 7 (71,4%) con una dosis media de inicio de Hidroaltesona de 8,85 mg/m^2. El tratamiento con GH se inició después del tratamiento con levotiroxina y con glucocorticoides en 4 de los niños, en 2 de ellos se inició previamente, y en 1 aún no se ha comenzado (niña de 4 meses con buena velocidad de crecimiento y buen control glucémico). La RNM demostró silla turca pequeña en el 57,14% de los niños, alteraciones en la neurohipófisis (ectópica o ausente)en el 71,42%, ausencia de adenohipófisis en el 71,4% y tallo interrumpido en el 42,5%.

Tabla 1.

	Talla sentada		Longitud pierna		Talla sentada/Talla		Talla sentada/Long. pierna	
Edad	M	H	M	H	M	H	M	H
3	57,59	58,77	38,32	37,72	0,601	0,609	1,504	1,567
5	62,01	62,88	47,95	48,13	0,563	0,566	1,296	1,309
7	66,97	68,60	55,71	55,35	0,545	0,553	1,204	1,246
9	72,32	72,22	62,38	61,74	0,536	0,539	1,162	1,176
11	77,30	75,85	68,82	68,32	0,529	0,526	1,125	1,112
13	83,40	81,83	73,34	75,32	0,532	0,520	1,139	1,089
15	84,49	87,57	74,50	79,70	0,537	0,518	1,164	1,079
18	87,78	92,36	76,08	83,79	0,535	0,524	1,155	1,104

Evolución. Actualmente el 6/7 (85,7%) de los pacientes siguen en tratamiento sustitutivo con Levotirosina, el 4/7 (57,14%) con glucocorticoides y el 70% con GH (fue suspendida en 2 de los pacientes al retestarse en la edad adulta). En los pacientes en edad adulta la talla final se encuentra dentro de su talla diana.
El 71,4% de los pacientes han presentado hipogonadismo precisando, en su momento, inductores de la pubertad.
Un 57,14% (4/7) tienen leve retraso del desarrollo psicomotor con dificultad en la escolarización y sólo una ha presentado convulsiones y EEG patológico, precisando tratamiento con fenobarbital.
Conclusión. El déficit hormonal hipofisario múltiple es una entidad de clínica larvada que puede confundirse con otras patologías. Algunas asociaciones como micropene+hipoglucemia o hipoglocemia+colestasis deben recordarse en el momento del diagnóstico.

P-37
DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO: APORTACIÓN DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA

R. García Sánchez, G. Carlone Martin, J.A. Martín García, L. San Feliciano, A. Remesal Esaclero, E. Álvarez y J. Cedeño
Hospital Clínico Universitario. Departamento de Pediatría. Unidad Endocrinología Infantil. Salamanca.

Introducción. La resonancia magnética (RM) es la técnica de imagen de elección para valorar la indispensable integridad anatómica del eje hipotálamo-hipófisis. Forma parte del protocolo de estudio de buen número de retrasos del crecimiento.
Objetivos. Señalar la utilidad que la RM tuvo en nuestro medio. Comentar los defectos estructurales o de señal observados en pacientes con deficiencia de GH aislada o combinada. Correlacionar la imagen obtenida por RM con el cuadro clínico
Material y método. Período de estudio: 1992 a 2001. Pacientes con deficiencia de GH: 45. Edad: todos menores de 14 años. Sexo: 18 V, 27 M.. Motivo del estudio: talla baja patológica o pérdida del carril de crecimiento genético sin motivo aparente. Etiología: deficiencia adquirida 6 pacientes (tumor, radioterapia, traumatismo craneal, facomatosis, sarcoidosis); enfermedad congénita 9 casos (disgenesia hipofisaria, malformación de SNC, síndromes dismórficos); en otros 30 casos el déficit era aparentemente idiopático. Tipos: generalmente deficiencia aislada de GH, a veces combinada o panhipopituitarismo. Se realizó el estudio en secuencias T1 y T2, a veces con Gd-DTPA como contraste paramagnético endovenoso. Se obtuvieron imágenes en proyecciones sagital y coronal.
Resultados. *Silla turca vacía* (2): Tenían panhipopituitarismo. Otro paciente con hipopituitarismo completo tenía hipófisis normal y anomalía de Arnold-Chiari. *Hipoplasia hipofisaria* (2): Deficiencia aislada de GH. Uno de los pacientes tenía síndrome de Hallerman-Streiff-Françoise. *Hipoplasia hipofisaria y neurohipófisis ectópica* (1): deficiencia aislada de GH, pero parece que va a hacer deficiencia de TSH. *Malformación de cerebelo, vermix y cuerpo calloso* (1): Disfunción hipotalámica que afecta a GH, FSH y LH. Sorprende la falta de síndrome atáxico teniendo anomalía tipo Dandy-Walker.
Interrupción traumática del tallo hipofisario (1): Deficiencia aislada de GH. Otro paciente con fractura craneal tuvo deficiencia de GH y transitoria de ADH, pero el tallo era normal.
Tumores (1): Germinoma pineal, no tuvimos craneofaringiomas. *Facomatosis* (1): Neurofibromatosis de von Recklinghausen con múltiples lesiones de progresión lenta en parénquima cerebral. Padecía deficiencia aislada de GH.
Alteraciones sin significación patológica (4): Dos calcificaciones de pineal y una silla turca muy grande y balonada; padecían deficiencia aislada de GH. Una anomalía de Arnold-Chiari se observó en una paciente con panhipopituitarismo.
Comentarios. Los hallazgos en RM son relativamente frecuentes, pero no siempre existe correlación entre la importancia de la anomalía observada y la expresividad clínica: puede haber panhipopituitarismo con RM normal y gran hipoplasia hipofisaria con deficiencia aislada de GH. Es evidente que la GH se ve implicada antes que cualquier otra hormona hipotalámica. La RM es más útil que la TAC en neuroendocrinología. En algunas anomalías morfológicas hipotálamo-hipofisarias debe hacerse estudio genético.

P-38
VALORACIÓN DE LA SECRECIÓN ESPONTÁNEA NOCTURNA

A. Vela Desojo, I. Rica Etxebarria, G. Grau Bolado, M.A. Aniel-Quiroga, M. Busturia y P. Martul Tobio
Hospital de Cruces. Dpto. de Pediatría. Vizcaya.

Introducción. Como sucede con la respuesta de GH a estímulos farmacológicos, la secreción espontánea de GH sufre también una gran variabilidad. Se solapan valores de personas sanas con insuficientes, siendo controvertida su valoración. Las dificultades de obtener respuesta propias en niños normales nos ha obligado a utilizar los resultados de otros autores con los problemas que ello conlleva.
Objetivo. Valorar la evolución de los niños a los que se les ha realizado una secreción integrada de GH nocturna y que no hayan recibido radioterapia craneal ni presenten otra patología asociada.
Material y métodos. Se han estudiado 39 niños (25 niños y 14 niñas) con una edad media de 11,4 años (r:7,5 a 15) en el momento de la prueba, prepuberales salvo 3 de los niños. La talla (sds) media: 2,56 (r: -3,6 a -0,7), la velocidad de crecimiento (sds) media: -2,4 (r: -4,5 a 1,5) con un retraso en la edad ósea de media: 2,2 (r: 0 a 5,3). A todos los pacientes se les realizó previamente un test de secreción de GH (ng/ml) tras estímulo (Clonidina y/o Insulina) que resultaron normales para nuestros valores de referencia: media: 13 (r: 7,5 a 21,2). Para valorar la secreción espontánea nocturna se obtuvo sangre cada 20 minutos (22:00-08:00) calculando la secreción integrada de todos los valores obtenidos mediante radioinmunoanálisis con Ac policlonales. No hay tallas finales por lo que se ha valorado la talla en sds en la última consulta
Resultados. La secreción integrada (SI) de GH ha sido inferior a 3 ng/ml en 17 niños. Los diagnósticos finales fueron: disfunción neurosecretora (DN) en 7 niños (18%), talla baja familiar (TBF) en 12 niños (31%), retraso de crecimiento y desarrollo (RCD) en 14 niños (36%) CIR en dos (5%) y otros diagnósticos (10%). Todos los niños diagnosticados de DN tenían una SI de GH < 3ng/ml. Diez niños con SI de GH < 3ng/ml recuperaron espontáneamente la velocidad de crecimiento con lo que se descartó el déficit de GH. Mientras que 6 con niveles de GH normal mostraron un escaso ritmo de

crecimiento. Casi la mitad de los varones (44%) fueron diagnosticados de RCD, vs. el 21% de las niñas. Excepto una menor secreción integrada de GH estadísticamente significativo (p:0,001) en los niños con DN, no encontramos diferencias significativas entre estos niños y el resto en cuanto a pico de GH previo tras estímulo farmacológico, retraso en la edad ósea, talla o velocidad de crecimiento en el momento de la prueba. Los niños diagnosticados y tratados mejoran la talla a largo plazo (2-3 años) de forma estadísticamente significativa (p: 0,046) de –2,8 sds a –1,6; mientras que en la evolución del resto no existen diferencias entre la talla (sds) inicial y la talla (sds) en la última consulta: x: -2,5sds a –2,4sds.

Conclusiones. *1)* Los niños diagnosticados de DN respondieron bien al tratamiento no sólo a corto sino a largo plazo de GH por lo que se confirma la deficiencia de GH. *2)* El seguimiento de estos pacientes es fundamental para llegar a un diagnóstico definitivo. *3)* La obtención de valores medios en nuestra población normal se hace necesario para una correcta valoración de los resultados.

P-39

LA ACTIVIDAD FÍSICA Y LA INGESTA PREVIA AL ENSAYO NO AFECTAN A LA REPRODUCIBILIDAD DE LA SECRECIÓN DE GH INDUCIDA POR GHRH Y GHRP-6 EN SUJETOS ADULTOS NORMALES

M. Lage[1], V. Vpopovic[3], D. Micic[3], C. Diéguez[2] y F.F. Casanueva[1]

[3]Institute of Endocrinology, University Clinical Centre, Belgrade Yugoslavia. Departamento de [2]Fisiología y [1]Medicina de la Facultad de Medicina y Complejo Hospitalario de Santiago. Santiago de Compostela.

Objetivo. La deficiencia de la hormona de crecimiento (DGH) en adultos se define como un síndrome cuyos efectos adversos en la función corporal se controvierten mediante la terapia con GH. El diagnóstico de la DGH en adultos, recae en la secreción de GH o también llamado test de reversión de GH La administración de GHRH y GHRP-6 es un test efectivo para diagnosticar la deficiencia de GH en adultos. En el presente trabajo se presenta la reproducibilidad de estos tests combinados con respecto a la acción perturbadora de la actividad física moderada.

Pacientes. Se analizaron 70 voluntarios sanos de ambos sexos, en dos ocasiones separadas con la administración secuencial de GHRH (90 µg iv) y GHRP-6 (90 µg iv) como bolus. 11 sujetos fueron sometidos por la mañana al primer test combinado, bajo condiciones basales, y el segundo test fue probado el mismo día por la tarde después de una mañana de trabajo habitual y después de la comida. Otro grupo de 6 sujetos fueron sometidos a un doble test similar por la mañana y por la tarde, después de la actividad de la mañana y después de la comida; sin embargo, ambos tests fueron separados por el período de 6 meses.

Métodos. Los niveles de GH fueron analizados por un fluoroinmunoensayo, muestreando cada 45 minutos.

Resultados. La reproducibilidad del test de GHRH+GHRP6 en el mismo día fue alta, siendo la media del pico de GH de 65,4 ± 8,0 µg/L en estado basal, y 51,2 ± 9,6 µg/L después de la comida; mientras que el área bajo la curva (ABC) fue de 2287 ± 288 µg/L cada 45 minutos por la mañana y 1759 ± 350 µg/L después de la comida. Después de un período de 6 meses, la reproducibilidad del test fue mantenido con una media del pico de GH de 42,7 ± 6,2 µg/L en el estado basal y 34,3 ± 3,6 µg/L en el test después de la comida, con el ABC 1463 ± 209 µg/L y 1164 ± 106 µg/L cada 45 minutos por la mañana y después de la comida, respectivamente. La diferencia entre los dos tests no era significatico, con respecto al pico de GH en los individuos ensayados, tras el análisis individual, actividad física, comida o tiempo entre los tests.

Conclusiones. El Test de GHRH+GHRP-6 para revertir la deficiencia de GH es altamente reproducible en sujetos adultos, independiente del tiempo, y además no es perturbado por actividades diarias tal como ejercicio moderado o ingesta. Considerando que no se requieren las condiciones estrictas del test y el test puede ser utilizado cada 30 minutos, debe ser útil clínicamente para el diagnóstico de la deficiencia de GH en adultos.

P-40

FEOCROMOCITOMA BILATERAL EN LA ENFERMEDAD DE VON HIPPEL LINDAU: DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

A. Mangas, A. Mainou, N. Roig, A. Blanco*, A. Alastrúe**, G. Pintos, C. Rodrigo y J. Bel

Servicios de Pediatría, Cirugía Pediátrica* y Cirugía General**. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

Objetivo. Describir un caso excepcional de Enfermedad de Von Hippel Lindau (EVHL) que debutó precozmente con un feocromocitoma bilateral y la evolución del paciente tras el tratamiento quirúrgico.

La enfermedad de Von Hippel Lindau es una enfermedad de herencia autosómica dominante (por alteración del gen VHL, en el brazo corto del cromosoma 3) que se presenta con una variabilidad fenotípica marcada y que se caracteriza por afectación multisistémica y por la presencia de múltiples neoplasias: hemangioblastomas de retina y de SNC, carcinoma renal de células claras, feocromocitoma y múltiples quistes. Es una enfermedad infrecuente (incidencia: 1/36.000-1/45.000 recién nacidos vivos) y sólo un 20% de los casos se presentan con feocromocitoma. Éste suele ser bilateral en la mitad de los casos y es excepcional que se de en la edad infantil.

Caso clínico. Varón de 5 años de edad controlado desde los 4 años por ser portador de una mutación de origen paterno para la EVHL (G114S en el gen VHL). En un control ambulatorio se detectó hipertensión arterial (HTA) grave (150-160/100-110). El padre había presentado a los 16 años una HTA grave secundaria a feocromocitoma, requiriendo suprarrenalectomía bilateral en dos tiempos por recidiva. Al ingreso el nido presentaba un buen estado general, sobrepeso (IMC 25,5) e hipersudoración. Se detectó tumoración suprarrenal izquierda de unos 3 cm de diámetro por ecografía, TC y gammagrafía ^{123}I (MIBG). Los niveles de noradrenalina y noradrenalina en orina estaban elevados (1,187 y 2,263 mcg/24 h, respectivamente). En la RM se apreció además pequeña tumoración de 0,8 cm en la suprarrenal derecha. El registro continuo de tensión arterial mostraba una HTA sin ritmo nictameral. El paciente recibió tratamiento antihipertensivo con fenoxibenzamina y diltiazem. Se consiguió la estabilización de su presión arterial y se intervino, realizándose una suprarrenalectomía bilateral (total izquierda y parcial derecha). En el momento actual, a los 7 meses de la intervención, el paciente recibe tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y fludrocortiso-

na a pesar del tratamiento quirúrgico paliativo.
Comentarios. Destacar la precocidad de aparición del feocromocitoma asociado a la EVHL, su presentación en forma de HTA persistente y paucisintomática y la evolución hacia una insuficiencia suprarrenal a pesar del tratamiento quirúrgico conservador.

P-41
AUSENCIA DE ALTERACIONES EN LOS GENES Prop-1 Y Pit-1 EN PACIENTES CON DÉFICIT HORMONAL HIPOFISARIO MÚLTIPLE

R. Coya[1], J.R. Bilbao[1], G. Pérez de Nanclares[1], A. Vela[1], B. Sobradillo[2], J. Ferragut[3], R. Barrios[4] y P. Martul[1]

[1]Unidad de Investigación en Endocrinología y Diabetes. Hospital de Cruces, [2]Hospital de Basurto (Bilbao), [3]Hospital Son Dureta (Palma de Mallorca), [4]Hospital Ramón y Cajal (Madrid).

El proceso de organogénesis y el desarrollo hipofisario están bajo el control de factores de transcripción específicos de esta glándula. Dos de ellos, Prop-1 y Pit-1, participan en la diferenciación y función de las células somatotropas, lactotropas, tirotropas y gonadotropas.
Alteraciones en los genes que codifican para estos factores se han relacionado con el déficit hormonal hipofisario combinado, familiar o esporádico.
Objetivo. El objetivo de este trabajo ha sido analizar los genes Prop-1 y Pit-1 en un grupo de pacientes diagnosticados de déficit hormonal hipofisario múltiple.
Pacientes y métodos. Se incluyeron en el estudio 8 pacientes que presentaron un déficit hormonal hipofisario múltiple esporádico según se indica en la tabla siguiente:

Paciente	Diagnóstico	Sexo	GH	ACTH	TSH	LH/FSH
1	2 meses	M	X	X	X	?
2	14-16 meses	V	X	?	X	X
3	1 mes	V	X	X	X	¿
4	-	V	X		X	X
5	15 años	V	X	X	X	X
6	-	M	X	X	X	X
7	6 años	M	X			X
8	2 años	M	X			X

El estudio genético se realizó mediante secuenciación de las dos hebras de ADN (*sense* y *antisense)* con dideoxinucleótidos fluorescentes. Se analizaron los 6 exones del gen Pit-1, y los 3 de Prop-1, así como las regiones de unión exón-intrón.
Resultados. No se encontraron alteraciones en ninguno de los exones que constituyen los dos genes sometidos a estudio.
Comentarios. Diversos estudios han demostrado que alteraciones en los genes Prop-1 y Pit-1 son causa de un alto número de déficits familiares hipofisarios múltiples. Sin embargo, el porcentaje de casos esporádicos que pueden ser atribuidos a este tipo de alteraciones moleculares es inferior. Se hace necesario buscar nuevos genes candidatos que puedan estar implicados en esta disfunción endocrina.
Trabajo financiado por Laboratorios Pharmacia.

P-42
AUSENCIA DE ALTERACIONES EN EL GEN *HESX1* EN DOS PACIENTES CON DISPLASIA SEPTO-ÓPTICA

G. Pérez de Nanclares*, J.R. Bilbao*, P. Martul*, M. Zapico**, F. Aleixandre*** y L. Castaño*

*Unidad de Investigación en Endocrinología y Diabetes. Hospital de Cruces, **Hospital Universitario Alicante. ***Hospital General de Elda. Alicante.

La displasia septo-óptica o síndrome de De Morsier es causada por una anomalía en el desarrollo de las estructuras del cerebro medio y cursa con dos de las siguientes alteraciones: hipoplasia del nervio óptico, ausencia del *septum pellucidum* y alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario. La endocrinopatía asociada a esta enfermedad varía desde ausencia aislada de GH hasta panhipopituitarismo, incluyendo disfunción de la hipófisis posterior.
El gen *HESX1* está situado en el brazo corto del cromosoma 3 (3p21) y está constituido por cuatro exones que codifican para un factor de transcripción implicado en la formación de la hipófisis anterior. Algunos autores han encontrado que pacientes con displasia septo-óptica presentan mutaciones en homozigosis de este gen.
Objetivo. Analizar el gen *HESX1* en dos pacientes con displasia septo-óptica.
Pacientes y métodos. Se analizaron mediante secuenciación de ambas hebras de ADN (*sense* y *antisense)* con dideoxinucleotidos fluorescentes los cuatro exones del gen *HESX1* así como las regiones de unión exón-intrón. El análisis genético fue realizado en dos pacientes:
Paciente 1: niña de 6 meses con hipoplasia de nervios ópticos, hipoplasia de quiasma y cintillas ópticas. No evidencia de agenesia o hipoplasia del *septum pellucidum*. No se evidencia de forma clara el tallo hipofisario. Afectación de GH.
Paciente 2: niña de 9 años con displasia septo-óptica con déficit de GH.
Resultados. El análisis de la secuenciación de los cuatro exones del gen *HESX1* no mostró ninguna alteración compatible con la clínica.
Comentarios. Existe una cierta heterogeneidad genética entre los casos de displasia septo-óptica. Así, distintos trabajos señalan que la presencia de mutaciones en el gen *HESX1* es inferior al 10% en pacientes con displasia septo-óptica. Aunque no se ha descrito hasta la fecha ningún otro gen asociado a esta patología, es evidente que algún factor implicado en la formación de la hipófisis y diferenciación del sistema nervioso central podría verse implicado en la aparición de displasia septo-óptica. En el momento actual es cuestionable la conveniencia del análisis genético en este tipo de pacientes.
Trabajo financiado por Laboratorios Pharmacia

P-43
HAPLOINSUFICIENCIA DEL GEN SHOX EN EL SÍNDROME DE LERI-WEILL

A. Rodríguez Sánchez, E. Sanz López, M.D. Rodríguez Arnao, J. Delgado Carrasco*, L. Vázquez Salvi** y F. Marín Díez**

Unidad de Metabolismo y Desarrollo. *Servicio de Radiología. Departamento de Pediatría. H.G.U. Gregorio Marañón. Madrid. **Departamento de Investigación Médica, Lilly, S.A.

Introducción. La discondrosteosis de Leri-Weill es una displasia ósea caracterizada por talla baja y acortamiento mesomiélico de los antebrazos, con incurvación del radio y subluxación distal del cúbito (deformidad de Madelung). Su herencia es autosómica dominante, con expresión clínica variable siendo generalmente más acusada en mujeres. Este

síndrome se produce por deleciones o mutaciones en el gen SHOX (Short Stature Homeobox-containing Gene) localizado en la región pseudo-autosómica del brazo corto de los cromosomas sexuales. La haploinsuficiencia del gen SHOX no es exclusiva de la discondrosteosis sino que también puede aparecer en otras displasias óseas como en el síndrome de Langer o en el síndrome de Turner. Presentamos el estudio realizado a una familia con 3 miembros afectos de S. de Leri-Weill.

Pacientes y métodos. Familia compuesta por: Padre talla 158 cm (-2,4DS) y displasia ósea. Madre talla 162 cm y fenotipo normal. Cinco hijos, de los cuales dos con talla baja: niña de 16 años, talla 151 cm (-1,4DS), y varón de 10 años y 4 meses de edad con talla 124 cm(-2,4DS) y acortamiento de extremidades. Las series óseas de ambos hermanos presentan hallazgos compatibles con discondrosteosis. Hermanas de 18 y 12 años y hermano de 14 años con tallas en percentil 50 y fenotipos normales. Se realiza estudio de genética molecular en linfocitos de sangre periférica, con técnica FISH utilizando un cósmido para el gen SHOX (34F5) y un plásmido para el gen SRY(pHul4) sobre los cromosomas X e Y, detectándose en los dos hermanos con displasia haploinsufciencia del gen SHOX.

Conclusiones. Las diferentes expresiones fenotípicas del síndrome de LeriWeill son consecuencia de distintas anomalías estructurales del gen SHOX El estudio del gen SHOX es importante para completar el diagnóstico de discondrosteosis, especialmente de sus formas incompletas y permite realizar consejo genético.

P-44

DEFICIENCIA HIPOFISARIA COMBINADA POR INTERRUPCIÓN DEL TALLO HIPOFISARIO. TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO HABITUAL CON ASOCIACIÓN DE HCG Y HMG DEL PRIMER AL 6º MES DE VIDA POSNATAL

A. Rodríguez*, M. Ayucar, B. Orive, I. Hualde y S: Urcelay

*Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital de Txagorritxu. Vitoria.

Introducción. La Interrupción del Tallo Hipofisario (ITP) cursa con tallo desaparecido ó no visualizado, hipófisis anterior hipoplásica e hipófisis posterior ausente ó ectópica. Presentan Deficiencias Hipofisarias Múltiples (DHM). Su etiopatogenia permanece aún sin aclarar; la hipótesis traumática y vascular está cediendo paso a la hipótesis genética (asociación familiar de casos, predominio en varones) y a la malformativa (12% de malformaciones cerebrales asociadas en algunas series). Del diagnóstico precoz de esta entidad depende la vida del paciente, comprometida por las hipoglucemias severas que presenta el neonato. El tratamiento sustitutivo con hidrocortisona, L-tiroxina y hormona de crecimiento (GH) está claramente definido. Sin embargo, la deficiencia de gonadotropinas (FSH y LH) no es corregida hasta la etapa puberal, exceptuando el tratamiento del micropene con Testosterona (T) ó Gonadotropina Coriónica Humana (hCG). Las gónadas son generalmente consideradas órganos quiescentes durante la infancia, pero sabemos que durante los primeros meses de vida posnatal los niveles de FSH, LH, T e Inhibina B (INH) están elevados, encontrándose estos últimos en el rango superior de la normalidad del varón adulto. Los valores de FSH, LH y T disminuyen hasta alcanzar el rango observado en la niñez a los 6-9 meses de vida; la INH permanece elevada hasta los 15 meses. Este aumento mantenido de la INH pudiera indicar que este período es fundamental para la proliferación y maduración de las células de Sertoli. Las INH son péptidos, principalmente de origen gonadal, marcadores periféricos de la función de las células de Sertoli, y han sido implicadas en el control de la espermatogénesis al ejercer un efecto de retroalimentación negativo sobre la secreción de FSH.

Caso clínico. *AP*: varón RN a término, parto eutócico. Pn 3740 gr, Tn 52 cm. *AF*: 3ª gestación, una hermana sana, un aborto. *Motivo de consulta*: hipoglucemia severa a las 17 horas de vida, cursa con hipotonía generalizada, mirada fija, subcianosis, bradicardia e hipotermia. *Exploración inicial*: hígado de 1,5 cm, testes en escroto de 0,5 ml y micropene de 2,1 cm. *Exámenes Complementarios*: *Ingreso*: glucemia 3 mg/dl, bilirrubina 15,6 mg/dl. *Prueba de Ayuno de 4 horas a los 13 días de vida*: -glucemia 47 mg/dl; -Insulinemia < 5 mcU/ml; -Cortisol < 0,5 mcg/dl; -ACTH 17 pg/ml; -GH 2,9 ng/ml; TG 63 mg/dl; -AGL 0,70 mml/L; -β hidroxibutirato 3,6 mg/dl; -Ácido Láctico 20 mg/dl; -Alanina 147 mcmol/L. *Función Tiroidea*: *13 días*: T_4 libre 0,75 ng/dl y TSH 3,76 mcU/ml. *3 meses*: T_4 libre 1,89 y TSH < 0,02. *Prolactina*: 111 ng/ml (45 días de vida); 28,8 ng/ml (9 meses). *GH basal*: 0,61 ng/ml (glucemia 65), tras insulina pico 0,58 ng/ml (glucemia 12).

RMN cerebral con Gadolinio: neurohipófisis ectópica, ausencia completa de tallo hipofisario, dudoso resto de hipófisis anterior, probablemente no funcionante. *Ecografía Abdominal:* normal (período neonatal). *Ecografía Testicular*: testes en escroto de tamaño y características ecográficas normales. Mínimo hidrocele derecho. Medidas: TD 17,7 mm y TI 14,8 mm.

Evolución. A su ingreso precisa administración de glucosa

Tabla de FSH, LH, T, INH, tratamiento con hCG y Gonadotropina Menopaúsica humana (hMG)

Edad	Tto hCG UI (2/sem)	Tto hMG UI (2/sem)	FSH UI/L	LH UI/L	T ng/dl	INH-B UI/L	Testes ml	Pene cm
1mes	*no	*no	< 0,1	< 0,1	0,1	< 0,28	0,5	2,1
2 meses	1000	75			5,36	0,35	1	2,9
3 meses	500	50	< 0,1	< 0,1	2,52	1,09	1,5	3,8
4 meses	500	25	1,1	< 0,1	1,63	0,45		
5 meses	250	25			1,74	0,86	2	4
6 meses	**125	**12	< 0,1	< 0,1	0,03		2	4
12 meses	no	no	< 0,1	< 0,1	0,01		1,5	4

*inicio tratamiento **Suspensión tratamiento.

endovenosa a 6 mg/k/min durante 6 días, junto a la lactancia materna. No presenta nuevos episodios de hipoglucemia, motivo por el que se realiza para su estudio una prueba de ayuno de 4 horas, en la que objetivamos una deficiencia combinada de ACTH y GH. No poliuria. A los 14 días de vida iniciamos tratamiento con L-tiroxina 25 mcg/día e hidrocortisona 10 mg/m^2/día (dos dosis). Al mes de vida comenzamos el tratamiento con hCG y hMG a dosis inicialmente altas en un intento de remedar los picos de estas hormonas en el período posnatal, con disminución progresiva de la dosis que se suspende al 6º mes de vida. A los 18 meses de edad se realiza tratamiento sustitutivo con GH a 0,6 U/K/semana. Evolución del desarrollo pondoestatural y psicomotor ha sido excelente. En la última revisión a la edad de 2 años 7 meses presenta un peso en P50 y una talla en P75 con una edad ósea (Greulich-Pyle) de 2 años y 8 meses. Desarrollo genital con testes de 1,5 ml y pene de 4,5 cm de longitud.

Comentarios. El diagnóstico y tratamiento de la DHM y la prevención de hipoglucemias recurrentes ha permitido el desarrollo psicomotor normal del niño. Hemos realizado un tratamiento sustitutivo de todas las deficiencias hormonales incluyendo el déficit de gonadotropinas que parecen jugar un papel importante en esta primera etapa de la vida posnatal. La evolución del micropene ha sido excelente. La evaluación de este tratamiento sobre la proliferación y maduración de las células de Sertoli y la subsiguiente mejoría en la espermatogénesis deberá posponerse a la etapa puberal.

P-45
TRATAMIENTO CON HGh EN PACIENTES CON SÍNDROME DE PRADER WILLI

A.L. Gómez-Gila*, C.J. del Valle Núñez* y A. Ulied Armiñana**
*HH.UU. Virgen del Rocío, Sevilla. **Departamento Médico Pharmacia.

Objetivo. Valorar la eficacia de la terapia con HGh a corto plazo en pacientes afeactos de SPW.

Pacientes y métodos. Se estudian 5 sujetos (1 niño y 4 niñas), con una edad media al inicio del tratamiento de 5,78 ± 3,24 años. Todos tenían delección o disomía uniparental de la región q11-ql3 del cromosoma 15. Tres (1 niño y 2 niñas) recibieron tratamiento con Genotonorm® (1 mg/m^2/día) durante 12 meses y los dos restantes no lo recibieron, permaneciendo bajo control, en estas condiciones, durante 6 meses. Se evalúa la evolución experimentada por la talla y la velocidad de crecimiento (V de C) expresadas en SDS, así como por la composición corporal valorada mediante impedanciometría bioeléctrica (IB).

Resultados. En la tabla 1 se muestran las modificaciones que experimentan las variables estudiadas en los pacientes tratados con HGh y en la tabla 2 se observa la evolución de las mismas variables en los niños no tratados.

Conclusiones. *1)* Los resultados muestran que los pacientes con síndrome de Prader Willi sometidos a tratamiento con HGh mejoran de manera evidente la talla y la velocidad de tratamiento a los 6 y 12 meses de estar recibiendo la medicación, mientras que los que no reciben HGh ven empeorados estos parámetros durante el tiempo que estuvieron bajo control. *2)* La IB pone de manifiesto el incremento del agua corporal total y de la masa magra, así como la disminución de la masa grasa en los sujetos que recibieron tratamiento con HGh, en contraposición a los que no se trataron con dicha hormona.

P-46
SÍNDROME DE CARENCIA AFECTIVA Y RETRASO DE CRECIMIENTO DE CAUSA NO ORGÁNICA: RELACIONES DE INTERÉS

J.M. Fernández, A. Muñoz, A. Molina, E. Narbona, C. Ruiz y G. Galdó
Departamento de Pediatría. Hospital Universitario. Granada.

Justificación y objetivos. Durante los últimos años nuestro grupo viene dedicándose de una forma preferente a los trastornos secundarios a la deprivación afectiva que presentan determinados niños con serios problemas familiares. En el presente trabajo pretendemos estudiar la posible relación existente entre la depravación afectiva como un trastorno primitivamente psicológico y el retraso de crecimiento de origen psicosocial una situación clínica con importantes repercusiones orgánicas.

Material y métodos. Fueron seleccionados 72 niños con edades comprendidas entre 4-11 años. Los cuales se agruparon en los siguientes grupos de estudio:

a) Grupo control (GC), formado por 36 niños, normales, con edades y sexos similares a los del grupo problema.

b) Grupo problema, forma por otros 36 niños, 25 de los cuales estaban recluidos en una institución de acogida por graves conflictos familiares y que podían tipificarse como afectos de un síndrome de carencia afectiva (Grupo SCA), mien-

Tabla 1. Pacientes tratados con HGh

	Talla SDS	V de C SDS	Resistencia (Ohmios)	Agua corporal total (Litros)	Masa magra (Kg)	Masa grasa (Kg)
B	-0,78 ± 0,68	-1,46 ± 0,48	904 ± 114	9,3 ± 3,2	12.0 ± 3,6	14,6 ± 5,5
6 m	-0,40 ± 0,56	2,01 ± 3,68	764 ± 58	12,3 ± 4,0	16,0 ± 5,6	12,6-4,0
12 m	-0,15 ± 0,56	3,40 ± 2,36	689 ± 74	15,6 ± 5,1	20,3 ± 6,6	10,0 ± 4,3

Tabla 2. Pacientes no tratados con HGh

	Talla SDS	V de C SDS	Resistencia (Ohmios)	Agua corporal total (Litros)	Masa magra (Kg)	Masa grasa (Kg)
B	0,40 ± 2,14	1,80 ± 0,18	626 ± 116	10,0 ± 1,4	12.0 ± 1,41	13,5 ± 4,9
6 m	0,17 ± 1,68	-1,17 ± 2,36	852 ± 38	8,0 ± 0,0	10,0 - 0,0	19,0 = 4,2

tras que al resto (11 niños) presentaban signos objetivos de padecer un retraso de crecimiento de causa no orgánica (Grupo RCNO).

A todos ellos se les determinaron las tasas de ACTN, Hetaendorfinas, Serotonina y Melatonina, mediante técnicas de RIA. En el análisis estadístico de los datos se empleó el análisis de la varianza de una vía (ANOVA).

Resultados.

	Grupo control	Grupo SCA	Grupo RCNO	p
ACTH	35,14 ± 4,2	28,24 ± 5,67	27,36 ± 5,03***	< 0,001
3 Endor	34,24 ± 4,8	32,60 ± 5,97	28,14 ± 4,81*	< 0,01
5HT	229 ± 56,54	124,6 ± 19,3	74,76 ± 18,3*	< 0,01
Melatonina	33,19 ± 5,6	26,24 ± 2,85	24,04 ± 4,20*	< 0,01

Conclusión. Atendiendo a la experiencia de nuestro grupo en esta enfermedad y los resultados expuestos, creemos que entre ambas situaciones existe una clara relación, de tal manera que ante la existencia de una deprivación afectiva permanente se va a producir un síndrome inicialmente psicológico, de tal manera que si éste perdura en el tiempo puede dar lugar a un RCNO.

P-47
SÍNDROME DE RUSSELL-SILVER. ASOCIACIÓN CON RESISTENCIA A HORMONA DE CRECIMIENTO

G. Carlone Martín, R. García Sánchez, A.B. Remesal Escalero, P. Fernández Pastor, L. San Feliciano, J.A. Martín García, E. Álvarez Aparicio, J. Cedeño Montaño y J. Prieto Veiga

Hospital Clínico Universitario. Unidad de Endocrinología Infantil. Salamanca.

Introducción. El síndrome de Russell-Silver (SRS) es un enanismo dismórfico de comienzo antenatal muy bien caracterizado. La herencia es AR (17q25), pero hay raros casos AD o ligados al X con disomía uniparental materna del cromosoma 7. Se han descrito casos en los que existía déficit de GH.

Caso clínico. Varón de 13,12 años remitido por talla netamente baja.

Antecedentes: Padres jóvenes, sanos, no consanguíneos (?), que miden 162 y 161 cm. Gestación de 39 semanas que termina en cesárea por sufrimiento fetal agudo y CIR. Peso: 1.530 gr, talla: 40 cm, PC: 32,5 cm. Aspecto dismórfico: desproporción craneo-facial, hipoplasia mandibular, fontanelas amplias, suturas dehiscentes, sindactilia en manos y pies, genitales ambiguos (escroto hendido, hipospadias peneano, ectopia testicular). Cariotipo: 46 XY. Se descartó HSC virilizante. Crecimiento postnatal retardado que se aleja de P3. Asintomático.

Exploración actual: Psiquismo normal, poco comunicativo. Peso: 20.200 gr, (< P3), talla: 125,7 cm (-4,17 DS), velocidad de crecimiento: 2,7 cm/año. Estadio P3-G2 de Tanner. Escroto poco desarrollado, testes 5 ml, hipospadias corregido (4 tiempos). Cara pequeña y triangular con disminución del filtro. Hipoplasia del 5º dedo de manos y pies, plastia de sindactilias.

Estudio complementario: Hemograma, bioquímica convencional y osmolaridad plasmática y urinaria normales. Anticuerpos antigliadina antiendomisio, antirreticulina y antitransglutaminasa tisular negativos. Son normales T3 (1,6 nmol/l), T4 (108 nmol/l), T3L (2,2 pg/ml), T4L (1 ng/ml), TSH (2,33 uIU/ml), ACTH (35 pg/ml), prolactina (274 uIU/ml), cortisol (483 ng/ml), y leptina (2,6 ng/ml). FSH (5 mIU/ml), LH (2,40 mIU/ml) y testosterona total (1,40 ng/ml) y libre (2,60 pg/ml) normales para el estadio puberal. 17-OH progesterona (0,8 ng/ml) y DHEA-S (180 ug/dl) basales también normales. IGF-I: 303,9 ng/ml; IGF-BP3: 2,8 ug/ml. Secreción espontánea de GH elevada y sostenida (basal 33 ng/ml, integrada 14,76 ng/ml). Test de estímulo de GH (insulina y clonidina) normales: picos de 17,2 y 20,2 ng/ml respectivamente. Test de IGF-I con GH exógena: GH basal inferior a 0,5 ng/ml, IGF-I: 604 ng/ml, IGF-BP3: 3,2 ug/ml. Osteocalcina elevada (42 ng/ml); PTHi, FAO y deoxipiridinolina normales. Maduración ósea (GP): 12 años y 2 meses. Rx manos y pies: marcada hipoplasia de segunda falange del quinto dedo.

Impresión diagnóstica. Síndrome de Russell-Silver. Resistencia a la GH.

Comentarios. El fenotipo es más compatible con el SRS que con el de Aarskog u Opitz-Smith, con los que comparte algunos rasgos. Llama la atención la importante displasia selectiva de la segunda falange del quinto dedo. Se han descrito casos de SRS con déficit de GH, pero no hemos encontrado referencias a un patrón secretor que sugiera insensibilidad o resistencia a dicha hormona. Los valores de IGF-I e IGF-BP3 no son compatibles con inactividad biológica de la GH endógena. Sí pudiera existir cierto grado de resistencia a nivel del receptor de GH o después de él. Está en curso el estudio genético: GH1, rGH, rIGF-I, SHOX.

Conclusión provisional. El caso está abierto en espera de estos resultados para decidir si podría ser efectivo el tratamiento con dosis altas de GH.

P-48
MACROPROLACTINOMAS. EFICACIA Y SEGURIDAD A LARGO PLAZO DE LA CABERGOGLINA

J.A. Nieto Cuartero, C. Mías y S. Vila

Endocrinología y Laboratorio RIA.

Objetivo. Estudio retrospectivo sobre el uso de la Cabergolina (C.B.G) en pacientes con Macroprolactinomas, y su eficacia en cuanto a la reducción del tamaña tumoral, descenso y normalización de los niveles de Prolactina (P.R.L.), y la tolerancia a largo plazo.

Pacientes. Presentamos 2 pacientes:

Edad	PRL pretrat.	Tiempo seguimiento	Dosis máxima CBG
18 años mujer	374 (ng/ml)	2 años	2 mgr/semana
16 años varón	14.000 (ng/ml)	1 año	2 mgr/semana

Resultados. Sin necesidad de cirugía transesfenoidal y utilizando como 1a opción la CABERGOLINA se logra la normalización de los niveles de PRL en ambos pacientes, con re-

ducción del volumen tumoral en más del 80% con controles de resonancia cerebral a los 3, 6, 12 y 24 meses.

Conclusiones. *1)* La Cabergolina es efectiva y bien tolerada a largo plazo en el tratamiento de los macroprolactinomas a una dosis máxima de 2 mgr/semana. *2)* Debe de ser considerada la 1ª opción en el tratamiento de los Prolactinomas.

P-49

PREVALENCIA DEL DÉFICIT DE VITAMINA D EN GESTANTES SUBSAHARIANAS EN CATALUÑA. NECESIDAD DE SUPLEMENTACIÓN

F.J. Herrero Espinet*, A. Roca Comas*, A. Ballester Martínez*, A. Carrascosa Lezcano**, N. Potau Vilalta** y S. Gutiérrez Jaime***

Hospitales comarcales de La Selva, Blanes*, Alt Maresme, Calella**, Hospital Matearno Infantil Vall d'Hebron, Barcelona, CAP*** La Pau, Barcelona.

Introducción. El fenómeno de la inmigración ha comportado cambios en la prevalencia de ciertas patologías. El raquitismo infantil es una de ellas. La fuente fundamental de VD es la síntesis cutánea, la vía oral es complementaria. La hiperpigmentación cutánea relativa dificulta la síntesis adecuada de VD durante amplios periodos del año.

Objetivos. Evaluar el estatus de reserva de VD durante la gestación en mujeres inmigrantes subsaharianas de nuestro entorno y el de sus hijos recién nacidos determinando los valores de 25OHVD. Correlacionar los valores maternos con los del neonato y detectar los recién nacidos de riesgo. Comparar los resultados con los de la población de raza blanca. Dar recomendaciones a la embarazada sobre exposición solar, ingesta de VD y necesidad o no de suplementación con VD.

Hipótesis de estudio. Las mujeres inmigrantes subsaharianas de nuestro entorno tienen, debido a la hiperpigmentación cutánea relativa y sus hábitos sociales, una elevada probabilidad de padecer déficit de VD. Los recién nacidos hijos de estas madres presentan alteraciones en el metabolismo fosfocálcico y mayor incidencia de bajo peso al nacer. El estatus de reservas de VD es más bajo que en la población de raza blanca y, por tanto, las necesidades de suplementación son mayores.

Material y métodos. Estudio transversal de prevalencia. Lugar de estudio: 2 comarcas costeras de Cataluña (latitud 40ºN). Incluye 35 embarazadas de raza negra escogidas al azar (y sus hijos recién nacidos). Desde mayo de 1998 a abril de 2001. Análisis de Ca, P, F. Alcalinas, PTH, 25OHVD, 1-25 (OH)2VD en sangre materna en tercer trimestre y sangre de cordón al nacimiento. Valoración por la historia clínica de la presencia de enfermedades previas y la toma de suplementos farmacológicos recibidos. No se interviene sobre las recomendaciones dadas habitualmente a la embarazada. Se comparan los resultados con los de un estudio simultáneo en 245 pacientes de raza blanca y sus hijos recién nacidos.

Criterios de inclusión. Mujeres inmigrantes subsaharianas que siguen sus controles gestacionales en uno de nuestros 2 hospitales comarcales. Raza negra.

Criterios de exclusión. Mujeres que padezcan enfermedades crónicas o que reciban fármacos que puedan alterar las reservas de la VD.

Conclusiones. Un porcentaje muy alto de las mujeres de raza negra estudiadas (77,14%) presentan déficit moderado o importante de VD. Estos resultados superan ampliamente los obtenidos en raza blanca (29,83%) ya de por sí elevados. La probabilidad de presentar déficit es mayor a lo largo del 2° trimestre del año (100%, 35/35 en rango de déficit). Este patrón es del todo superponible al de la raza blanca aunque en porcentajes aun mayores que en ésta (45,45% en rango de déficit). Los mejores resultados en cuanto a reservas de VD se obtienen en 3° trimestre del año y aún así, en éste encontramos un 44,44% de déficit. En vista de los resultados anteriores creemos indicado suplementar con vitamina D oral a todas las gestantes de raza negra de nuestro entorno en cualquier época del año.

P-50

COMPOSICIÓN CORPORAL E ÍNDICES DE ADIPOSIDAD CENTRAL EN NIÑAS NO OBESAS CON HISTORIA DE PUBARQUIA PRECOZ: RELACIÓN CON LOS NIVELES DE INSULINA Y ANDRÓGENOS DESDE EL PERÍODO PREPUBERAL HASTA LA ADOLESCENCIA

M.V. Marcos, L. Ibáñez, A. Ferrer, C. Sánchez y F. Rodríguez Hierro

Hospital de Terrassa, Hospital Sant Joan de Dèu. Barcelona.

La pubarquia precoz (PP) en la niña se asocia a hiperinsulinismo y dislipemia de inicio prepuberal, y a hiperandrogenismo ovárico y disfunción ovulatoria en la adolescencia, especialmente si existen antecedentes de un peso bajo al nacer. Se desconoce si las niñas con PP tienen un patrón de distribución de la masa grasa corporal distinto al de las niñas normales, y si esta distribución presenta una correlación con el grado de hiperinsulinismo e hiperandrogenismo que presentan estas pacientes.

Hemos estudiado la composición corporal mediante absorciometría radiológica de doble energía (DEXA) en 67 niñas con PP (edad: 6,0-18,0 años) y en 65 controles de edad, estadio puberal, e IMC similar, incluyendo la medición de la masa grasa corporal total, grasa abdominal, grasa truncal, y masa magra (en Kg y %).

En pacientes y controles se recogieron el peso al nacer y la edad gestacional y se midió la circumferencia de cintura, de cadera, y la relación cintura/cadera, así como las cifras basales de glucosa, insulina, perfil lipídico, testosterona, y sex hormone-binding globulin (SHBG). En las niñas con PP se realizó además un test de tolerancia oral a la glucosa estándar (TTOG).

Las niñas con PP, comparadas con las niñas control, presentaron valores superiores de masa grasa corporal total, una mayor circunferencia de cintura (diferencias, promedio ± ES: 3,3 ± 0,7 Kg, $p = 0,001$, y 4,3 ± 0,8 cm, $p < 0,0005$, respectivamente), y un mayor porcentaje de grasa abdominal y truncal (diferencias, 5,7 ± 0,7% y 5,9 ± 1,0%, respectivamente; $p < 0,0005$). En PP y en controles, las proporciones de masa grasa abdominal y truncal (índices de adiposidad central), se relacionaron positivamente con las cifras de insulina basales, el índice de andrógenos libre, y las concentraciones séricas de lípidos, e inversamente con el peso al nacer. En las niñas con PP, los índices de adiposidad central se correlacionaron positivamente con la respuesta de la insulina al TTOG (insulina a los 30 min vs % grasa truncal: $r = 0,46$, $p < 0,0005$).

Conclusión. Las niñas con PP presentan un aumento de la

masa grasa corporal total y de los índices de adiposidad central, aún en ausencia de obesidad; los índices de adiposidad central se correlacionan con el grado de hiperinsulinismo e hiperandrogenismo.
Queda por determinar sí el tratamiento combinado con sensibilizantes de la insulina y antiandrógenos es capaz de modificar la distribución y proporción de grasa corporal en estas pacientes.

P-51
EFECTO DE LA INGESTA NEONATAL SOBRE LA EXPRESIÓN DE NEUROPÉPTIDOS HIPOTALÁMICOS REGULADORES DE LA INGESTA

M. López, L. Casas, D. Otero, L. Seoane, S. Tovar, M. García, S. Fernández, C. Diéguez y R. Señarís
Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, U.S.C.

Los trastornos alimentarios, en humanos y roedores, durante la etapa neonatal pueden provocar alteraciones en la masa corporal del animal adulto. El objetivo de este trabajo ha sido estudiar las alteraciones periféricas (niveles plasmáticos de glucosa y leptina) y centrales (expresión de neuropéptidos hipotalámicos reguladores de la ingesta: AgRP, NPY, MCH y prepro-OX) en dos modelos de nutrición neonatal, uno de ellos de sobrealimentación y otro de déficit alimentario.
La inducción de estos dos modelos se consiguió modificando el tamaño de las camadas. En las primeras 48 horas de vida, las crías de varias madres de ratas Sprague-Dawley eran mezcladas al azar en tres grupos: *1)* camadas pequeñas (4-5 crías, sobrealimentación neonatal), *2)* camadas normales (12 crías, tasa de ingesta neonatal normal) y *3)* camadas grandes (20-24 crías, infraalimentación neonatal). La masa y la longitud de los animales se monitorizó durante el tiempo de duración del experimento (2 meses), la ingesta se midió en la etapa adulta (día 29 a día 59). La determinación de la glucemia se llevó a cabo mediante un método colorimétrico, los niveles de leptina se midieron mediante radioinmunoensayo y la expresión de AgRP, NPY, MCH y prepro-OX en el hipotálamo se midió mediante hibridación *in situ* utilizando oligonucleótidos complementarios antisentido.
Los resultados obtenidos muestran que el modelo de sobrealimentación neonatal mostraba características típicas de la obesidad: aumento de la masa corporal, mayor masa corporal relativa, hiperfagia e hiperleptinemia. Sin embargo, en este modelo no se detectaron cambios en el contenido de mRNA de ninguno de los neuropéptidos orexigénicos estudiados. En el modelo de déficit alimentario existía una disminución de la masa corporal, y de la masa corporal relativa, y aunque no se detectaron cambios en los niveles de leptina, había un gran incremento en los niveles de AgRP y NPY en el núcleo arcuato del hipotálamo. La expresión de MCH y de prepro-OX en el hipotálamo lateral no mostraba diferencias con respecto al grupo control
Estos resultados ponen de manifiesto que el establecimiento de los sistemas de regulación de la ingesta ocurre en la etapa neonatal y está influenciado por la tasa de alimento consumida en dicha etapa.

P-52
VALORACIÓN DEL SUEÑO Y DETERMINACIONES HORMONALES EN LAS DISTINTAS FASES DEL MISMO, EN NIÑOS CON OBESIDAD

A. Oliver*, L. Espinoza*, E. Izal***, C. Tembury*, F. Rubio*, R. Lama**, I. González*, M.A. Molina y R. Gracia*
Servicio de Endocrinología*, Nutrición **y Neurología funcional***. Hospital La Paz. Madrid.

Introducción. La Obesidad infantil (OI)está aumentando progresivamente en todo el mundo. En el último Congreso de la S. Española sobre Obesidad (SEEDO), el 12,3% de los niños españoles presentan un sobrepeso. Una de las alteraciones que se asocian con la obesidad, es la Apnea (17%), y Parasomnias (50%), con cansancio y somnolencia diurna, que condiciona trastornos en su escolarización.
Desde el punto de vista hormonal, es muy significativo una producción reducida de GH por la hipersecreción de somatostatina, y un hiperinsulinismo reactivo con un aumento de la beta-endorfinas, relacionado con el aumento de grasa corporal.
Material y métodos. Se estudian 14 casos de (OI) con una edad media de 7,8 años. Su media de IMC fue de 26, el I. de Waterloo medio de 157% y el Z score medio e IMC de + 5,6. Se realizó un grupo control(C) en 11 niños con edad media de 8,9 a.. En cada paciente, de ambos grupos, se realizó un estudio polisomnográfico de sueño nocturno con un tiempo de registro medio de 7,5 horas, valorando la arquitectura del sueño, eficacia un tiempo de registro medio de 7,5 horas, valorando la arquitectura del sueño, eficacia y posibles alteraciones intrínsecas (ronquidos, apneas, parasomnias, etc.). Se realizaron 18 determinaciones de GH, y en 5 fases del sueño correspondientes a FASE II, FASE III-IV y REM del primer ciclo y FASE II y REM del 2º y 3º ciclo, se analizaron las beta-endorfinas, somatostatina y cortisol. Se efectuó un test de hipoglucemia insulínica (HI), determinando somatostatina, beta-endorfina (BE) y GH, así como una sobrecarga oral de glucosa (SOG) con determinación de insulina Todos estos estudios se compararon entre ambos grupos.
Objetivos. Valorar si en la Obesidad Infantil, se constatan las alteraciones del sueño, las fases y la arquitectura del mismo. Desde el punto de vista hormonal, determinar el porcentaje de hiperinsulinismo e intolerancia a H. de C., la respuesta de la GH a la (HI), y las posibles alteraciones hormonales en las diferentes fases del sueño.
Resultados. EL SUEÑO presentó todas las fases del sueño y su arquitectura estuvo fraccionada, tanto en el grupo control como en el grupo de obesos. La eficacia del sueño (ES) en los obesos fue de un 87% (6,5 horas) y en el control la (ES) de 77% (5,8 h). 12 casos de los 14 de los obesos tuvieron PARASOMNIAS (85%) y en el control en 4 de los 11 casos (36,3%). APNEA DEL SUEÑO se produjo en 2 casos del grupo de obesos, con más de 30 apneas/noche y en ningún caso en el grupo control. La (SOG) mostró un hiperinsulinismo en 10 de los 14 casos del grupo de obesos (71%), con un índice medio de Insulina /glucosa de 0,9; y en 2 casos una intolerancia a H. de C. (14%). La prueba de (HI) dio un valor medio de GH en (O) de 2,19 ng/ml (DS 2,07), y (C) de 8,78 (DS = 4,58) Las (BE) y somatostatina comparadas en (OI) y(C) no significativas.
Conclusiones. *1)* La Obesidad Infantil, presenta una arquitectura del sueño fraccionada, posiblemente por las distintas pruebas realizadas, pero contiene todas las fases del sueño.

2) La Eficacia del sueño es aceptable con una media de 6,5 horas. *3)* La (OI) presenta PARASOMNIAS en un porcentaje muy significativo (85%). *4)* En un 14% en el grupo de obesos se presentó síndrome del Apnea del sueño (SAS). *5)* La (OI) presenta hiperinsulinismo en un 71% e intolerancia a H. de C. en un 14%. *6)* Los estudios hormonales en las diferentes fases del sueño comparadas con los controles no fueron significativas, así como los estudios basales hormonales.

P-53

LA INHIBICIÓN DE LA SECRECIÓN DE HORMONA DE CRECIMIENTO PRESENTE EN OBESIDAD NO ESTÁ MEDIADA PARO LOS ALTOS NIVELES DE LEPTINA. ESTUDIO EN PACIENTES CON DEFICIENCIA DE LEPTINA

F.F. Casanueva*, M. Ozata** y C. Diéguez***

*Sección de endocrinología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Departamento de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela. **Departamento de Fisiología, Universidad de Santiago de Compostela. ***Department of Endocrinology, Gulhanae School of Medicine, Etlik-Ankara, Turkey.

La liberación de la hormona de crecimiento esta regulada por una compleja interacción entre hormonas hipotalámicas y periféricas. Superpuesta en esta regulación; las señales periféricas de metabolitos naturales y de productos metabólicos operan sobre esta regulación para conectar la secreción de GH con la homeostasis metabólica y energética de cada individuo. Por ejemplo la composición corporal determina el patrón de la secreción de GH, la cual está aumentado en estados de malnutrición y aparece inhibida en la obesidad. En relación con este último punto no existe información alguna de por que la secreción de GH está inhibida o bloqueada en estados de exceso de obesidad

La obesidad esta relacionada con altos niveles de leptina en plasma, y se ha estudiado como la leptina participa en la regulación de la secreción de GH a nivel de hipotálamo e hipófisis.

Sin embargo, se ha postulado que la acción inhibitoria de la obesidad sobre la descarga de GH podría estar mediada por el exceso de los niveles de leptina. Únicamente en situaciones excepcionales de casos de obesidad mórbida los niveles de leptina no eran paralelos con la obesidad debido a la existencia de una deficiencia de leptina causada por una mutación puntual en el gen de la leptina. Para profundizar en las causas por las cuales la GH se encuentra bloqueada en la obesidad , en el presente trabajo fueron estudiados pacientes con ambas mutaciones en el gen de la leptina homozigotos y heterozigotos, parejas de controles para ambos sexos y el índice de masa corporal (IMC).

Los estudios fueron realizados en tres paciente homozigotos y cinco pacientes heterozigotos que presentaban mutaciones para el gen de la leptina, y trece sujetos control. En todos los sujetos fue estudiada la estimulación de los niveles basales de leptina y los valores de GH, tras la administración de GHRH y GHRP-6 combinados. Para analizar el efecto de la obesidad y los niveles de leptina, se designaron 5 grupos todos ellos emparejados por el sexo y por obesidad. Los datos obtenidos expresados como número de sujetos (n), niveles de leptina(I) en µg/L y el BMI fueron los siguientes: *a)* En los sujetos no obesos (n = 5, BMI = 22,1 ± 0,9, I = 5 ± 0,9). *b)* pacientes homozigotos (n = 3, BMI = 54,4 ± 0,2, I = 1 ± 0,2). *c)* controles para el grupo de homozigotos (n = 3, BMI = 50,3 ± 2, I = 35,0 ± 6,6). *d)* pacientes heterozigotos (n = 5, BMI = 27,0 ± 1, I = 2,3 ± 0,1) *e)* control para el grupo de heterozigotos (n = 5, BMI = 24,7 ± 1,1, I = 5,7 ± 1,2). En estos grupos de parejas, la secreción de GH (pico expresado en µg/L) fue *a)* 86,8 ± 8,9; significativamente mayor que *b)* 9,4 ± 3,0 y *c)* 9,3 ± 1,0. En el grupo de heterozigotos se observó la secreción de GH *d)* 28,68 ± 4,9 el cual se vio que era idéntico al de el grupo control de los heterozigotos *e)* 39,9 ± 10,4. Parece que la secreción de GH se encuentra condicionada negativamente por la obesidad e independiente de los niveles de leptina. Para confirmar esta observación, se realizó un análisis de picos de GH que se correlacionaban negativamente con el IMC (R00.68, P = 0,0006) pero no se veían afectados por los niveles de leptina. En conclusión la inhibición de la secreción de GH, la cual es característica en estados de obesidad, es consecuencia de la obesidad y no de los altos niveles de leptina en plasma.

P-54

ANÁLISIS DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL: UTILIDAD EN EL SEGUIMIENTO DE NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS DURANTE EL TRATAMIENTO

T. Barbosa Cachorro, P. Fiz Sánchez, D. Jiménez Villarareal, S. Raggio Pérez, L. Alonso Caballero, G. Frünhbeck y C. Azcona San Julián

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Pamplona.

Objetivos. Valorar la utilidad y necesidad del análisis de la composición corporal en el seguimiento de niños y adolescentes obesos durante el tratamiento.

Material y métodos. El estudio incluye 29 niños y adolescentes (11 varones y 18 mujeres) afectos de obesidad definida según el índice de masa corporal (> p90). La edad media es de 12,6 aros (intervalo de confianza (IC), 95%: 19,3-93,9). El análisis de composición corporal se realiza utilizando: impedanciometría (IMP) y pletismografía por desplazamiento de aire mediante los sistemas TBF-410 (Tanita®, Tokyo, Japan) y BOD-POD (Life Measurement Instruments®, California, USA) respectivamente. Dichas mediciones se realizan al diagnóstico y trás un tiempo medio de seguimiento de 12 meses (IC 95%: 10-15). Todos los pacientes recibieron idénticas pautas para modificar sus hábitos de alimentación y se les recomendó la realización de ejercicio físico aeróbico durante tres horas a la semana.

Resultados. El peso y el índice de masa corporal (IMC) muestran una tendencia a normalizarse a expensas de una disminución ($p < 0,05$) en el porcentaje de masa grasa de un 3% y un aumento ($p < 0,01$) en la masa magra de un 2,4%. Así mismo, observamos una asociación entre los valores de masa grasa determinados mediante IMP y BOD-POD, ($r = 0,66$; $p < 0,001$), con una buena concordancia.

Conclusiones. La educación nutricional y el ejercicio físico aeróbico tienen un efecto muy positivo en la normalización del peso e índice de masa corporal en niños y adolescentes afectos de obesidad. Es de especial importancia el análisis de la composición corporal durante el seguimiento de esta patología con el fin de determinar los efectos del tratamiento en los compartimentos graso y magro. La explicación al pacien-

te de las modificaciones observadas en la composición corporal puede tener efectos positivos en la adhesión al tratamiento. Así se logra una mejor comprensión por parte del paciente, de que la pérdida de peso no es el objetivo sino su normalización a expensas de una mejora en la composición corporal, sin observarse efectos negativos en la masa magra, ni en el crecimiento en longitud.

P-55
EVALUACIÓN DE LA RESISTENCIA INSULÍNICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS

E. Colino, B. Lecumberri, M. Revenga, B. F. de Bobadilla, R Barrio y M. Alonso

Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Los niños obesos, con mayor riesgo de convertirse en adultos obesos, en la edad adulta están predispuestos a desarrollar el "síndrome metabólico" asociado a insulino-resistencia con incremento del riesgo cardiovascular.

Objetivo. Caracterizar la sensibilidad a la insulina en un grupo de niños y adolescentes caucásicos e hispanos con obesidad.

Pacientes y métodos. Estudiamos 46 pacientes con una edad media de 12,6 años (6,2 a 16,9), 14 (30,4%) de ellos impúberes; del grupo total 18 (39,1%) eran varones. Cinco pacientes eran hispanos (10,9%). Valoramos el peso (Kg), la talla (m), el IMC (Kg/m^2) (media ± DS), el estadio puberal (Tanner) y presencia de acantosis nígricans. Definimos obesidad con un IMC ≥ 2DS. Se evaluó el metabolismo lipídico (colesterol, HDL, LDL y triglicéridos) y se realizó un test de tolerancia oral a la glucosa (TOG) para la valoración de la alteración del metabolismo hidrocarbonado utilizando los criterios de la ADA de 1997. La sensibilidad a la insulina fue valorada mediante la insulinemia basal y el índice glucemia (mg/dl)/ insulinemia (µU/ml). La insulino-resistencia fue valorada mediante HOMA [glucosa ayunas (mmol/l) x insulina ayunas (µU/ml)/22,5].

Resultados.

	N = 46	Valor normal
IMC (SDS) (Kg/m^2)	3,99 (±1,44)	
Glucemia $basal_{media}$ (mg/dl)	89 (±6)	
Insulinemia $basal_{media}$ (µU/ml)	13,2 (± 10,39)	< 12,2
Indice glucosa/insulina ($mg/10^{-4}$ U)	9,2 (± 4,5)	> 7
HOMAR	2,9	< 2

El 80% de los hispanos presentaban datos llamativos de insulino-resistencia frente al 31% en la población caucásica. No existía diferencia significativa entre el IMC de los hispanos (27,38 ± 1,78) y el de los caucásicos (28,97 ± 4,81). De los 17 pacientes con datos de insulino-resistencia el 59% eran mujeres y el 100% eran púberes. No existía diferencia significativa en el IMC entre los insulino-resitentes y los no insulino-resistentes. En todos los pacientes la respuesta a la TOG fue normal.

Conclusiones. *1)* Los sujetos obesos y púberes pueden producir significativamente más insulina lo que indicaría la existencia de insulino-resistencia. *2)* La insulino-resistencia es más frecuente en nuestra población hispana obesa.

El estudio de la insulino-resistencia debe formar parte de la valoración inicial de los niños y adolescentes con sobrepeso.

P-56
PERFIL DE LOS NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS CON HIPERTRANSAMINASEMIA

L. Blasco González*, P. Pérez Yuste*, J. Haro Juliá**, R. Alpera Lacruz* y A. Plasencia*

*Endocrinología Pediátrica Hospitales de Sagunto y Clínico (Valencia) y Villajoyosa (Alicante). **Gastroenterología Pediátrica H. de Sagunto (Valencia).

Objetivo. Conocer las características clínico-metabólicas de los niños y adolescentes obesos con hipertransaminasemia.

Material y métodos. Estudio observacional prospectivo realizado durante el año 2001. A los obesos con hipertransaminasemia (Grupo 1) además de las exploraciones clínicas y complementarias habituales, se les realiza: serología de virus hepatotrópos, estudio autoinmunitario, medición de cobre, cerulloplasmina y α1antitripsina y ecografía abdominal, para descartar patología hepática intrínseca; así como test de sobrecarga oral de glucosa (TTOG), con medición simultánea de glucosa e insulina y cálculo del valor del área bajo la curva e índices de sensibilidad a la insulina (ISI): HOMA y WB-SI. Los resultados se comparan con los obtenidos en un grupo de obesos sin hipertransaminasemia (Grupo 2). *Método estadístico:* análisis descriptivo, ANOVA y test de χ^2.

Resultados: Se detectaron 11 niños con hipertransaminasemia sin causa aparente salvo la obesidad. La ecografía hepática fue normal en 5, se demostró hepatomegalia en 2 y signos de esteatosis en el resto. Las características clínicas de los niños de ambos grupos quedan reflejadas en la tabla. Aunque las diferencias entre grupos no fueron significativas, la duración, el grado de obesidad y la frecuencia de acantosis nigricans y de varones, fueron superiores en el Grupo 1. El patrón de distribución del tejido adiposo (I. Centralidad, cociente cintura/cadera) fue similar en ambos grupos. La frecuencia de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz (ECV), dislipemia (DISLI), diabetes 2 (D2) y obesidad (OB), fue superior en los niños del grupo 1, sin embargo la diferencia sólo fue significativa en relación a la ECV (véase tabla a pie de página). No se demostraron diferencias significativas en el valor de los ISI y tampoco en el del área bajo la curva de glucemia e insulinemia, aunque si existía

	Edad (años)	Sexo	Duracion obesidad	Anigricans (Sí/no)	Antecedentes familiares		%IMC > 160 < 200%
Grupo 1 (n = 11)	12,02 ± 1,99	3M/8V (27%/73%)	7,11 ± 3,72	6/5 (54%/45%)	ECV = 45% * D 2 = 64%	DISLI = 36% OB = 73%	5/11 (45%)
Grupo 2 (n = 47)	10,81 ± 2,53	28M/19V (60%/40%)	6,22 ± 3,51	14/33 (30%/70%)	ECV = 23% D2 = 49%	DISLI = 21% OB = 70%	14/47 (30%)
	NS	P = 0,05	NS	NS	* P < 0,05		NS

una respuesta de insulina a los 60 minutos, significativamente superior en los niños del grupo 1.

Conclusión. Basándonos en los resultados obtenidos podemos decir que, aunque no existe un perfil clínico-metabólico característico de los niños obesos con hipertransaminasemia, como regla general, este problema suele afectar más a menudo a varones con grados intensos de obesidad, que frecuentemente presentan manifestaciones clínicas y antecedentes familiares de enfermedades asociadas a insulinorresistencia. Sin embargo, no hemos encontrado diferencias significativas en la sensibilidad a la insulina entre obesos con y sin hipertransaminasemia.

P-57
EPIPLOITIS: COMPLICACIÓN INFRECUENTE DE LA OBESIDAD

S. Bernal, E. Jiménez y M.A. Delgado
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Introducción. La obesidad constituye un problema creciente en la infancia. Una complicación inusual es la torsión del epiplón mayor o epiploítis, que ocasiona un cuadro clínico de abdomen agudo, a menudo quirúrgico. El síntoma principal es el dolor en fosa ilíaca derecha, pudiéndose acompañar de náuseas, febrícula y leucocitosis moderada. Como factor predisponente actúa la obesidad, ya que el tamaño del epiplón guarda relación con el contenido de la grasa que contiene, siendo ésta más abundante en obesos, y por tanto existiendo mayor probabilidad de patología a este nivel. Es más frecuente en varones, y se ha descrito en el Síndrome de Prader- Willi.

Caso clínico. Niño de 6 años y 4 meses de edad sin antecedentes personales ni familiares de interés, que presenta dolor abdominal, más localizado en fosa iliaca derecha, de 24 horas de evolución. La exploración muestra defensa abdominal con signos de irritación peritoneal, apreciándose además obesidad generalizada. Peso: 41 Kg (> P 97). Talla 123 cm (P 90). I.N: 177,3%. I.M.C: 27,1%. Exámenes complementarios: Sistemáticos de sangre y orina normales, a excepción de leucocitosis moderada y neutrofília en el hemograma. Ecografía abdominal: existencia de líquido libre a nivel de fondo de saco rectovesical. TAC abdominal: aumento de la densidad de la grasa omental en hipocondrio derecho que corresponde a infiltración inflamatoria del epiplón mayor secundaria a epiploítis o proceso isquémico. Adenopatías mesentéricas de carácter reactivo de aproximadamente 1,2 cm de tamaño. Presencia de líquido libre en fosa iliaca derecha y espacio rectovesical. Evolución: Favorable con tratamiento conservador. Modificación de los hábitos dietéticos y ejercicio físico reglado como tratamiento de la obesidad.

P-58
OSTEOGENESIS IMPERFECTA (OI) TYPE III: PAMIDRONATE INFUSION IN A 5 –MONTHS– OLD GIRL

J. Sales Marques* and F. Valente**
Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, **Serviço de Ortopedia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, Portugal.

Introduction. Type III OI is the most severe form in children surviving the neonatal period, with multiple fractures. Horacio Plotkin et al (2000) published good results using pamidronate infusion in patients under the age of 3 years.

Patient. We present an 11 –months- old girl with Type III OI (bilateral femoral fractures and blue sclerae) diagnosed in the neonatal period.

Methods. At 5 months of age, pamidronate infusion was administered in cycles of 3 days and repeated every 6 weeks. The daily dose was 0.5 mg/Kg. Before infusion, 24 hours urine calcium and phosphorus, blood hemogram, sedimentation rate, glucose, urea, creatinine, TGO, TGP, total protein, ionogram, alkaline phosphatase, calcium, phosphorus and parathormone were determined. Vitamine D –800 U and oral calcium- 250 mg were given before pamidronate infusion.

Results. After 4 cycles (6 months) of treatment, no fractures and side effects were registered. The bone density increased. The blood phsphorus decreased from 7.2 mg/dl to 5.9 mg/dl. Alkaline phhosphatase reduced from 333 U/L to 223U/L. Parathormone increased from 18.77 pg/L to 42 pg/L. Urine calcium increased from 2.70 mg/d to 56 mg/d. Urine phosphorus increased from 0.02 g/d to 0.2 g/d.

Conclusions. Pamidronate is a new therapeutic agent of OI. Is clinical safe with easy administration, efficacy and no side effects. It is possible to use in the early stage of life.

P-59
TRATAMIENTO CON PAMIDRONATO INTRAVENOSO EN NIÑOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA. ESTUDIO PRELIMINAR

P. Gutiérrez, M.A. Donoso, F. Jiménez, J.I. Parra, A. Aparicio y M. Garzón
Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

Introducción. La Osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad producida por diferentes alteraciones del colágeno que conllevan una fragilidad ósea aumentada. Clínicamente se divide en 4 tipos (Sillence, 1979). Los hallazgos clínicos más frecuentes son: huesos frágiles con fracturas de repetición, dolor óseo crónico, dentinogénesis imperfecta, escleróticas azules y deformidades esqueléticas que condicionan una limitación funcional en la vida diaria. Recientemente Glorieux ha descrito un 5° grupo. Los Bifosfonatos (entre ellos el Pamidronato) son unos potentes inhibidores de la reabsorción ósea. Basándonos en estudios realizados por F.F Glorieux y H. Plotkin, ya publicados, administramos Pamidronato Disódico intravenoso(IV) a niños con OI (bajo consentimiento informado).

Material y métodos. Estudio abierto prospectivo iniciado en 01/2000, en ciclos, con intervalos y dosis (según la edad), en perfusión continua durante 5 horas y 3 días consecutivos, para confirmar la hipótesis de que esta medicación: *1)* Aumenta la masa ósea; *2)* Reduce el dolor crónico; *3)* Reduce el nivel global de invalidez; *4)* Reduce la actividad de la enfermedad; *5)* No hay aceleración de la edad ósea (Eo). Mostramos los datos obtenidos hasta el momento en nueve pacientes. A todos se les realiza una evaluación antropométrica; calcio, fósforo, creatinina en orina de 24 horas; Osteocalcina, como marcador de reabsorción ósea, parathormona,

perfil bioquímico y hemograma en cada ciclo; densitometría ósea al inicio y cada 6 meses. Así mismo, se determina calcio jónico antes y después de la infusión de Pamidronato (los tres días) y Eo cada 12 meses. Durante el tratamiento se dan suplementos de calcio y vitamina D y en aquellos niños con escasa ingesta de calcio en la dieta, se suplementa esta, entre los ciclos. Se efectúa una evaluación del desarrollo motor según una escala de movilidad.

Resultados. Los efectos observados en los nueve pacientes son: *1) Cambios bioquímicos:* disminución transitoria de la calciuria con descenso de la calcemia. Disminución de la fosfatasa alcalina con normalización a lo largo del tratamiento; *2) Cambios radiológicos*: aparición de líneas de mayor densidad bajo el cartílago de crecimiento, con espacio regulares entre ellas que corresponden a los intervalos interciclos (lo que demuestra el crecimiento continuo del hueso durante la terapia); *3) Aumento de la densidad mineral ósea*; *4) Efectos sobre el crecimiento:* No aceleración de la Eo; *5) Resultados clínicos:* a) Disminución del dolor óseo crónico; b) Mejoría de la deambulación; c) Disminución del número de fracturas y aplastamientos vertebrales; d) Mejoría de la calidad de vida; *6) Disminución del numero de ingresos. Efectos secundarios:* Fiebre y dolor muscular semejando un cuadro gripal al 2° día del 1° ciclo (7 niños), una hipocalcemia asintomática, diarrea autolimitada en el 1° ciclo (2 niños). No se han objetivado alteraciones hematológicas.

Conclusiones. La administración de Bifosfonatos IV (Pamidronato) en niños con OI: *1) Mejora la calidad de vida* (disminución del n° de fracturas, disminución del dolor con aumento de la funcionalidad). *2) Disminuye el n° de ingresos* (fracturas) con mejora del coste-beneficio *3) Mejora el crecimiento* sin que se acelere la Eo.

P-60
TRATAMIENTO CON ALENDRONATO EN PACIENTES CON OSTEOPOROSIS JUVENIL

E. Barrios*, I. Rodríguez*, J.M. Rial*, V. García Nieto** y A. Callejón*

Hospital Ntra. Sra. de Candelaria. Unidades de Endocrinología y Nefrología Pediátricas.

Introducción. Se analiza la evolución de la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes pediátricos diagnosticados de osteoporosis de diversa etiología, que recibieron tratamiento con alendronato.

Material. Se estudiaron 16 pacientes (P) (14 V; 15,6 ± 1,65 años; 2 M; 16,2 ± 0,3 años) diagnosticados de osteoporosis juvenil (Z-DMO < -2,5), excepto uno de osteopenia (Z-DMO = -2,15), incluido por presentar fracturas múltiples. Los diagnósticos eran los siguientes: hipercalciuria idiopática (n = 5), osteoporosis idiopática (n = 4), tratamiento con anticonvulsivantes (n = 3), displasia ósea (n = 2), síndrome de Turner (n = 1) y anorexia nerviosa (n = 1). Se estudió así mismo un grupo control (C) constituido por 50 niños sanos (37 V; 10,2 ± 2,8 años; 13 M; 10,8 ± 2,9 años).

Métodos. Se determinaron antes y después del tratamiento con alendronato (10 mg/día; tiempo de tratamiento: 2,72 ± 2,27 años) los siguientes datos: parámetros auxológicos (peso, talla, índice de masa corporal (IMC)), parámetros de remodelado óseo (osteocalcina, fosfatasa ácida tartrato-resistente (FATR), cociente desoxipiridinolina/creatinina), otros parámetros bioquímicos (calciuria, PTH intacta, calcitriol) y DMO (densitómetro Hologic QDR-4500W, DEXA).

Resultados. Un paciente abandonó el tratamiento antes del año por intolerancia. En otros tres incluidos en el estudio, no se dispone aún de los estudios posteriores. La Z-DMO de P previa al tratamiento fue inferior a la de C (0,63 ± 0,07 vs. 0,76 ± 0,16; p < 0,01). En los 12 pacientes de los que se dispone de seguimiento, el valor de Z-DMO tras tratamiento con alendronato fue superior al inicial (0,78 ± 0,56 vs. 0,63 ± 0,07; p < 0,01). En 9 de ellos, el incremento de DMO fue superior o igual al 5% y en los tres restantes igual o inferior al 3%.

La PTH intacta fue superior en P con respecto a C antes del tratamiento (29,95 ± 13,19 vs. 19,03 ± 6,08; p < 0,01). No se encontraron diferencias significativas en el resto de los parámetros estudiados, entre ambos grupos.

El incremento obtenido en el Z-DMO se correlacionó positivamente con el incremento de talla (r = 0,76; p = 0,017) pero no con el incremento del IMC (r = 0,264; p = 0,493). No se registraron efectos secundarios importantes salvo intolerancia digestiva (n = 1) y enuresis nocturna (n = 1).

Conclusiones. El tratamiento con alendronato es útil en pacientes con osteoporosis juvenil. No se observaron efectos secundarios importantes. Es necesario conocer la razón por la que algunos pacientes son resistentes a dicho fármaco.

P-61
USO COMBINADO DE HORMONA DE CRECIMIENTO Y PAMIDRONATO EN LA FORMA SEVERA DE OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA: EVOLUCIÓN PROLONGADA DE 3 CASOS

J.I. Labarza Aizpún, M. Ruiz Echarri, E. Mayayo y A. Ferrández Longás

Unidad Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

La osteogenésis imperfecta (OI) es un trastorno de la síntesis de colágeno tipo I que presenta osteoporosis y fragilidad ósea. La forma severa (tipo III) se caracteriza por fracturas de repetición, osteoporosis severa, dolor crónico, deformidades progresivas e incapacidad funcional; su tratamiento es multidisciplinar. Se presenta la evolución prolongada de tres pacientes con OI severa tratados con hGH (0,5–1 UI/kg/semana) y bifosfonato tipo pamidronato disódico (PMD) durante 2,5 años. Esta modalidad terapéutica no ha sido comunicada en la literatura.

Caso 1. Varón de 12,5 años con diagnóstico clínico y radiológico de OI severa, múltiples fracturas, deformidades severas con imposibilidad de bipedestación y dolor crónico. A los 8,8 años inicia tratamiento con rhGH y a los 10,2 años se asocia tratamiento con ciclos cuatrimestrales de PMD (0,5-1 mg/kg/día, 3 días). El tratamiento se ha asociado con una disminución en el número de fracturas, desaparición de los dolores y ganancia de masa ósea.

	Pre-tto	GH-0	GH-1 año	GH+PMD	GH+PMD
Edad (años)	7,2	8,8	9,8	11,2	11,8
DEXA lumbar					
CMO (g)		3,93	5,39	13,63	
DMO (g/cm^2)		0,368	0,364	0,546	
SDS		-3,7	-3,67	-2,15	
Área vertebral (cm^2)		10,67	14,8	24,95	
Cortical (SDS)	-0,5	0,2	1,25	2,5	-1,6
Diámetro (SDS)	-1,9	-2,8	-2,9	-2,0	-1,9
Fracturas/año	7		4	1	no fracturas

CMO: contenido mineral óseo. DMO: densidad mineral ósea. GH-0: inicio GH

Caso 2. Mujer de 3 años de edad con diagnóstico clínico, radiológico y bioquímico de OI severa. A los 3 meses inicia tratamiento con rhGH y a los 8 meses se asocia PMD en ciclos bimestrales (0,25-0,5 mg/kg/día, 3 días). Intervenida de clavo endomedular de fémures y tibias a los 2 años. El tratamiento ha permitido disminuir la incidencia de fracturas, ganar masa ósea y que en la actualidad tenga bipedestación y deambulación con apoyo.

	Pre-tratamiento	GH+PMD
Edad	2 meses	2,2 años
Cortical (SDS)	-6,2	0,5
Diámetro (SDS)	-2,8	-1,1
DEXA lumbar		
DMO (g/cm^2)		0,342
SDS		-4,5*

*Estándares de Viña et al

Caso 3. Mujer de 2 años y 7 meses de edad con diagnóstico clínico, radiológico y bioquímico de OI severa. A los 5 meses inicia tratamiento con PMD en ciclos bimestrales (0,25-0,5 mg/kg/día, 3 días) y se asocia rhGH a los 8 meses. El tratamiento ha permitido que la paciente tenga crecimiento normal, ausencia de fracturas, ganancia de masa ósea, ausencia de dolores, deambulación autónoma completa y régimen de vida acorde a su edad. Masa ósea a la edad de 2 años: Cortical (SDS): -1,1; Diámetro (SDS): 0,2; DEXA lunbar: DMO: 0,503 grs/cm^2 y Z-score: 1,5.

Conclusión. El tratamiento combinado (GH más PMD) en la forma severa de OI se asocia con una mejor calidad de vida, ganancia de masa ósea, disminución del número de fracturas y mejoría de la función motora. Se requieren más estudios y de evolución más prolongada para confirmar esta esperanzadora observación.

P-62
HIPOPARATIROIDISMO CONGÉNITO. SÍNDROME DE CATCH-22

E. Gastaldo Simeón, S. Ferrando Monleón y A. Sanchís

Secciones de Endocrinología, Nefrología y Dismorfología Pediátrica Hospital de La Ribera; Alzira. Hospital Dr. Peset. Valencia.

El síndrome de CATCH-22, acrónimo formado por las iniciales de cardiopatía, anomalías faciales, hipoplasia del timo, fisura palatina e hipocalcemia por hipoparatiroidismo), incluye un amplio grupo de fenotipos que van desde el S. De George, el síndr. Velocardiofacial hasta el hipoparatiroidismo aislado y cuya característica común es la microdelección del 22q11.2.

Caso clínico. Niña de 9,5 años que ingresa para estudio por episodios de hematuria macroscópica. No antecedentes familiares de interés. *Antecedentes personales*: Perinatal sin incidencias PN: 2.500 g. Antecedentes patológicos: Intervenida a los 2 años de PCA con arco aórtico derecho. Retraso en la aparición de la dentición, caries múltiples. Retraso ponderoestatural hasta los 3 años (consta calcemia y fosforemia normales) Broncoespasmos de repetición. Convulsión atípica a los 8 a que cede sola en domicilio. Lesión dérmica en muslo izquierdo diagnostica de esclerodermia en tto con cloroquina. Astigmatismo. Hematuria macroscópica dos episodios.

Examen Físico: p: 29 Kg (p25) T: 129 cm (p10). Facies peculiar con puente nasal ancho y nariz pequeña. Labios finos. Voz gangosa. Abundantes caries. ACR: Normal. Abdomen normal. Lesión dérmica eritematosa –violácea en MMII con disminución del perímetro de la pierna. Pies cabos con Halux-Valgus. Signo de Trousseau +.

Exploraciones Complementarias: Calcemia: 5,8 mg/dl, Calcio iónico: 1,1. Fosforemia: 8,9 mg/dl, PTH: 17 pg/dl, Calcitriol: 29 pg/ml. Magnesemia, FA, EAB, proteínas totales, Hemograma normales. Hormonas tiroideas normales. Poblaciones linfocitarias (CD3, CD4, CD8, Cd19 normales), Estudio de Complemento (C3, C4, C1 inh) normales. Ecografía renovesical normal. Estudio función renal normal. Ecografía tiroides y paratiroides normal. TAC craneal normal. EEG. Normal. FO: normal. ECG: Discreto alargamiento de Q-T. RX carpo: osteopenia EO: EC. Rx tórax normal. Valoración ORL: incompetencia velopalatina. Estudio citogenético: Microdelección de la región CATH 22 del cromosoma 22.

Tratamiento: Vit D y calcio

Comentarios: Resaltar la importancia del estudio genético en los pacientes con hipoparatiroidismo así como el chequeo de las posibles anomalías asociadas al síndrome CATCH-22. Aunque la situación de hipocalcemia disminuye con la edad, esta puede reaparecer en situaciones de estrés.

P-63
DIAGNÓSTICO, EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO DE 9 PACIENTES CON HIPOPARATIROIDISMO

J. Sánchez de Toledo Jr, H. Pallarés, M. Gussinyé, D. Yeste, E. Vicens y A. Carrascosa

Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. El manejo del hipoparatiroidismo es similar al del pseudohipoparatiroidismo. Los suplementos de calcio oral y 1,25 dihidrocolecalciferol son suficentes para regular la concentración sérica de calcio y fosfato. La administración de diuréticos tiazídicos previene el desarrollo de nefropatía.

Objetivo. Valorar la respuesta clínica y analítica de 9 casos de hipoparatiroidismo tratados con 1,25 dihidrocolecalciferol, calcio oral y tiazidas.

Métodos. Se revisaron 9 casos de hipoparatiroidismo (5 niños) con edades al diagnóstico entre 2 y 10 años controlados en la unidad de endocrinología.

Resultados. Entre los 9 pacientes se diagnosticaron 6 hipoparatiroidismos (2 gemelas con Sd. Autoinmune familiar, 2 Sd. Poliglandular autoinmunes tipo I, un caso asociado al Sd. Kearn Sayre y otro a Mielomeningocele) y 3 pseudohi-

poparatiroidismos (2 tipo I y un tipo II). Tres de los casos debutaron con clínica de hipocalcemia: espasmos carpopedales (2) y convulsiones (1), y uno con calcificaciones subcutáneas. Cinco fueron hallazgos de laboratorio. En los tres pseudohipoparatiroidismos la talla se situaba por debajo del percentil 3 y dos pacientes presentaban rasgos somáticos de osteodistrofia hereditaria de Albright. Las pruebas de imagen objetivaron calcificaciones en los ganglios basales en 2 pacientes y hallazgos característicos de enfermefad de Kearn Sayre en un paciente. No se encontraron diferencias significativas entre los valores de calcio y fósforo al diagnóstico entre los dos grupos. El nivel de PTH al diagnóstico en los hipoparatiroidismos fue < 10 pg/ml y entre 180-290 pg/ml en los pseudohipoparatiroidismos. La respuesta al tratamiento con 1,25 dihidrocolecalciferol, calcio oral y dieta pobre en fósforo fue satisfactoria excepto en un caso de pseudohipoparatiroidismo que fue resistente a las dosis estándares.

Conclusiones. A pesar de que el pseudohipoparatiroidismo se controla con dosis de vitamina D y calcio menores a las del hipoparatiroidismo, las variaciones de respuesta obligan a individualizar la pauta.

P-64

QUISTE PARATIROIDEO. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE TUMORACIÓN CERVICAL. PRESENTACIÓN DE UN CASO

M.A. Molina Rodríguez, L. Espinoza Colindres, I. González Casado, S. Garcimartín Arévalo, G. López Valero y R. Gracia Bouthelier

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital La Paz. Madrid.

Introducción. El quiste paratiroideo es una entidad clínica muy poco frecuente (descritos unos doscientos casos) que debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de tumoración en región anterior del cuello. Su importancia clínica reside en que puede simular nódulos tiroideos y asociarse en un 10% a hiperparatiroidismo e hipercalcemia.

Presentamos el caso de una niña con sospecha clínica inicial de nódulo tiroideo en que la punción por aspiración con aguja fina (PAAF) demostró quiste paratiroideo.

Caso clínico. Niña de 13 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, acude a nuestra consulta con historia de un mes de haberse detectado en forma casual una tumoración en región anterior del cuello, sin progresión del tamaño. No síntomas de disfunción tiroidea ni de compresión local. La exploración física reveló tumoración cervical de aproximadamente 3 cm de diámetro en región paratraqueal derecha. No signos inflamatorios ni adenopatías cervicales.

Hemograma, bioquímica sanguínea y función tiroidea normal.

Anticuerpos antitiroideos negativos.

Ecografía tiroidea: en lóbulo derecho lesión anecoica de 2,8 x 2,7 cm de diámetro anteroposterior y transversal respectivamente de margen nítido y realce acústico posterior. Posterior a ésta existe otra lesión similar de 0,6 x 0,2 cm. Resto de la glándula normal. Gammagrafía tiroidea: lóbulo derecho aumentado de tamaño objetivándose en el mismo una hipocaptación bien circunscrita en su base, correspondiente a formación nodular hipofuncionante. PAAF: punción aspiración de 7 ml de líquido cristalino de nódulo laterocervical derecho con una concentración de PTH en dicho líquido mayor de 2500 pg/ml.

Subsecuentemente se realizó estudio de metabolismo fósforo-calcio en sangre y orina, vitamina D en suero, PTHi y calcio iónico siendo los resultados normales.

Tras la PAAF resolución del quiste y después de 6 meses de seguimiento, la paciente se encuentra asintomática y sin evidencia de recidiva.

Conclusión. El quiste paratiroideo debe considerarse en el diagnóstico diferencial de las tumoraciones cervicales. El diagnóstico definitivo debe establecerse mediante PAAF con la determinación de PTH en el líquido obtenido siendo una técnica diagnóstica y terapéutica. La extirpación quirúrgica sólo está indicada en caso de recidiva.

P-65

CAMBIOS *IN VITRO* DE LA POBLACIÓN CELULAR SOMATOTROPA Y EN EL CONTENIDO INTRACELULAR INDIVIDUAL DE GH POR IPAMORELIN (SEGRETAGOGO DE GH) Y GHRH, EN RATAS HEMBRA

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

Departamento de Ciencias Morfológicas y Hospital Universitario Reina Sofía. Facultad de Medicina.

Introducción y objetivos. Los secretagogos de hormona de crecimiento (GH) estimulan la liberación de GH a través de un receptor que se expresa en hipotálamo e hipófisis entre otros tejidos. Entre estos secretagogos de GH cabe mencionar a GHRP 6, como uno de los más clásicos y estudiados, e Ipamorelin entre los nuevos secretagogos que estimulan GH pero no otras hormonas hipofisarias. Por otro lado, la población celular somatotropa en la rata es heterogénea (por inmunotinción células densas y células claras) y parece responder a estímulos de forma diferente una subpoblación celular u otra, según los casos.

En este trabajo estudiamos los efectos *in vitro* de secretagogos de GH (Ipamorelin y GHRP 6) o GHRH, sobre la composición de la población somatotropa y el contenido intracelular de GH, en cultivos de células hipofisarias obtenidos de ratas hembras jóvenes que recibieron de forma crónica Ipamorelin, GHRH o suero salino.

Material y métodos. Se administró a ratas hembras de sesenta días, Ipamorelin (100 µg/kg/día; grupo Ipamorelin), GHRH (10 µg/kg/día; grupo GHRH) o suero salino (grupo Salino) durante veintiún días. Tras cuatro horas de la última inyección, los animales se sacrificaron por decapitación y se obtuvieron las adenohipófisis. Se realizó una dispersión enzimática/mecánica y las células se cultivaron en monocapa durante tres días. A continuación se retiró el medio y se trataron los cultivos con Ipamorelin (10^{-8} M), con GHRP 6 (10^{-8} M), con GHRH (10^{-8} M) o medio control durante cuatro horas, para estudiar la liberación de GH mediante radioinmunoensayo y tras fijación de la monocapa e inmunotinción anti-GH determinar la composición celular somatotropa. Algunos de los cultivos monocapa se levantaron con tripsina/colagenasa y se transfirieron a membranas IMMOBILON™ y se trataron asimismo durante cuatro horas con los mismos agentes que en el caso de los cultivos monocapa, pa-

ra finalmente determinar mediante análisis de imagen el contenido intracelular de GH de las membranas inmunoteñidas para GH.

Resultados. En condiciones basales, el porcentaje de células somatotropas *in vitro* fue menor en los cultivos monocapa del grupo Ipamorelin ($P < 0,05$), por disminución en el porcentaje de células GH densas, pero no en el grupo GHRH. El contenido intracelular de GH en condiciones basales fue menor en los grupos Ipamorelin y GHRH que en el grupo salino ($P < 0,05$). En los cultivos monocapa, excepto en algún estímulo con somatostatina, el porcentaje de células somatotropas totales no se modifica por estímulos con Ipamorelin, GHRP 6, GHRH o somatostatina, aunque sí se modifica la proporción de células GH inmunoteñidas densas/claras. El contenido intracelular de GH, individualmente considerado, es menor en los casos de estímulos con somatostatina ($P < 0,05$) que en el basal o tras Ipamorelin, GHRP 6 o GHRH, en los grupos salino e Ipamorelin, pero no en el grupo GHRH.

Conclusiones. El descenso del porcentaje de células somatotropas en el grupo pretratado con Ipamorelin y del contenido intracelular individual de GH en los grupos pretratados con Ipamorelin y GHRH *in vitro*, sugiere la persistencia del efecto estimulador sobre las células somatotropas predeterminado *in vivo*. El porcentaje total de células somatotropas prácticamente no se modifica y parece que las respuestas a estímulos se ajustan por modificaciones en la proporción de células GH densas/claras. En el grupo pretratado con GHRH, pero no en el pretratado con Ipamorelin, la ausencia de modificación en el contenido intracelular de GH, tras diversos estímulos, sugiere la existencia de desensibilización celular somatotropa.

P-66
MECANISMOS DE MODULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE PROLACTINA POR ESTRADIOL E IGF-I

A.I. Arroba, L.M. Frago, J. Argente y J.A. Chowen

Departamento de Endocrinología. Unidad de Investigación. Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid.

Introducción. El factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I) y los estrógenos, interactúan en el control de la producción de prolactina (PRL) en las células lactotropas antehipofisarias. Dicha interacción puede efectuarse a través de los receptores de ambos y/o mediante activación de cascadas intracelulares, dado que en algunos tejidos el IGF-I puede activar el receptor de estrógenos, y viceversa.

Objetivo. Investigar el efecto de los estrógenos e IGF-I sobre la producción de prolactina y sus mecanismos de acción. Diseño experimental: Se emplearon cultivos celulares de línea hipofisaria GH3, estimulados con estradiol (10 nM) o IGF-I (10 ng/ml), en presencia o ausencia del péptido bloqueante para el receptor de IGF-I, JB1 (0,5 mcg/ml), o de Tamoxifen, un inhibidor competitivo del receptor de estrógenos. Tras la recogida de las células, se extrajo el contenido proteico total. Mediante inmuno-westernblot se detectó la PRL, cuantificándose posteriormente las bandas, que se normalizaron frente a la proteína total.

Resultados. El estradiol aumentó significativamente la expresión de PRL, mientras que el IGF-I la inhibió. La administración conjunta de IGF-I y estradiol no produjo ningún efecto sobre los niveles control de PRL. El estímulo con IGF-I sobre cultivo celular incubado con JB1, bloqueó la acción de IGF-I sobre la expresión de PRL; sin embargo, el JB1 no bloqueó el efecto producido por el estradiol. El Tamoxifen, que actúa como bloqueante del receptor de estrógenos, inhibió el efecto del estradiol sobre la expresión de PRL, no afectando la acción de IGF-I.

Conclusiones. *1)* El estradiol estimula la expresión de prolactina, mientras que el IGF-I la inhibe; *2)* Su administración conjunta no modifica la expresión de prolactina; *3)* Los efectos parecen dirigirse a sus propios receptores, sugiriendo que interactúan en la misma cascada intracelular.

P-67
PORCENTAJE DE PASO DE LA LEPTINA A TRAVÉS DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA DURANTE LA GESTACIÓN

M.C. García, M. López, I. Casas, C. Diéguez y R. Señarís

Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, U.S.C. Madrid.

La leptina es una hormona secretada principalmente aunque no de forma exclusiva por el tejido adiposo, que regula la ingesta y el gasto energético. La posible función de los niveles elevados de leptina durante la gestación todavía es desconocida, pero resulta paradójico que la elevada concentración de leptina en el plasma materno no esté asociada con una disminución de la ingesta, y refleja que la gestación podría ser un estado en el que se presenta una resistencia hipotalámica a la leptina. Nuestro grupo ha demostrado que la disminución de la sensibilidad a esta hormona durante este período se debía, al menos en parte, a una disminución en los niveles de la forma larga biológicamente activa del receptor de leptina (Ob-Rb). Por ello, el **objetivo** de este trabajo fue evaluar si esta resistencia era también debida a una saturación en el transporte de la leptina a través de la barrera sangre/LCR. Para ello se comparó la proporción de leptina en líquido cefalo-raquídeo (LCR)/suero en ratas hembra Sprague-Dawley no gestantes (NP) y ratas en los días 18 –19 de gestación (P). Los líquidos cefalorraquídeos se obtuvieron, bajo anestesia con ketamina (4 mg/kg de peso), insertando una palomilla de calibre 23 directamente en la cisterna magna. Además de las muestras de LCR, se extrajeron muestras de sangre por punción cardíaca para la determinación de los niveles de leptina mediante RIA (Linco Research, St Charles, MO). Nuestros resultados demuestran una significativa disminución de la proporción de leptina en LCR/suero en ratas gestantes con respecto a ratas no gestantes (NP: $4,10 \pm 0,45$ vs P: $2,25 \pm 0,57$; $p < 0,01$). Esto sugiere que durante la gestación se produce una saturación del transporte de leptina al cerebro, que junto con la reducción en la expresión de la forma larga de su receptor contribuiría a generar una estado de resistencia a esta hormona.

P-68
EFECTO DEL ESTADO TIROIDEO Y ESTEROIDES GONADALES SOBRE LOS NIVELES DE GHRELIN

S.A. Tovar, E. Caminos, L.M. Seoane, F.F. Casanueva* y C. Diéguez

Departamento de Fisiología, *Departamento de Medicina. Facultad de

Medicina. Santiago de Compostela.

Ghrelin, el ligando endógeno para los receptores de secretagogos de GH se identificó por primera vez en estómago, y posteriormente se ha encontrado en otros tejidos como hipotálamo, hipófisis, riñón testículo y ovario.
Se ha visto que Ghrelin está implicado tanto en la regulación de la secreción de GH como en el control de la ingesta a través de la modulación del balance energético.
Objetivos. Determinar las implicaciones fisiológicas de Ghrelin en la regulación del balance energético asociado al estado tiroideo y el efecto de los esteroides gonadales.
Material y métodos. Ratas macho y hembra *Sprague-Dawley* adultas. Se utilizaron dos grupos, ratas macho y hembra que fueron sometidas a orquidectomía, ratas macho hipertiroideas (tratadas con t4), hipotiroideas (Aminotriazol) y eutioroideas.
Las muestras fueron obtenidas a través de sangre troncal por decapitación, y analizadas mediante RIA.
La expresión del ARNm de Ghrelin fue analizada mediante Northern-blott en estómago.
Resultados. Se observó que en el grupo de ratas *hipotiroideas* los niveles plasmáticos de Ghrelin se elevan (124,2 ± 11,04 *vs* 262 ± 39,3 ng/ml; **p < 0,01). En ratas *hipertiroideas* por el contrario se produce una disminución de los niveles plasmáticos de Ghrelin (75,64 ± 6,05 *vs* 124,2 ± 11,04 ng/ml; **p < 0,01).
La medida de la expresión de ARNm en estómago muestra que los niveles del gen se elevan de forma significativa en ratas hipotiroideas.
Las hembras *ovariectomizadas* presentan una disminución de los niveles plasmáticos de Ghrelin con respecto a los controles (87,6 ± 14,4 vs 149,9 ± 9,6; ng/ml; **p < 0,01). En los machos la *gonadectomía* disminuye los niveles plasmáticos de Ghrelin (120,3 ± 8,04 vs 85,9 ± 5,8; ng/ml; **p < 0,01).
Conclusión. Los niveles plasmáticos de Ghrelin están regulados por otros tejidos como ovario y testículo. Además esta hormona representaría una respuesta de adaptación a variaciones en el eje hipotálamo-hipófiso-tiroides.

P-69
VARIACIONES DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE GHRELIN EN EL TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES Y EN RATAS DEFICIENTES DE GH

L.M. Seoane, E. Caminos, S.A. Tovar, F.F. Casanueva* y C. Diéguez
Departamento de Fisiología, *Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Santiago de Compostela.

La identificación y aislamiento de Ghrelin, el ligando endógeno para el receptor de secretagogos de GH ha supuesto un gran avance en le regulación de la secreción de GH.El estómago es el órgano donde se sintetiza principalmente este péptido, aunque se ha demostrado su presencia en otros tejidos. La presencia del receptor para secretagogos de GH en distintas zonas cerebrales nos puede mostrar una clara relación entre hipotálamo, hipófisis y estómago. Este péptido tiene una gran acción estimuladora sobre la secreción de GH.
Objetivo. Determinar el efecto de los glucocorticoides sobre los niveles de Ghrelin. Determinar los niveles plasmáticos de Ghrelin en ratas deficientes en GH.
Material y métodos. Ratas macho *Sprague-Dawley* adultas, en el tratamiento *dosis-respuesta*, se administró dexametasona a dosis de: 40, 10 y 2,5 µg/Kg intraperitonealmente durante 1 semana. En el tratamiento *tiempo-respuesta* se administró el glucocorticoides a una dosis de 40 µg/Kg a tres tiempos distintos (24 y 72 horas, 1 semana). Se midieron los niveles plasmáticos de Ghrelin y de ARNm en estómago, en ratas deficientes en GH (dwarf) y a un grupo de estas se le sometió a tratamiento con GH durante 4 días. Los niveles plasmáticos de Ghrelin fueron analizados por RIA y el análisis de la expresión de ARNm de Ghrelin mediante Northern-blott.
Resultados. Se observó como a medida que aumentamos la dosis de glucocorticoides los niveles de ARNm de Ghrelin se incrementan de forma proporcional. Por el contrario los niveles plasmáticos de Ghrelin disminuyen a medida que aumentamos la dosis siendo significativa la disminución a una dosis de 40 µg/Kg (124,3 ± 15,2 *vs* 85,76 ± 7,45 ng/ml; *p < 0,05). Se veía como al aumentar el tiempo de tratamiento aumentaban los niveles de ARNm siendo el aumento a una semana de un 76% con respecto al control.El grupo de ratas enanas presenta unos niveles plasmáticos de Ghrelin inferiores significativamente respecto al grupo control (124,98 ± 12,12 *vs* 81,27 ± 7,4 ng/ml; **p < 0,01), en el grupo de ratas enanas al que se le administra GH se produce un incremento de los niveles plasmáticos de Ghrelin que no es significativo respecto al grupo control. Los niveles de ARNm de Ghrelin en estómago disminuyeron en un 34% en el caso de las ratas enanas con respecto a los controles mientras que la disminución en las ratas enanas tratadas con GH fue de un 47%.
Conclusión. Los niveles plasmáticos de Ghrelin están regulados por GC, aunque estos cambios no parecen ser debidos a alteraciones en los niveles de ARNm en estómago. Los niveles de Ghrelin están regulados de manera importante por GH, cuando existe deficiencia de esta hormona se produce una acusada disminución tanto de niveles plasmáticos como de ARNm estomacal.

P-70
GDNF ES CAPAZ DE REGULAR LA EXPRESIÓN DE GENES EN CÉLULAS ADENOHIPOFISARIAS

C.A. Cañibano, R. Llovo, C. Diéguez y C.V. Álvarez
Laboratorios Ramón Domínguez. Departamento de Fisiología. Santiago de Compostela.

Introducción. GDNF es un Factor Neurotrófico Derivado de la Glía, que pertenece a la familia de ligandos TGFβ. Como él otros ligandos NTN, ART y PSPN, GDNF interacciona con un complejo receptor de membrana constituido por un receptor RET que atraviesa la membrana celular, exponiendo su cola citoplasmática con residuos tirosina potencialmente fosforilables. Un segundo receptor perteneciente a la familia de receptores ligados a GPI (glicofosfatidílinositol), al que se conoce con el nombre de GFRα. Existen hasta cuatro tipo de receptores α específicos para cada uno de los ligandos anteriormente nombrados, aunque se admite la posibilidad de una alternancia entre ellos. Es a través de este tipo de receptor como GDNF interacciona con el complejo promoviendo una respuesta celular. GDNF puede actuar sobre la célula de manera independiente de RET (Trupp, 1999), es decir vía GFR(, aunque es esta última una cuestión vagamente

estudiada. Ha sido en nuestro laboratorio, donde se describe por vez primera la presencia de cada uno de los componentes del sistema, GDNF, RET y GFRα, en células adenohipofisarias de rata (Urbano, 2000) y en humanos (Japón, 2001) de una manera significativa.

Objetivo. Nuestro estudio se centra en una línea celular derivada de la adenohipófisis de rata las GH4C1, capaces de producir GH y PRL. Trataremos de observar cuál es la respuesta de estas células a GDNF no solo a distintos tiempos sino también a distintas dosis.

Material y métodos. Cultivo de la línea celular GH4C1. Experimentos tiempo respuesta (GDNF 50 ng/ml) y dosis respuesta (GDNF (0,1,10,30,50,100)ng/ml). Aislamiento de t RNA y posterior análisis por Northern Blot.

Resultados y conclusiones. Los experimentos tiempo respuesta fueron analizados para *c-myc*, *Pit-1*, *PRL y GH*, viendo que las diferencias eran más acusadas en el caso de *Pit-1*. De este modo podemos concluir que GDNF puede actuar sobre las GH4C1 de manera independiente de RET, e incluso que a mayores dosis de GDNF esta respuesta se acentuaría más.

P-71
GHRELIN: VARIACIONES EN LA EXPRESIÓN GÁSTRICA Y NIVELES PLASMÁTICOS POR EFECTO DE LA RESTRICCIÓN ALIMENTICIA EN RATAS DE CICLO NORMAL Y GESTANTES

J.E. Caminos*, O. Gualillo**, R. Nogueiras*, L.M. Seoane*, F.F. Casanueva*** y C. Dieguez*

*Departamento de Fisiología, **Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS) y ***Departamento de Medicina-Molecular Sección de Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela.

Ghrelin es un péptido endocrino, recientemente caracterizado en extractos de estómago de rata y fue identificado como el ligando endógeno para el receptor de los secretagogos de la Hormona de Crecimiento. Este péptido cumple funciones en el crecimiento, mediante la regulación de la secreción de la Hormona de crecimiento y la modulación del balance energético a través del control de la ingesta alimenticia. Las evidencias obtenidas hasta la presente, indican que ghrelin es un importante péptido endocrino, que enlaza el sistema gastrointestinal y el cerebro en la regulación de la ingesta y el gasto energético.

El presente estudio, se intenta clarificar las implicaciones fisiológicas de ghrelin en la regulación del balance energético, examinando el efecto de la desnutrición a lo largo de 21 días (restricción al 30% respecto al control), en ratas de ciclo normal y gestantes, mediante la medida de los niveles plasmáticos de ghrelin por radioinmunoanálisis (RIA) y la expresión del mRNA gástrico de ghrelin por Northern blot.

Los del presente trabajo muestran claramente, que la restricción crónica de alimento, conduce a un incremento en los niveles plasmáticos de ghrelin en ratas hembras de ciclo normal respecto a controles alimentadas *ad libitum*. En las ratas gestantes, sometidas a restricción alimenticia, los niveles plasmáticos de ghrelin, se elevan particularmente durante la fase final de la gestación (días 19 a 21 de gestación) respecto al grupo de ratas preñadas, alimentadas *ad libitum*. Ghrelin gástrico, analizado por Northern blot, muestra un patrón de expresión similar al analizado en plasma, siendo mayor en el grupo con restricción alimenticia respecto al alimentado *ad libitum*, tanto en ratas de ciclo normal como en ratas gestantes.

En conclusión, estas observaciones indican que los niveles plasmáticos y gástricos de ghrelin, se elevan en estado de restricción alimenticia en ratas de ciclo normal y gestantes respecto a los grupos control alimentados *ad libitum*, sugiriendo que el incremento en los niveles de ghrelin, juegan un papel importante como regulador fisiológico en la homeostasis nutricional y puede representar una respuesta de adaptación para prevenir alteraciones asociadas a la desnutrición.

P-72
RESISTINA: DISTRIBUCIÓN Y REGULACIÓN POR AYUNO Y HORMONAS GONADALES

R. Nogueiras*, O. Gualillo**, J.E. Caminos*, F.F. Casanueva*** y C. Diéguez*

*Departamento de Fisiología, **Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS) y ***Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela.

La resistina es una proteína de 12,5 kD descubierta muy recientemente en el tejido adiposo. Diferentes estudios han demostrado que esta hormona está implicada en la resistencia a la insulina y podría explicar la relación entre la obesidad y la diabetes tipo 2, ya que sus niveles de expresión en el suero son muy elevados en ratones obesos. Sin embargo, algunos estudios realizados en humanos han negado esta hipótesis al observar que la expresión de resistina en el tejido adiposo es baja incluso en individuos obesos.

El objetivo de este trabajo ha sido el de comprobar la distribución de resistina en diferentes tejidos de rata y su regulación mediante el ayuno y las hormonas gonadales.

Para determinar los posibles cambios con la edad se utilizaron ratas Sprague-Dawley de 15, 45, 60 y 90 días de edad, mientras que para el estudio del efecto de hormonas gonadales se utilizaron ratas de 21 y 60 días de edad orchidectomizadas y ovariectomizadas durante tres semanas. Las técnicas empleadas en el estudio han sido el Southern blot, Northern blot y RT-PCR.

Nuestros resultados demuestran que esta nueva hormona, además de expresarse en el tejido adiposo, también se localiza en el músculo esquelético, estómago, glándula submandibular, glándula suprarrenal, duodeno, yeyuno, intestino grueso y testículo. Además la resistina presenta un patrón dimórfico ya que sus niveles de expresión son significativamente mayores en los machos que en las hembras. La gonadectomía provocó una severa disminución en la expresión de resistina mientras que la ovariectomía no varió los niveles de resistina. Por último, la expresión de la hormona disminuyó claramente en el tejido adiposo y en el músculo esquelético tras 72 horas de ayuno.

En conclusión, estos resultados indican que: a) la expresión de resistina no es específica del tejido adiposo, b) resistina está inducida por la testosterona y c) se encuentra bajo control nutricional.

P-73
DIABETES INSÍPIDA CENTRAL POR HISTIOCITOIS DE LANGERHANS

A. Cepedano Dans*, M. Carames**, C. Calaviño*, I. López Conde*, C. García Plata*, F.J. González Gómez* y R. Morales*

Dptos. Pediatría de *Hospital Xeral de Lugo. **Hospital Comarcal Barco de Valdeorras.

Introducción. La diabetes insípida central (DIC) se caracteriza por incapacidad parcial o total para concentrar la orina, por anomalías de síntesis o secreción de ADH. Es poco frecuente, y las causas adquiridas como los tumores de esa región seguidas de enfermedades (enf.) sistémicas, entre ellas la histiocitosis (hist.), son las responsables de la mayoría de los casos. La hist. define un grupo de enf. producidas por acúmulo o proliferación primaria de células del sistema mononuclear-fagocítico, que tienen su origen en la médula ósea. Según la estirpe celular participante tenemos 3 clases siendo la clase I la caracterizada por células de Langerhans, clase II por macrófagos y clase III por células plasmáticas.

Caso clínico. Niño de 12 a que presenta vómitos y evolutivamente astenia, anorexia, polidipsia y poliuria. Antecedentes: parto con ventosa, fractura parietal a los 9 m; gastroenteritis a los 8 a que precisó ingreso. Antecedentes familiares sin interés relacionado. Exploración física: peso 50 kg, talla 158 cm, xerosis con lesiones de rascado, no adenopatías, abdomen sin masas, testes 5 cc, soplo sitólico II/VI. Hemograma y frotis periférico normal, glucemia y creatinina normales. Na: 148 mEq/l, osmolalidad (osmol.) plasmática: 300 mOsmol/l, osmol. urinaria: 399 mOsmol/l. Tras 2 horas de restricción hídrica: Na: 151 mEq/l, osmol. Plasmática: 307 mOsmol/l, osmol. urinaria: 400 mOsmol/l. Se administra desmopresina subcutánea aumentando la osmol. urinaria a 800 mOsmol/l. Hormonas tiroideas y test de TRH normales. Test de LHRH (0,30',60'): FSH: 0,25 UI/l, 0,73 UI/l, 1,04 UI/l; LH: 0,10 UI/l, 0,10 UI/l, 0,20 UI/l. Hipoglucemia insulínica: glucemia basal: 70 mg/dl, a 30': 30 mg/dl; cortisol basal: 13,8 mcg/ml, aumento a 21,2 mcg/ml; GH basal: 0,95 ng/ml, pico GH: 1,04 ng/ml. Test de clonidina: curva plana. IGF-I: 150 ng/ml. Testosterona total: 0,3 nmol/l. Serie ósea: normal. RMN: engrosamiento de tallo hipofisario. Gammagrafía ósea: mayor depósito de trazador en región parieto-occipital derecha y rama derecha de maxilar. Biopsia de la lesión: hist. de células de Langerhans. Con diagnóstico de Hist. de células de Lansgerhans de riesgo intermedio se inicia tratamiento según protocolo de SEOP 96 con vinblastina y prednisona presentando recaída posterior y pasando a protocolo de tratamiento de alto riesgo: vinblastina, etopósido y prednisona.

Comentario. La hist. tiene una incidencia de 1/200.000 niños cada año. Las formas de presentación clínica varían desde una lesión única, con resolución espontánea, hasta formas severas de evolución fatal, y cuadros intermedios caracterizados por lesiones óseas e infiltración de tejidos como en la DIC, traducción de la proliferación de células de Langerhans a nivel hipotalámico y/o hipofisario como es el caso de este niño.

P-74
MUTACIONES EN EL GEN DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS (AR) EN PACIENTES CON SÍNDROME COMPLETO E INCOMPLETO DE INSENSIBILIDAD A LOS ANDRÓGENOS

M. Fernández-Cancio[1], J. Rodríguez[1], C. Esteban[1], P. Andaluz[1], M. Andrade[2], R. Gracia[3], M.L. Granada[4], I. Hernández de la Calle[1], A. Rodríguez[5], J. del Valle[6], A. Carrascosa[1] y L. Audí[1]

[1]Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, Barcelona; [2]Hospital Xeral, Vigo; [3]Hospital La Paz, Madrid; [4]Hospital Germans Trias-Pujol, Badalona; [5]Hospital Txagaarritxu, Vitoria, y [6]Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

La insensibilidad a los andrógenos, debida a mutaciones en el gen AR localizado a nivel del cromosoma Xq11-12, provoca en los pacientes 46,XY un pseudohermafroditismo masculino cuyo fenotipo puede ir desde la ausencia total de masculinización de los genitales externos (síndrome de insensibilidad completa o CAIS) hasta fenotipos con manifestaciones variables, pero agrupados actualmente bajo la denominación de síndrome de insensibilidad parcial o PAIS. Las exploraciones clínica, anátomo-patológica y bioquímica orientan el diagnóstico etiológico, siendo éste sólo fiable en los CAIS adecuadamente caracterizados y no así en los PAIS. Es actualmente aconsejable realizar el análisis del gen AR ya que sólo el hallazgo de alguna mutación permite confirmar el diagnóstico y realizar estudios familiares.

Hemos analizado el gen AR en pacientes afectos de un síndrome de resistencia a los andrógenos. Las técnicas utilizadas han consistido en: -1) extracción de DNA procedente de sangre periférica; -2) amplificación mediante PCR de 14 segmentos correspondientes a la secuencia codificarte del gen (7 segmentos del exón 1 y exones 2 a 8); -3) análisis de anomalías estructurales de los productos de PCR mediante técnica de SSCP; -4) secuenciación automática de los segmentos.

Se han caracterizado 7 mutaciones distintas (6 en CAIS y 1 en PAIS). Las mutaciones halladas se distribuyen: - en el exón 1, dos mutaciones distintas (una deleción de 10 pb que predice una proteína truncada de 168 aminoácidos (aa) y secuencia anómala a partir del aa 82 en dos hermanas con CAIS y otra deleción de un nucleótido C que da lugar a una proteína truncada de 223 aa y secuencia anómala a partir del aa 218 en otra paciente con CAIS); - en el exón 4, una mutación (el cambio puntual Ile680Asp en una paciente con CAIS); - en el exón 5, una mutación (el cambio puntual Trp741Arg en una paciente con CAIS); - en el exón 6, una mutación (el cambio puntual Tyr781 Asp en una paciente con CAIS); - en el exón 7, dos mutaciones (la deleción de 3 nucleótidos que provoca la pérdida del aa Asp833 en una paciente con CAIS, y el cambio puntual Arg855His en otra paciente con PAIS). De estas 7 mutaciones dos han sido descritas en la literatura (Trp741Arg y-Arg855His) (http:/www.mcgill.ca/androgendb/).

Los resultados obtenidos permiten observar: - 1) existe una gran variedad de mutaciones en el gen AR (5 de 7 son mutaciones no descritas en un Registro que contiene más de 300 mutaciones distintas); - 2) existen mutaciones recurrentes (en nuestra serie sólo 2 de 7, Trp741Arg y Arg855His) que se localizan sobre todo en los exones 5 y 7; - 3) a pesar de que las mutaciones se localizan con menor frecuencia en el exón 1, en nuestra serie 2 de 7 afectan este exón.

La variedad de mutaciones hallasen el gen AR en pacientes con sospecha diagnóstica de síndrome de insensibilidad a los andrógenos demuestra la necesidad de realizar un análisis exhaustivo del gen para confirmar el diagnóstico.

P-75
¿EXISTEN INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS VALIDOS COMO PREDICTORES DE HIPOGLICEMIAS EN MACROSOMAS HIJOS DE MADRE NO DIABÉTICA? ESTUDIO PROSPECTIVO

A. Feliu Rovira, A. Balaguer Santamaria, G. Castillejo de Villasante, J. Escribano Subias y J. Alfonso Diego
Hospital Universitario de Sant Joan de Reus. Reus. Tarragona.

Introducción. Una complicación frecuente de los recién nacidos de peso elevado para la edad gestacional (RNPE) es la hipoglucemia. Su presentación se ha atribuido clásicamente a un hiperinsulinismo fetal que, según la hipótesis de Penderson, seria secundario a un exceso de aporte glucídico a través de la placenta. Dicho hiperinsulinismo, sería también responsable del aumento ponderal fetal.
Se ha encontrado relación entre variables antropométricas del recién nacido y el desarrollo de hipoglucemias, si bien no existen indicadores útiles para identificar los macrosomas con mayor riesgo de hipoglucemia. Disponer de un buen indicador de hipoglucemias nos permitiría intensificar los controles en los pacientes de mayor riesgo.
Material y métodos. Se han estudiado prospectivamente 78 RNPE excluidos los hijos de madre diabética, realizándose controles glucémicos a la 1,2,3,6 y 12 horas de vida. Se ha valorado además la edad gestacional (FUR y Dubowitz), peso, talla; perímetros cefálico, torácico y braquial; pliegues cuadricipital, tricipital, bicipital supraililaco y subescapular así como variables antropométricos de los padres y la ganancia de peso durante la gestación.
Resultados. Aunque la mayoría de hipoglucemias se presentaron en la primera hora de vida (55%), no se hallaron diferencias entre las glucemias medias de las 5 determinaciones practicadas. Se encontraron diferencias significativas del grupo de individuos que presentaron hipoglucemias respecto al índice ponderal, perímetro braquial, cociente braquiocefálico, pliegues cuadricipital, bicipital, tricipital y subescapular. En cuanto a las variables maternas, se hallaron diferencias significativas respecto al peso y el índice de masa corporal de la madre antes de la gestación y el incremento de peso durante el 1er y 2º trimestres del embarazo.
Conclusiones. Aunque existen diferencias significativas respecto a algunas variables antropométricas del grupo que presentó hipoglucemias, dichas diferencias no ofrecen un valor predictivo aceptable para ser utilizarlas como indicador.
De todas las variables estudiadas, las maternas son las que más relación muestran con la presentación de hipoglucemias, aunque algunas, como los incrementos de peso durante el embarazo, son de difícil valoración por el gran número de variables confusoras que se ha podido introducir en los controles obstétricos y deberían ser estudiadas de forma específica en otros trabajos.

P-76
LOS GLUCOCORTICOIDES TIENEN UN EFECTO DUAL SOBRE LA PROLIFERACIÓN DE CONDROCITOS DEL CARTÍLAGO DE CRECIMIENTO HUMANO

L. Audí, P. Andaluz, M. Fernández-Cancio, C. Esteban y A. Carrascosa
Unidad Investigación Endocrinología y Nutrición Pediátricas. Hospital Materno-Infantil Valle d'Hebron, Barcelona.

Los tratamientos crónicos con dosis suprafisiológicas de glucocorticoides tienen, durante la infancia, un efecto inhibidor del crecimiento. Algunos de los mecanismos a través de los cuales los glucocorticoides inhiben el crecimiento longitudinal del esqueleto han sido descritos tanto a nivel de regulación sistémica como local. Los glucocorticoides a dosis elevadas podrían inhibir la secreción de GH y/o la síntesis de IGF-I, aunque este mecanismo no ha sido comprobado en todos los trabajos. A su vez los glucocorticoides podrían a nivel local del cartílago de crecimiento inhibir la acción de GH y/o de IGF-I. Hemos estudiado el efecto de la dexametasona (Dx) a concentraciones crecientes (10^{-9} a 10^{-5} M) sobre la proliferación de condrocitos epifiseales fetales humanos obtenidos en un primer pase de su cultivo. Las células fueron deprivadas de suero durante 48 h e incubadas, en cuadruplicado, en medio HAM F-12 control o con IGF-I (100 ng/ml) o con Dx (10^{-9} a 10^{-5} M) durante otras 48 h, midiéndose la incorporación de timidina-H3 al DNA durante las últimas 24 h. Se han estudiado 12 cultivos procedentes de fetos (EG 18-22 s; 6 masculinos y 6 femeninos).
La concentración más baja de Dx (10^{-9} M) estimula significativamente la proliferación celular (129 ± 41 %, M ± DS), aunque no se observó en 4 de los 12 cultivos, sin relación con los diagnósticos. La estimulación desaparece a partir de 10^{-8} M (109 ± 35%), siendo el efecto inhibitorio a partir de 10^{-7} M (10^{-7} M = 88 ± 33%; 10^{-6} M = 80 ± 26% y 10^{-5} M = 66 ± 25%). Las concentraciones bajas de Dx, que equivalen a concentraciones fisiológicas circulantes en sangre de glucocorticoides, no sólo no inhiben la proliferación de condrocitos epifiseales humanos sino que pueden tener un efecto estimulador. Por el contrario las concentraciones suprafisiológicas tienen un efecto inhibidor de la proliferación. La inhibición de la proliferación celular a nivel del cartílago de crecimiento podría constituir uno de los mecanismos a través de los cuales los glucocorticoides a dosis suprafisiológicas inhiben el crecimiento del esqueleto. Sin embargo, los glucocorticoides a concentraciones fisiológicas son probablemente necesarios para la biología normal del cartílago de crecimiento.

P-77
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y GENÉTICA MOLECULAR EN NUESTRA POBLACIÓN AFECTA DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

M. Chueca*, M. Oyarzabal*, B. Ezquieta**, A. Sola*, A. Berrade* y M. Aizpún*
*Hospital Virgen del Camino, Pamplona. **H. Gregorio Marañón. Madrid.

Objetivos. *a)* Confirmación diagnóstica de formas severas y tardías por biología molecular del gen 21 OH y establecer la relación fenotipo-genotipo. *b)* Estudio genético-molecular de formas de hiperandrogenismos funcionales sospechosos de HSC forma tardía.
Material y métodos. Análisis genético molecular en 26 familias de las formas severas, tardías y diagnóstico de portadores de la deficiencia de 21 OH (101 padres y hermanos); 7 presentaban la forma clásica con pérdida salina, 2 con forma virilizante simple y 12 formas tardías. Se han estudiado 5 familias con hiperandrogenismo funcional con niveles de 17 hidroxiprogesterona elevados (> 3 SDS de los valores de re-

ferencia tras el test de ACTH).

Resultados. El análisis del gen de la esteroide 21-hidroxilasa nos ha permitido la caracterización de todos los pacientes con las formas severas de la deficiencia. Todos han presentado mutaciones severas en ambos alelos paterno y materno, excepto un paciente que presentó la mutación Val281Leu en su alelo materno. Se ha caracterizado una mutación nueva no descrita, en un paciente con la forma pierde sal. En ninguno de los casos la mutación encontrada se ha producido "de novo", los progenitores han resultado portadores en cada uno de los casos. Cuatro de los hermanos de pacientes han resultado también portadores.

Las formas tardías o leves de la deficiencia han sido caracterizadas parcialmente (78%). Cinco de los pacientes han mostrado mutaciones severas en uno de los cromosomas, con importantes implicaciones para el consejo genético. Hemos diagnosticado 2 hermanos afectos de la deficiencia y detectado tres formas "crípticas", confirmadas con el estudio bioquímico.

Ha existido una buena correlación fenotipo-genotipo en las formas severas, todos los pacientes que presentaron dos mutaciones severas presentaron la forma pierde sal. En las formas tardías que clínicamente son parecidas a los hiperandrogenismos la correlación no es significativa. Todos los hiperandrogenismos estudiados han sido negativos salvo una paciente que ha resultado portadora de una mutación severa. Los pacientes con formas severas han alcanzado una talla final que iguala o mejora su talla diana, en todos los casos.

Conclusiones. La Distribución y frecuencia de mutaciones en nuestra población ha resultado, en parte, peculiar (> frecuencia Gln318stop)

Este estudio nos permite aportar la mayor información posible de cara al consejo genético y además diagnosticar hermanos afectos de la enfermedad que no se conocían.

P-78

PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO POR DÉFICIT DE 17β-HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA

A. Mainou, J.A. Blanco[1], Calvo[2], M. Granada[3], L. Castaño[4], L. Audí[5], A. Mangas y J. Bel

Servicios de Pediatría, [1]Cirugía Pediátrica, [3]Bioquímica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. [2]Hospital Materno-Infantil Las Palmas. [4]Hospital de Cruces, Bilbao. [5]Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.

Introducción. El déficit de 17β-HSD debido a mutaciones en el gen de 17β-HSD tipo 3 es una causa poco frecuente de pseudohermafroditismo masculino. Es una enfermedad autosómica recesiva que se manifiesta, en los varones, por hipomasculinización caracterizada por hipoplasia de genitales internos, ausencia de próstata y genitales externos femeninos. Este fenotipo es debido a déficit de síntesis testicular de testosterona, que conlleva a insuficiente formación de dihidrotestosterona. En la pubertad se aprecia aumento de LH y de la secreción testicular de androstendiona; el aumento del cociente androstendiona/testosterona es característico de la enfermedad. En la pubertad, cantidades significativas de androstendiona son convertidas en testosterona en tejidos periféricos, por isoenzimas de la familia 17β-HSD, dando lugar a virilización.

Presentamos un caso de pseudohermafroditismo masculino por déficit de 17β-HSD.

Caso clínico. Paciente de 11 años de edad con fenotipo femenino, que durante el último año presenta hipertrofia de clítoris y aparición de vello pubiano, acompañado de cambios en la voz que ha adquirido un timbre grave.

Antecedentes: Padres primos hermanos. Embarazo y parto normales; amnicentesis a las 18 semanas de gestación: cariotipo 46XY; ecografia fetal: genitales de aspecto femenino. Al nacer genitales externos femeninos; no se repite cariotipo.

Exploración física: P: 58 kg, T: 164,5 cm, acné frontal, voz grave. Genitales: P5 A2 S1, clítoris hipertrófico de 5 cm de longitud, labios mayores pigmentados, seno urogenital con meato uretral en posición normal, masa palpable inguinal derecha compatible con gónada.

Exploraciones complementarias: Cariotipo: 46 XY. Ecografía pélvica: no se visualiza útero ni ovarios.

RNM pélvica: no se visualiza útero; se observan dos estructuras una en cada trayecto inguinal que parecen corresponder a gónadas.

Estudio hormonal: LH: 11,8 mUI/mL, FSH: 18,1 mUI/mL, cortisol 6,8 µg/dl, estradiol 5,3 ng/dl, DHA-S: 1401 ng/mL, androstendiona 396 ng/dl, testosterona 200 ng/dl, cociente androstendiona/testosterona: 2 (N: 0,12 ± 0,11), SHBG 20 nmol/L.

Laparoscopia: ausencia de estructuras mullerianas.

Examen psiquiátrico: niña educada con patrones femeninos aceptados e intereses relacionados con ellos; rechazo de patrón masculino. *Examen ORL:* pequeño quiste en cuerda vocal derecha

Estudio molecular del gen HSD17B3 (cromosoma 9q22): exon 11: nucleótido 23 cambio de citosina por timina en homocigosis (secuenciación), codon 282: cambio de CCG (prolina) —- CTG (leucina) posición.

Tratamiento:

Gonadectomia bilateral. (Vena espermática derecha androstendiona 140.000 ng/dl, testosterona 40.800 ng/dl, A4/T: 3,45; vena espermática izquierda: androstendiona 19.000 ng/dl, testosterona 3500 ng/dl, A4/T: 5,5). Anatomia patológica gónadas: fragmentos de tejido testicular con hiperplasia difusa de las células de Leydig y presencia tubular únicamente de células de Sertoli.

Clitoroplastia reductora. Tratamiento hormonal sustitutivo con etinilestradiol. Foniatría.

Comentarios. La presentación clínica compatible, acompañada de cociente androstendiona/testosterona patológico deben sugerir el diagnóstico. El estudio molecular del gen HSD17B3 permite confirmar el diagnóstico de pseudohermafroditismo masculino por déficit de 17 β-HSD.

P-79

DÉFICIT PARCIAL DE RECEPTORES ANDROGÉNICOS CON CORRECCIÓN QUIRÚRGICA HACIA VARÓN

R. Ruiz Cano, J. Gonzalvez, P. Calero, A. Vidal, C. Gutiérrez y C. Lillo

Hospital General Universitario de Albacete. Pediatría Endocrinología PDT.

Introducción. Un recién nacido con genitales ambiguos representa una urgencia médica y psicosocial cuya resolución satisfactoria no se puede realizar basándonos únicamente en

los hallazgos clínicos. El grado de desarrollo genital así como la teórica capacidad funcional al alcanzar la edad adulta, es la base de la asignación del sexo, teniendo en presente que la virilización quirúrgica es siempre más compleja y con peores resultados que la feminización. Presentamos un caso de micropene con hipospadias severo que fue tratado hacia varón.

Caso clínico. Paciente de 3 años de edad, sin antecedentes de interés, que fue remitido al mes de vida por presentar un hipospadias perinorescrotal y un pene de 1,9 cm. Los testes son palpables y el escroto está bien formado. El resto de la exploración física es normal. Exploraciones complementarias al etrcer día de vida: testosterona, androstendiona y aldosterona normales para su edad. Cariotipo: 46 XY. Posteriormente se realiza ecografía abdominal sin observarse estructuras mulerianas. Test de HCG: testosterona basal 0,6 ng/ml y posterior 2,77 ng/ml. DHT basal: 0,83 y postestímulo 1,32. cociente Testosterona/DHT: 2. se realiza prueba terapéutica con enantato de testosterona a 75 mg/m^2 con buena respuesta. En este momento se decide realizar estudio de receptores androgénicos y de 5 alfa-reductasa, para lo que se biopsia piel y escroto con los siguientes resultados: histología testicular dentro de la normalidad; actividad de 5 alfa reductasa: 12,5 pcml/mg (v.n. 177,7 ± 76,5); receptores androgénicos: capacidad máxima 9 cmmol/mg de proteína (v.n. 28,5 ± 8,6).

Tratamiento. Con el diagnóstico de déficit parcial de receptores androgénicos y secundariamente de 5 alfa-reductasa y buena respuesta al tratamiento con testosterona se decide asignar sexo masculino y se corrige el hipospadia quirúrgicamente con buena evolución posterior.

Conclusiones. Creemos que la buena respuesta al ensayo con testosterona depot es un buen indicativo para la correción hacia varón en los casos de ambigüedad sexual secundarios al déficit parcial de receptores androgénicos.

P-80
SÍNDROME DE MORRIS: REVISIÓN DE CASOS

M.C. Mendoza Sánchez, L. Domingo Comeche, M.J. Ballester Herrera, J. Sánchez del Pozo, M.E. Gallego Gómez y G. Lledó Valera

Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Objetivo. El Síndrome de Morris constituye una de las posibles entidades causantes de pseudohermafroditismo masculino. Forma parte de un grupo más amplio de enfermedades en las que existe resistencia periférica a los andrógenos y ocurre como consecuencia de una deficiencia completa en los receptores androgénicos. El objetivo de nuestro trabajo es describir las características de los pacientes diagnosticados de Síndrome de Morris en el Servicio de Endocrinología Pediátrica de nuestro centro en los últimos 15 años.

Material y métodos. Se revisaron las historias clínicas de las niñas diagnosticadas en este tiempo para valorar la edad y las características anatómicas en el momento del diagnóstico, así como el tratamiento.

Resultados. En los últimos 15 años se han diagnosticado 4 pacientes de Síndrome de Morris en nuestro Servicio, todos ellos con cariotipo 46 XY. En el caso 3 el diagnóstico fue tardío, tras consultar a los 15 años por amenorrea primaria. Como antecedente de interés había sido intervenida de hernia inguinal bilateral a los 11 meses de vida practicándose herniorrafia previa inserción de los "ovarios". En el resto de las niñas el diagnóstico fue: caso 1, a los 4 años tras cirugía de hernia inguinal bilateral con extirpación en el lado derecho de gónada compatible con teste; caso 2, al nacimiento por genitales ambiguos; caso 4, a los 4 meses por clitoromegalia. Los niveles de testosterona en todos ellos eran compatibles con la edad al diagnóstico y con gónada masculina. En todas las niñas el útero estaba ausente, salvo en el caso 3 que presentaba un útero muy rudimentario. La anatomía de la vagina varió desde vagina de 1,5 cms en el caso 2, hasta vagina completa en el caso 3. Los casos 1 y 3 comenzaron tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos tras la gonadectomía al estar ya en la edad puberal. Además, el caso 1 inició tratamiento a los 17 años con dilataciones vaginales con tallos de Hegar sin mucho éxito, por lo que actualmente se está planteando plastia vaginal con sigma. Recibe tratamiento con calcio y vitamina D por osteopenia.

Conclusiones. El Síndrome de Morris constituye una patología poco frecuente. Sin embargo, hay que tenerla en cuenta a la hora del diagnóstico diferencial de genitales ambiguos o amenorrea primaria. No hay que olvidar que una forma de presentación puede ser la hernia inguinal bilateral en una niña y que en estos casos es preciso estudiar el cariotipo. La orientación psicosexual de estas pacientes debe ser siempre femenina.

P-81
SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD A LOS ANDRÓGENOS: ANÁLISIS GENÉTICO-MOLECULAR DEL GEN RA (RECEPTOR DE ANDRÓGENOS)

C. Quinteiro García[1], J. Barreiro[2], L. Castro Feijoo[2], L. Loidi[1], Varela[3], F. Domínguez[4] y M. Pombo[2]

Hospital Provincial. [1]Unidad de Medicina Molecular. [2]Unidad de Endocrinología, Crecimiento y Adolescencia. [3]Cirugía Pediátrica. [4]Dpto. de Fisiología. Santiago de Compostela.

Introducción. Mutaciones en el receptor de los andrógenos (RA) causan el Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos (AIS), una enfermedad ligada al cromosoma X. Esta entidad tiene una expresión fenotípica variable lo que ha permitido su clasificación en AIS completa (CAIS) o feminización testicular, formas parciales (PAIS) y formas leves (MAIS). El diagnóstico de AIS se establece en individuos con características clínicas de escasa masculinización de genitales, afectación de la espermatogénesis, estructuras müllerianas rudimentarias o ausentes, cariotipo 46XY, síntesis de testosterona normal o aumentada con conversión normal a dehidrotestosterona, LH normal o elevada y afectación de la unión de los andrógenos en fibroblastos de piel genital. El diagnóstico molecular se basa en la identificación de mutaciones en el gen RA. Este gen es de copia única localizado en el cr.Xq11-12 que se expande en 90 kb y codifica para una proteína de 910-919 aa.

Material y métodos. *Paciente 1:* AIS completo. Niña de 2 a, RN normal con genitales externos femeninos. Al mes de edad se encuentra un bultoma inguinal izquierdo y se programa para cirugía de hernia inguinal izquierda donde se encuentra tejido testicular normal. Cariotipo 46XY. En la ecografía abdominal no se visualizan genitales internos femeninos.

Paciente 2: AIS parcial. Niña de 1 mes con genitales ambiguos. En los labios mayores se palpan masas redondeadas que parecen corresponder a gónadas. Ligera hipertrofia de clítoris. Orificio uretral posterior en la zona que correspondería a la horquilla vulvar. No se observa orificio vaginal, ligera fusión de labios menores. Cariotipo 46XY. Anatomía patológica de la gónada: tejido testicular normal. En la ecografía abdominal no se visualiza ninguna estructura que pudiera corresponder a útero o vagina.

Métodos. Hemos estudiado toda la región codificante del gen RA. Para ello se obtuvo ADN mediante un método convencional de fenol-cloroformo y se hicieron 8 PCRs, una para cada exón amplificando también todas las zonas de corte y empalme. Posteriormente los productos de PCR fueron secuenciados mediante el método dideoxi.

Resultados. En la paciente 1 hemos encontrado una mutación en la primera base del intrón 2: IVSDS, G > T,+1. Esta zona del gen está altamente conservada y codifica para el dominio de unión al ADN de la proteína y en la paciente 2 la mutación Val866Leu (GTG > TTG) en el exón 7 del gen, en la porción del receptor que actúa en la dimerización después de su unión al ligando.

Conclusión. Debido a que para el diagnóstico de esta entidad no existen criterios clínicos definitivos, el análisis mutacional del gen AR es de gran importancia para la caracterización completa del Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos. Además este análisis puede hacerse por procedimientos no invasivos en ADN de leucocitos de sangre periférica y puede ser el único método de diferenciación entre las formas esporádicas y familiares de resistencia androgénica.

P-82
SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD A LOS ANDRÓGENOS CON ESTUDIO DE LA MUTACIÓN DEL RECEPTOR

L. Espinoza Colindres, I. González Casado, G. López Valero, S. Garcimartín Arévalo, A. Oliver Iguacel, L. Audí Perera y R. Gracia Bouthelier

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital La Paz. Madrid.

Introducción. Los andrógenos ejercen su efecto en el desarrollo del fenotipo normal masculino a través del receptor de andrógenos (AR), codificado por un gen del cromosoma X (X q11-q12).

Se han descrito un número importante de mutaciones que causan grados variables de resistencia a los andrógenos cuya expresión fenotípica abarca desde una feminización completa hasta varones con defectos mínimos de virilización o infertilidad.

Presentamos el caso de un Síndrome de Insensibilidad Parcial a Andrógenos (SIPA) por una mutación puntual en el exon 7 (R855-H).

Caso clínico. Recién nacida, primera hija de padre no consanguíneos, parto a las 40 semanas, con peso al nacer de 3.140 g y talla de 50,5 cm, con situación intersexual: micropene o clítoris de 0,5 cm, bolsas-labios escrotales muy hipoplásicas, con gónadas palpables de aproximadamente 0,5 cc. Orificio uretral único a nivel escrotal. Prader III.

Exploraciones complementarias:

– Cariotipo en linfocitos de sangre periférica: 46,XY
– Test corto de gonadotropina (a los 10 días de vida):
  *Testosterona I: 2799 pg/ml
  *Testosterona II: 1742 pg/ml.
– SDHEA: 356 µg/dl (VN: 199-334); Androstendiona: 726 ng/ml (VN: 46-371).
– Eco pélvica: en bolsas labio escrotales se observan testes de ecogenicidad y tamaño normal (1 cc).
– Uretrogenitografía: no se observan trayectos fistulosos ni vagina ni útero.
– Cistoscopia: uretra de aspecto masculino, con utrículo prostático.

Con 15 días de vida gonadectomía bilateral por vía escrotal. A.P.: testículos y epidídimo con mínimas alteraciones.

Con 2 años y 6 meses se realiza clitoroplastia. Anatomía Patológica del tejido extirpado: cuerpos cavernosos.

– Eco pélvica: no se visualizan útero ni anejos.

Estudio del gen de receptor de andrógenos (RA): mutación puntual (cambio de G por A a nivel del exón 7) que predice en la proteína el cambio de aminoácido 855 (Arginina-Histidina) (R855H) (Dra. Audí).

Conclusión. En la actualidad el estudio de los estados intersexuales incluye además de la valoración clínica, estudios de Biología Molecular, los cuales han permitido conocer un gran número de mutaciones en el receptor de andrógenos y se ha puesto de manifiesto una importante variabilidad en la relación genotipo-fenotipo. En la toma de decisión de asignación del sexo se tiene en cuenta, además de otros aspectos, que la virilización quirúrgica es siempre más compleja y con peores resultados que la feminización.

P-83
PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO CAUSADO POR UNA NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS (AR)

C.J. del Valle Núñez*, A.L. Gómez-Gila*, E. Fernández-Hernández*, J. Rodríguez**, M. Fernández Cancio**, C. Esteban**, L. Audí** y A. Carrascosa**

*Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.
**Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Se estudia un lactante de 8 meses, al que se había asignado sexo de mujer al nacimiento a pesar de que presentaba un fenotipo con moderada hipertrofia de clítoris, mínima fusión de unos gruesos labios mayores, en los que se palpaban gonadas, y vagina muy corta (paciente 1). Dos nuevos nacidos con posterioridad en el seno de la misma familia, que mostraban el mismo fenotipo, también fueron estudiados (paciente 2 y 3).

Métodos y resultados. La ecografía no evidenció estructuras müllerianas en ninguno de los 3 pacientes y el cariotipo era 46, XY. Un test de hCG (3000 Ul/m^2, 0 h, 48 h y 5° día de la prueba) se realizó en dos de ellos y no evidenció bloqueo en la biosíntesis de los andrógenos.

Paciente 1 (EC: 8 meses)

	Basal	48 h	5° día	7° día
Δ_4Androstendiona (ng/dl)	31,5	51,5	71,6	70,2
Testosterona libre (ng/dl)	0,55	1,79	1,61	1,67
Dihidrotestosterona (ng/ml)	0,46	0,90	0,92	0,71

Paciente 2 (EC: 3 meses)

	Basal	48 h	5° día	7° día
Δ_4Androstendiona (ng/dl)	58,7	94,2	124	89,1
Testosterona libre (ng/dl)	0,29	1,16	1,24	1,17
Dihidrotestosterona(ng/ml)	6,44	9,25	2,13	1,93

Inicialmente, el gen AR fue analizado en el paciente 1. Las técnicas utilizadas consistieron en: *1)* Extracción de DNA procedente de sangre periférica. *2)* Amplificación mediante PCR de 14 segmentos correspondientes a la secuencia codificante del gen (exón 1, 7 segmentos y exones 2 a 8). *3)* Análisis de anomalías estructurales de los productos de PCR mediante técnica de SSCP. *4)* Secuenciación automática del/los segmentos con variación en la migración.

Una vez caracterizada la mutación presente en el paciente 1, se estudiaron mediante secuenciación automática del exón portador de la mutación los otros 2 pacientes referidos, así como al resto de la familia, encontrando 2 sujetos más afectados y 7 mujeres portadoras.

La mutación en el gen AR de esta familia consiste en un cambio puntual de un nucleótido en el codón 680 situado en el exón 4: AAT en lugar de ATT. Dicha mutación conlleva la presencia de asparragina en lugar de isoleucina y el cambio se sitúa en la región de unión del receptor con el esteroide.

Conclusión. Aportamos una nueva mutación en el gen AR que no ha sido descrita en la literatura (http:/www.mgill.ca/androgend/).

P-84
SÍNDROMES DE RESISTENCIA A LA ACTH: A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

M.A. Fuentes y F. Vargas

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario de Elche.

Caso clínico. Paciente de sexo masculino que consulta con 8,5 años de edad por cuadro de astenia, decaimiento, mal rendimiento escolar, intolerancia al ejercicio,... todo de aprox. un año de evolución. Durante ese tiempo ha presentado, coincidiendo con procesos febriles autolimitados, varios episodios recortados (pocos días de duración) en los que se ha agudizado la sintomatología previa, asociando vómitos e hipotensión.

No antecedentes personales ni familiares que hayan resultado de interés para el proceso actual. En la primera visita la exploración física evidencia como únicos hallazgo patológicos un hábito constitucional asténico y una llamativa hiperpigmentación a nivel de labios y encías, areolas mamarias, escroto y pliegues cutáneos; el grado de desarrollo correspondía a un estadío I de Tanner y la TA, normal para su edad, era de 100/60 mmHg. Se solicita, ante sospecha de insuficiencia suprarrenal primaria, estudio analítico; Cortisolemia (8 a.m): < 1 µg/dl, ACTH sérica: 1895 pg/ml, iones en plasma: Na+: 140 mEq/L, K+: 4,2 mEq/L, iones en orina de 24 h.: Na+ : 95 mmol/24 h. (130-250), K+: 52 mmol/24 h.(2,5-125), Actividad de Renina Plasmática (ARP) en D.Supino: 1,8 ng/ml/h (0,2-2,5). La RNM evidencia unas glándulas suprarrenales de tamaño y morfología normales, sin hallazgo patológico alguno. Mantoux negativo. Marcadores de autoinmunidad: Negativos. Función tiroidea normal. La 17-OH-Progesterona basal es de 0,1 ng/ml (0,7-1,5) y, al igual que la cortisolemia, no remonta tras test de estímulo con ACTH exógena.

Con el diagnóstico provisional de Enf. de Addison se inicia tratamiento sustitutivo con Hidrocortisona oral (20 mg/m^2/día), con el que desaparece la sintomatología, persistiendo cierta hiperpigmentación.

Tras 2 años, la función mineralcorticoide, explorada de forma seriada, sigue intacta. Por el momento el paciente no presenta adrenarquia, ni alacrimia, ni achalasia. Ante esta evolución se diagnostica de Déficit aislado de Glucocorticoides / s. de resistencia a la ACTH, solicitándose estudios genéticos aún pendientes de resultado en el momento actual.

Discusión: Desde que esta entidad, en 1959, fue descrita por 1ª vez, se han publicado más de 50 casos como el que presentamos, así como descrito 17 mutaciones del gen del receptor de ACTH asociadas a la disfunción de éste. Nuestro caso pertenecería a un subgrupo especialmente infrecuente, aunque ya reportado en la bibliografía, por debutar clínicamente a una edad (7,5 años) relativamente avanzada.

P-85
SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO I O APACAED. A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Cepedano Dans*, L. Loudi**, J.L. Fernández Iglesias*, R. Pérez Pacín* e I. López Conde*

*Servicio de Pediatría, Hospital Xeral-Calde Lugo. **Unidad de Medicina Molecular, Hospital del Conxo. Santiago de Compostela.

Introducción. El Síndrome poliglandular autoinmune tipo I, también llamado Poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis mucocutánea crónica, distrofia ectodérmica (APECED) es una enfermedad (enf.) autosómica recesiva cuyo diagnóstico (diag.) clínico se basa en la presencia de por lo menos dos componentes de la triada clásica propuesta por Whitaker: hipoparatiroidismo, candidiasis mucocutánea crónica y enf. de Addison. Otras endocrinopatías y enf. autoinmunes pueden asociarse tales como fallo gonadal, DMID, hipotiroidismo, anemia(an.) perniciosa, alopecia, vitiligo, queratopatía, hepatitis, malabsorción intestinal, hipoplasia de esmalte dentario y distrofia ungueal. El diag. genético se basa en el estudio del gen AIRE, situado en el cromosoma 21q22.3.

Caso clínico. Niña de 3 a y 10 m, ingresa por presentar espasmo carpopedal en las horas previas. Exploración física signo de Trousseau positivo. Analítica: calcio 4 mg/dl, fósforo 9,9 mg7dl, magnesio 1,6 ng/ml, PTH terminal < 0,31 ng/ml. El diag. fue hipoparatiroidismo. El tratamiento (trat) 1,25 vitamina D y Calcio. En los 4 años siguientes ingresa en 3 ocasiones: 5a y 3m con poliuria, polidipsia y pérdida de peso y glucemia 346 mg%, pH 7.3, bicarbonato 13,6 mEq/l y cetonuria en orina. El diag. fue diabetes tipo 1 y el trat. insulina. 6a y 5m por hipoglucemia, náuseas y sudoración, apreciando la madre un tono más oscuro de piel. Analítica: glucemia 50 mg%, Na: 124 mEq/l, K: 6,1 mEq/l, cortisol 13 mcg/dl, ACTH 649 pcg/ml, aldosterona 41 pcg/ml, anticuerpos antisuprarrenales positivo débil. Diag: enf. de Addison y el trat. hidrocortisona y fludrocortisona. 7a y 9m por ictericia, an. y astenia. Analítica. Hb 7 gr%, VCM 127,2 fl, Coombs directo negativo, bilirrubina total 2,1 mg/dl, bil. directa 0,40 mg/dl, LDH 1000 U/l, haptoglobina < 38 mg/dl, vitamina (vit) B12: 17,6 pmol/l (148-627), ácido fólico normal, Test de Schi-

lling positivo, anticuerpos antifactor intrínseco positivos, anticuerpos antiparietales negativos (estos últimos se positivizan a los 6 meses), biopsia gástrica: gastritis crónica atrófica moderada. El diag. fue anemia perniciosa y el trat. vit. B12 intramuscular. Durante este tiempo se aprecia hipoplasia del esmalte dental en piezas dentarias. A los 13 a y 11 m sin signos de pubertad y FSH de 63 U/l se induce pubertad con estrógenos.

Realizado estudio genético molecular mediante secuenciación del gen AIRE, se ha encontrado la mutación E88X, en heterocigosis en exón 2 de dicho gen. Esta mutación es heredada del padre.

Conclusiones. En el caso presentado de Síndrome de APECED la paciente tiene asociaciones frecuentes como son el hipoparatiroidismo, enf. de Addison y el fallo gonadal, pero también otras menos frecuentes como la DMID y la atrofia de células parietales. Su particularidad reside sin embargo, en la mutación encontrada (E88X en el exon 2), en heterocigosis, que no ha sido descrita hasta ahora.

P-86
SÍNDROME AUTOINMUNE POLIGLANDULAR ASOCIADO A CARCINOMA PAPILAR TIROIDEO

O. Pérez Rodríguez, J.L. Ruibal Francisco, B. de Miguel Lavisier, E. Aleao Luján y G. Bueno Lozano

Hospital Clínico San Carlos. Departamento de Pediatría. Madrid.

Introducción. El síndrome poliglandular autoimmune (PGA) tipo II es el más frecuente de las inmunoendocrinopatías. El interés del caso que se presenta reside en la edad de la paciente al diagnóstico y en su evolución con la asociación de neoplasia tiroidea a edad temprana.

Caso clínico. Niña de 9 años sin antecedentes personales ni familiares de interés que ingresó por cuadro de vómitos con deshidratación hiponatrémica moderada (Na 125 meq/l) asociada a hipoglucemia cetótica (39 mg/dl) y discreta acidosis metabólica (ph 7,30 bicarbonato 14,4 y exceso de base –9,8). Resuelto el episodio se constató una exploración física sin alteraciones. Se trató de inducir nueva hipoglucemia mediante ayuno de 17 horas sin éxito.

A los 3 meses posteriores al alta se detectaron astenia, anorexia, pérdida de peso e hiperpigmentación cutáneomucosa así como un discreto bocio de consistencia normal. No se repitieron las hipoglucemias ni las alteraciones hidroelectrolíticas. Se sospechó insuficiencia suprarrenal que se corroboró analíticamente, encontrándose además un hipotiroidismo bioquímico y positividad de anticuerpos antisuprarrenales y antitiroideos siendo negativos el resto de autoanticuerpos. Se realizaron Mantoux, radiografía de tórax, ecografía abdominal, ganmagrafía y ecografía tiroideas y test de Nuvacten® resultando normales o negativos. Las pruebas de imagen (TAC y RM abdominal) al diagnóstico mostraron una imagen nodular en la glándula suprarrenal izquierda no modificable al administrar contraste, así como un aumento de tamaño de dicha glándula, siendo la contralateral normal. Este hallazgo no se modificó en los controles posteriores. El metabolismo fosfocálcico, vitamina D, hemoglobina glicosilada y fructosamina fueron normales descartándose hipoparatiroidismo y alteración del páncreas endocrino asociados. Desde el diagnóstico se realizó tratamiento sustitutivo con hidrocortisona (25 mg/m^2/día), 9-(fluorhidrocortisona (0,05 mg/día) y levotiroxina (1 mcg/Kg/día). La hiperpigmentación desapareció completamente a los 9 meses del inicio del tratamiento. Comenzó su desarrollo puberal a los 12 años, presentó la menarquia a los 13,5 años y alcanzó su talla genética. Sus ciclos menstruales son regulares. Posteriormente se mantuvo asintomática, y únicamente presentaba positividad de anticuerpos antisuprarrenales y antitiroperoxidasa, con tendencia a la macrocitosis en el hemograma sin anemia asociada.

A los 18,5 años, sin semiología disfuncional tiroidea asociada, presentó una tumoración laterocervical derecha dolorosa, blanda, no adherida a planos profundos que parecía depender del tiroides, motivo por el cual se realizó ecografía cervical informada como imagen sólida heterogénea de 2,5 cm. La PAAF dirigida por ecografía mostró una morfología celular compatible con carcinoma papilar de tiroides, diagnóstico que se confirmó en el estudio histológico tras realizar tiroidectomía total con linfadenectomía.

Conclusiones. El síndrome poliglandular autoinmune tipo II consiste en insuficiencia suprarrenal primaria con enfermedad tiroidea autoinmune o diabetes mellitus tipo 1 en el mismo individuo. Puede llevar asociado hipogonadismo, enfermedad celiaca, miastenia gravis, otros desórdenes inmunológicos y suele diagnosticarse en la 3ª o 4ª década de la vida.